

**PENGARUH ION TEMBAGA (Cu) DAN SITOKROM-C OKSIDASE
TERHADAP PENYAKIT ALZHEIMER DITINJAU DARI
KEDOKTERAN DAN ISLAM**



3207

Oleh :

LELY NURLAELY

110.2000.144

Skripsi ini diajukan sebagai salah satu syarat

Untuk memperoleh gelar Dokter Muslim

Pada

Fakultas Kedokteran Universitas YARSI Jakarta

Desember 2010

PENGARUH ION TEMBAGA (Cu) DAN SITOKROM-C OKSIDASE TERHADAP PENYAKIT ALZHEIMER DITINJAU DARI ILMU KEDOKTERAN DAN ISLAM

ABSTRAK

Penyakit Alzheimer adalah penyakit neurodegeneratif dan penyebab primer dari gejala demensia. Adanya radikal bebas dan defisiensi ion tembaga dianggap sebagai penyebab penyakit ini. Tujuan dari skripsi ini untuk mendapatkan informasi dan pengetahuan tentang mekanisme dari defisiensi ion tembaga (Cu) dan sitokrom-C oksidase yang dapat menyebabkan penyakit Alzheimer ditinjau dari kedokteran dan Islam.

Penderita Alzheimer terjadi pada usia lanjut, dan didominasi oleh perempuan. Terdapat multifaktor etiologi, salah satunya defisiensi Cu yang menyebabkan keterlambatan dalam perkembangan sistem saraf pusat serta terbentuknya plak amiloid akibat pengaruh radikal bebas, jadi akan mempengaruhi pengangkutan elektron pada rantai respirasi.

Cu merupakan kofaktor terhadap enzim superoksida dismutase (SOD) suatu enzim antioksidan yang diperlukan untuk mengubah radikal anion superoksida menjadi hidrogen peroksida. Cu mempengaruhi kinerja sitokrom-C oksidase dalam rantai respirasi mitokondria untuk menghasilkan energi. Kekurangan energi pada sel saraf di dalam otak menyebabkan penyakit neurodegeneratif. Islam dan kedokteran berpendapat bahwa Alzheimer adalah penyakit penuaan dengan gejala kemunduran daya ingat. Salah satu penyebabnya adalah defisiensi dari ion tembaga.

Kesimpulan dan saran dari skripsi ini adalah bahwa penyakit Alzheimer ini dapat disebabkan oleh defisiensi Cu dan defisiensi dari sitokrom-C oksidase oleh karena itu seharusnya setiap manusia dapat memperhatikan pola makan yang bergizi terutama yang mengandung ion tembaga agar tidak mengalami kekurangan dari Cu.

PERYATAAN PERSETUJUAN

Skripsi ini telah kami setujui untuk dipertahankan dihadapan komisi penguji skripsi, Fakultas Kedokteran UNIVERSITAS YARSI.

Jakarta,

Komisi Penguji,

Ketua,



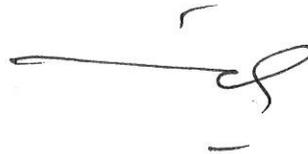
(Dr. Hj. Sri Hastuti, Mkes)

Pembimbing Medik



(DR. Harliansyah, PhD)

Pembimbing Agama



(Drs. M. Arsyad, MA)

KATA PENGANTAR

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

Alhamdulillah segala puji dan syukur saya panjatkan kehadiran Allah SWT karena berkat rahmat dan hidayah-Nya saya dapat menyelesaikan skripsi ini yang berjudul **PENGARUH ION TEMBAGA (Cu) DAN SITOKROM-C OKSIDASE TERHADAP PENYAKIT ALZHEIMER DITINJAU DARI KEDOKTERAN DAN ISLAM.**

Skripsi ini diajukan dalam rangka memenuhi salah satu persyaratan untuk mencapai gelar Dokter Muslim dari Fakultas Kedokteran Universitas Yarsi.

Pada kesempatan ini, perkenankanlah penulis menyampaikan rasa terimakasih yang sebesar-besarnya kepada semua pihak yang membantu, terutama :

1. **Prof. Dr. Hj. Qomariyah, MS, PKK, AIFM**, selaku Dekan FK Universitas YARSI.
2. **Dr. H. Insan Sosiawan Tunru, PhD**, selaku Wakil Dekan II FK Universitas YARSI.
3. **Dr. Hj. Sri Hastuti, Mkes**, selaku Ketua Komisi Penguji yang telah meluangkan waktu untuk menguji saya.
4. **DR. Harliansyah, PhD**, selaku Pembimbing Medis. Beliau dengan segala kesibukannya dan padatnya aktivitas, masih dapat meluangkan waktu untuk membimbing saya guna menyelesaikan skripsi ini.
5. **Drs. H. M. Arsyad, MA**, selaku Pembimbing Agama yang telah membantu saya dalam menyelesaikan skripsi ini terutama yang terkait dari segi Agama Islam.

6. **Staf Perpustakaan Universitas YARSI Jakarta.**
7. **Kedua Orang Tua** saya yang telah memberikan dukungan baik berupa materil, moril, dan curahan doa yang tak pernah henti-hentinya kepada saya.
8. **Sdr. Jery Nurjaman, Amd. Rad,** selaku suami tercinta yang telah memberikan dorongan yang besar dalam proses pembuatan skripsi ini.
9. **Bd. Hj. Aah Aminah, Spd, M. Kes,** terima kasih atas dukungan materil dan moril yang telah diberikan selama ini.
10. **Rekan-rekan** di Universitas YARSI, yang tidak dapat saya sebutkan satu-persatu, terimakasih atas perhatian dan bantuannya.

Penulis menyadari bahwa skripsi ini masih terdapat banyak kekurangan dan jauh dari sempurna, oleh karena itu dengan senang hati penulis menerima saran dan kritik yang membangun.

Akhirnya, penulis berharap agar skripsi ini dapat bermanfaat bagi penulis khususnya dan Civitas Akademika Universitas YARSI serta masyarakat pada umumnya. Amin ya rabbal alamin.

Jakarta, Desember 2010

Penulis

DAFTAR ISI

Abstrak.....	i
Lembar Persetujuan.....	ii
Kata Pengantar.....	iii
Daftar Isi.....	v
Daftar Gambar.....	vii
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Permasalahan.....	4
1.3 Tujuan.....	4
1.3.1 Tujuan Umum.....	4
1.3.2 Tujuan Khusus.....	5
1.4 Manfaat.....	5
BAB II PENGARUH ION TEMBAGA DAN SITOKROM-C OKSIDASE TERHADAP PENYAKIT ALZHEIMER DITINJAU DARI KEDOKTERAN.....	6
2.1 Penyakit Alzheimer.....	6
2.1.1 Defisiensi Cu dan Sitokrom Oksidase Dengan Penyakit Alzheimer.....	12
2.1.2 Gambaran Klinis Penyakit Alzheimer.....	17
2.2 Hubungan Antara Enzim SOD Terhadap Degenerasi Sel.....	19
2.3 Penanganan Preventif Terhadap Penderita Alzheimer.....	24
BAB III PENGARUH ION TEMBAGA DAN SITOKROM-C OKSIDASE TERHADAP PENYAKIT ALZHEIMER DITINJAU DARI ISLAM.....	25
3.1 Pandangan Islam Tentang Penyakit Alzheimer.....	25

3.2	Pandangan Islam Tentang Efek Defisiensi Cu dan Sitokrom-C Oksidase.....	29
3.3	Pandangan Islam Tentang Mekanisme Pencegahan Defisiensi Cu.....	31
3.4	Tinjauan Islam Terhadap Pengaruh Cu Dan Sitokrom-C Oksidase Terhadap Penyakit Alzheimer.....	33
BAB IV KAITAN PANDANGAN ANTARA ILMU KEDOKTERAN DAN ISLAM TENTANG PENGARUH ION TEMBAGA DAN SITOKROM-C OKSIDASE TERHADAP PENYAKIT ALZHEIMER.....		35
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN.....		38
5.1	Kesimpulan.....	38
5.2	Saran.....	39
DAFTAR PUSTAKA.....		41

DAFTAR GAMBAR

No. Gambar	Hal
Gambar 2.1. (A) Gambar struktur sel saraf (neuron) normal. (B) Perbandingan sel saraf normal dengan sel saraf pada penderita Alzheimer.....	8
Gambar 2.2. Potongan koronal dari <i>cerebrum</i> , tampak pada gambar sebelah kiri adalah gambaran otak yang normal dan sebelah kanan adalah gambaran otak yang mengalami penyakit Alzheimer (girus tampak mengkerut dan sulkus melebar).....	9
Gambar 2.3. Gambar A menunjukkan jaringan patologis (plak amiloid) di <i>cerebrum</i> . Gambar B menunjukkan pengerutan dari jaringan saraf (<i>tangles</i>).....	11
Gambar 2.4. Komponen dari rantai pengangkut elektron , tampak ion hidrogen dipompa ke luar dari matriks mitokondria ke dalam ruang intermitokondria.....	15
Gambar 2.5. Pengaruh proses penuaan (aging) yang dipengaruhi sistem imun (sitokin), saraf (neurotransmitter) dan endokrin (hormon).....	20
Gambar 2.6. Jalur pembentukan dan penghancuran molekul oksigen reaktif (ROS) melalui enzim SOD, Glutation peroksidase (GPx) dan glutation reduktase (GRx). GSH (glutation tereduksi), GSSG (glutation teroksidasi).....	23

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Penyakit Alzheimer merupakan penyakit neurodegeneratif yang bersifat progresif. Penyakit ini telah diketahui sebagai penyebab primer dari gejala demensia pada populasi lanjut usia. Saat ini, penyakit Alzheimer masih belum diketahui dengan jelas penyebabnya. Namun dengan berkembangnya ilmu pengetahuan, beberapa faktor terutama adanya keterkaitan radikal bebas dianggap memegang peranan penting dalam neurodegeneratif dari penyakit Alzheimer (Uabundit *et al*, 2010). Selain itu ditemukan pula faktor-faktor lain yang mempengaruhi proses neurodegeneratif seperti faktor genetik, faktor biokemikal, dan faktor neuropatologikal. Faktor-faktor tersebut terbukti memiliki peranan yang menyebabkan stres oksidatif (OS) dalam proses patogenesis penyakit Alzheimer (Zana *et al*, 2007).

Stres oksidatif tersebut timbul dalam jangka waktu beberapa tahun tergantung dari manifestasi lipid, protein dan oksidasi DNA serta abnormalitas dari mitokondria (Zana *et al*, 2007). Pada pasien penyakit Alzheimer terjadi peningkatan lipid peroksidasi (*4-hydroxynonenal* (HNE) atau *2-propenal* (*acrolein*)). Seperti yang ditemukan dalam cairan serebrospinal (CSF) dan plasma. Penelitian lebih lanjut telah membuktikan bahwa, beberapa zat yang bersifat antioksidan mampu menghambat proses oksidasi protein amiloid- β ($A\beta$) serta menghambat pembentukan struktur jaringan amiloid- β dan menekan pembentukan plak pada jaringan otak besar (Uabundit *et al*, 2010).

Beberapa penelitian juga melaporkan bahwa α -tocopherol dan asam askorbat dapat menurunkan resiko terjadinya penyakit Alzheimer. Lebih lanjut penggunaan antioksidan dengan jangka waktu yang lama dapat menekan proses perjalanan penyakit. Berdasarkan informasi yang telah disebutkan di atas, zat-zat yang bersifat antioksidan telah menjadi fokus dalam penelitian terhadap penyakit degeneratif saat ini (Uabundit *et al*, 2010).

Penyakit Alzheimer umumnya lebih banyak dijumpai di negara-negara maju. Hal ini terkait dengan semakin tingginya umur harapan hidup di negara-negara maju (yang merupakan salah satu indikator bahwa derajat kesehatan suatu negara semakin tinggi dan tergolong maju). Pada tahun 2000 organisasi Kesehatan Dunia (WHO), memperkirakan lebih dari satu milyar orang tua yang berusia lebih dari 60 tahun atau 10 persen penduduk dunia mengidap penyakit Alzheimer. Hal ini erat kaitannya dengan jumlah penduduk dunia yang memiliki usia lanjut, jenis kelamin dan hormonal. Diperkirakan penderita Alzheimer pada tahun 2002 mencapai 123 populasi/ 100.000 penduduk per tahun (Japardi, 2002).

Pada penelitian yang dilakukan terhadap hewan percobaan ditemukan, bahwa defisiensi Cu dalam jangka waktu lama dapat menyebabkan gangguan perkembangan pada sistem saraf pusat hewan tersebut (Owen, 1981). Pada percobaan tersebut ditemukan adanya gangguan pada proses mielinisasi syaraf pusat (Kumar, 2006).

Defisiensi Cu dan enzim sitokrom-C oksidase, pada penyakit otak Alzheimer dapat menjadi faktor resiko timbulnya penyakit tersebut, seperti rendahnya asupan tembaga akibat kebutuhan gizi yang kurang seimbang (Klevay, 2007). Dalam Islam dijelaskan bahwa makanan dan minuman haruslah dalam jumlah yang sesuai, tidak berlebihan, aman serta halal. Dikhawatirkan

kurang mengkonsumsi makanan yang mengandung Cu dapat menimbulkan kemudharatan bagi kita seperti timbulnya penyakit degeneratif sel.

Cu juga berperan dalam enzim SOD. Enzim SOD berfungsi untuk merubah radikal superoksida menjadi hidrogen peroksida di dalam mitokondria. Defisiensi Cu menyebabkan aktifitas SOD rendah, akibatnya jumlah radikal bebas di dalam sel akan meningkat. Oleh sebab itu terdapat hubungan antara jumlah Cu dengan faktor resiko terjadinya penyakit Alzheimer (Klevay, 2007).

Sitokrom-C oksidase atau kompleks IV merupakan suatu enzim multi subunit yang mengkatalis pemindahan elektron dari sitokrom-C ke dioksigen pada tahap akhir fosforilasi oksidatif dalam mitokondria. Secara umum defisiensi sitokrom-C menyebabkan gangguan terhadap rantai respirasi. Hal ini terkait juga dengan asidosis laktat, mudah lelah, kardiomiopati, dan beberapa penyakit neurodegeneratif (Hamzah dan Gitlin, 2002). Defisiensi Cu pada manusia juga dapat menyebabkan beberapa penyakit saraf lainya seperti sindrom mielopati, kekakuan otot, dan ataksia sensoris (Kumar, 2006).

Dalam Islam dijelaskan betapa pentingnya upaya untuk menjaga kesehatan dan Allah memiliki kehendakNya dalam membentuk apa saja dalam tubuh kita, sebagaimana dalam firman Allah :

الَّذِي خَلَقَكَ فَسَوَّنَكَ فَعَدَلَكَ ﴿٧﴾ فِي أَيِّ صُورَةٍ مَّا شَاءَ رَكَّبَكَ ﴿٨﴾

Artinya : “ Yang telah menciptakan kamu lalu menyempurnakan kejadianmu dan menjadikan (susunan tubuh)mu seimbang. Dalam bentuk apa saja yang Dia kehendaki, Dia menyusun tubuhmu” (Q.S. Al-Infithaar (82) : 7-8).

Telah dijelaskan juga bahwa kita sebagai manusia haruslah makan dan minum yang sesuai jumlahnya dan tidak berlebihan, aman serta halal. Seperti dalam firman Allah SWT pada surah Al A`raf (7) ayat 31 yang berbunyi “*Hai anak Adam, pakailah pakaianmu yang indah di Setiap (memasuki) mesjid. Makan dan minumlah, dan janganlah berlebih-lebihan. Sesungguhnya Allah tidak menyukai orang-orang yang berlebih-lebihan*”.

1.2 Permasalahan

Berdasarkan uraian di atas maka dapat dibahas beberapa hal seperti berikut :

1. Bagaimana patofisiologi terjadinya penyakit Alzheimer?
2. Bagaimana mekanisme dari Cu yang dapat menyebabkan penyakit Alzheimer?
3. Bagaimana mekanisme dari defisiensi sitokrom oksidase yang dapat menyebabkan penyakit Alzheimer?
4. Bagaimana pandangan Islam terhadap mekanisme dari defisiensi Cu dan sitokrom-C oksidase dapat menyebabkan penyakit Alzheimer?

1.3 Tujuan

Adapun tujuan yang hendak dicapai dari penulisan skripsi ini adalah :

1. Tujuan Umum

Mendapatkan informasi dan pengetahuan tentang bagaimana mekanisme dari defisiensi Cu dan defisiensi sitokrom oksidase yang dapat menyebabkan penyakit Alzheimer ditinjau dari ilmu kedokteran dan Islam.

2. Tujuan Khusus

- a. Untuk mengetahui patofisiologi dari penyakit Alzheimer.
- b. Mengetahui bagaimana mekanisme dari defisiensi Cu dapat menyebabkan penyakit Alzheimer.
- c. Mengetahui mekanisme dari defisiensi sitokrom oksidase dapat menyebabkan penyakit Alzheimer.
- d. Mengetahui bagaimana pandangan Islam terhadap mekanisme dari defisiensi Cu dan defisiensi sitokrom oksidase dapat menyebabkan penyakit Alzheimer.

1.4 Manfaat

Beberapa manfaat yang diharapkan dari hasil penulisan skripsi ini adalah :

1. Untuk Penulis

Mendapatkan pengetahuan yang lebih luas terhadap faktor-faktor apa saja yang dapat menyebabkan defisiensi Cu dan sitokrom-C oksidase sehingga menyebabkan timbulnya penyakit Alzheimer.

2. Untuk Universitas YARSI

Memberikan kontribusi dalam informasi ilmiah bagi seluruh civitas akademika Universitas YARSI mengenai mekanisme defisiensi Cu dan sitokrom-C oksidase sehingga menyebabkan timbulnya penyakit Alzheimer ditinjau dari ilmu kedokteran dan Islam.

3. Untuk masyarakat

Masyarakat dapat mengenal serta memahami tentang komplikasi yang dapat ditimbulkan dari defisiensi Cu dan sitokrom-C oksidase yaitu berupa penyakit Alzheimer ditinjau dari ilmu kedokteran dan Islam.

BAB II

PENGARUH ION TEMBAGA DAN SITOKROM-C OKSIDASE

TERHADAP PENYAKIT ALZHEIMER DITINJAU DARI

KEDOKTERAN

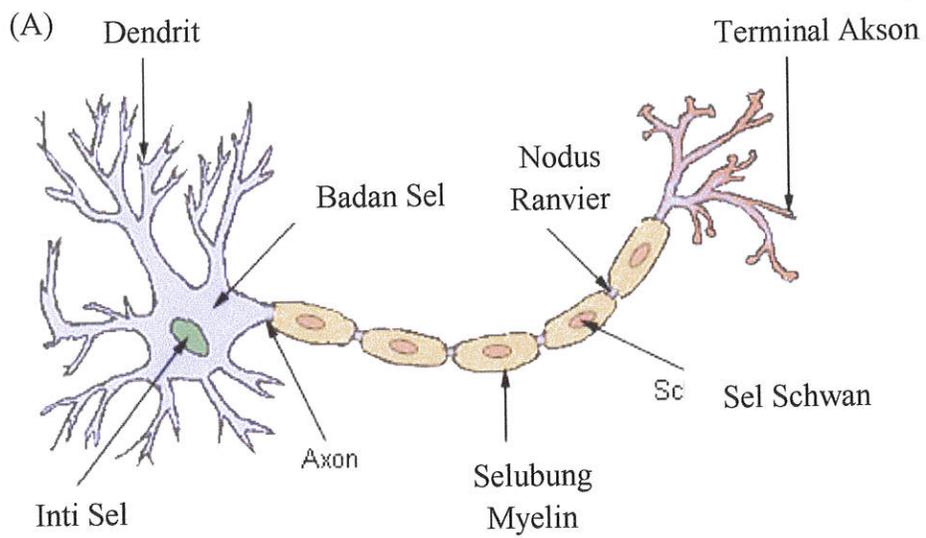
2.1 Penyakit Alzheimer

Penyakit Alzheimer merupakan suatu penyakit gangguan otak yang ditemukan oleh Alois Alzheimer berkebangsaan Jerman pada tahun 1906. Penyakit ini menyebabkan terjadinya kemunduran daya ingat atau memori, kemampuan berfikir dan tingkah laku. Karakteristik penyakit ini ditandai dengan terbentuknya jaringan patologis berupa plak (*plaque*) dan pengkerutan sel saraf (*tangles*) pada jaringan otak besar. Plak dan pengerutan sel terjadi oleh karena penumpukan dari hasil oksidasi protein beta amiloid di dalam dan di antara sel-sel saraf yang selanjutnya dapat menyebabkan kerusakan dari sel-sel saraf otak besar (*cerebrum*) (Bellingham *et al*, 2004; Rooney dan Greenberg, 2010).

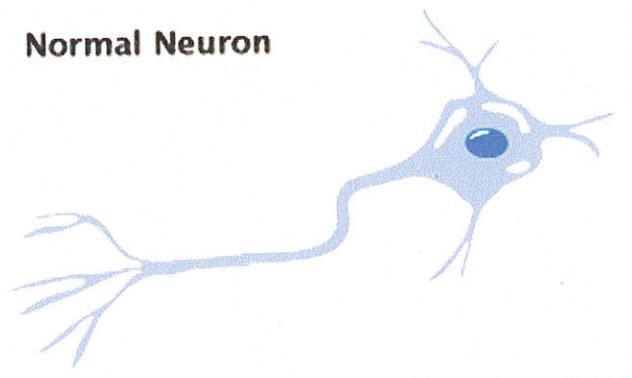
Biasanya penderita Alzheimer terjadi pada usia 65 tahun ke atas sebagai akibat pertambahan sel saraf otak yang mati atau rusak sejalan dengan meningkatnya umur dan semakin lanjutnya usia. Angka kejadian dari penyakit Alzheimer ini didominasi oleh perempuan dari pada laki-laki. Angka harapan hidup penduduk Indonesia rata-rata mencapai usia 65-70 tahun. Hal ini menunjukkan bahwa di Indonesia juga ada kecenderungan peningkatan penderita Alzheimer yang tinggi (Japardi, 2010).

Secara umum, populasi manusia lanjut usia (manula) yang menderita penyakit Alzheimer disertai demensia akan mengalami gangguan kesehatan fisik dan hambatan dalam melakukan aktivitas sehari-hari. Untuk itu pasien yang menderita penyakit Alzheimer memerlukan perawatan serta perhatian yang cukup baik oleh keluarga maupun orang-orang yang dekat dengan pasien. Secara definisi, demensia adalah hilangnya kemampuan intelektual, seperti berpikir dan mengingat. Demensia bukanlah suatu penyakit, tetapi hanya merupakan bagian dari gejala yang menyertai suatu kelainan atau penyakit. Penyakit Alzheimer timbul secara perlahan-lahan, dan dikatakan bahwa penyakit ini bukanlah proses yang normal dari penuaan (*aging*) (Leon dan Moyer, 1999).

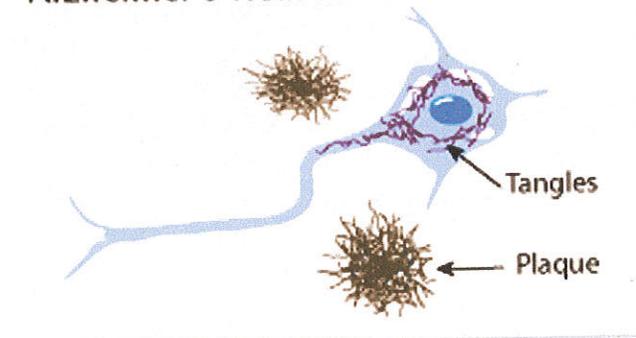
Pada bagian *cerebrum* penderita Alzheimer tampak mengalami atrofi, di mana girus-girus otak akan tampak mengalami pengkerutan dan sulcusnya akan terlihat melebar. Proses ini diperkirakan dimulai pada lobus oksipital serta ditemukan pula hilangnya selubung mielin pada susunan sel saraf (Gambar 2.1) (Frosch *et al*, 2005; Sjobeck *et al*, 2005). Pada kasus yang lebih berat, akan tampak seluruh bagian korteks *cerebrum* mengalami atrofi yang kemudian menyebar sampai ke daerah amigdala dan hipokampus. Lapisan korteks tersebut akan terlihat lebih tipis dari normal dan saluran ventrikel otak yang berfungsi mengalirkan cairan serebrospinal akan tampak lebih lebar pada pemeriksaan CT-Scan seperti yang ditunjukkan pada gambar (Gambar 2.2) (Yaari dan Bloom, 2007).



(B) **Normal Neuron**

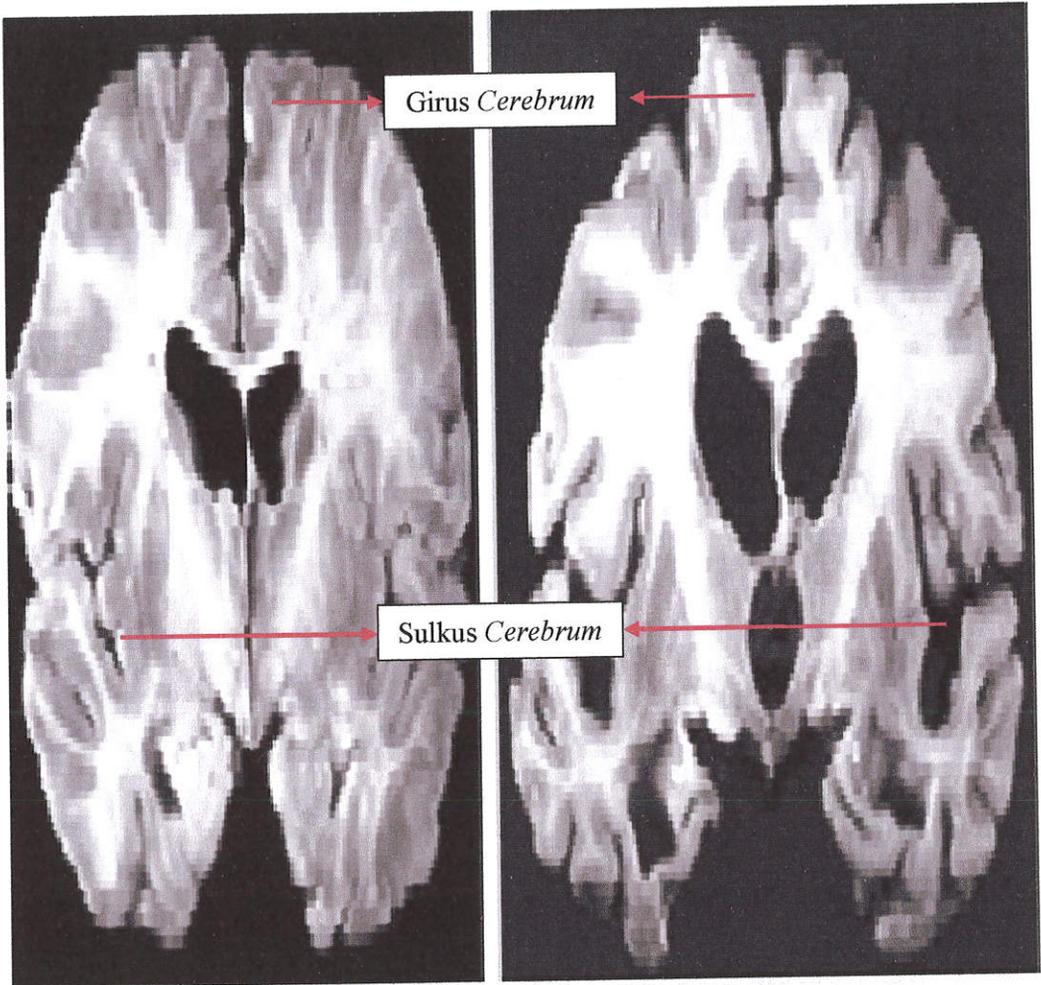


Alzheimer's Neuron



Gambar 2.1 (A) Gambar struktur sel saraf (neuron) normal. (B) Perbandingan sel saraf normal dengan sel saraf pada penderita Alzheimer.

Sumber : Yaari dan Bloom, 2007



Gambar 2.2 Potongan koronal dari *cerebrum*, tampak pada gambar sebelah kiri adalah gambaran otak yang normal dan sebelah kanan adalah gambaran otak yang mengalami penyakit Alzheimer (girus tampak mengkerut dan sulkus melebar).

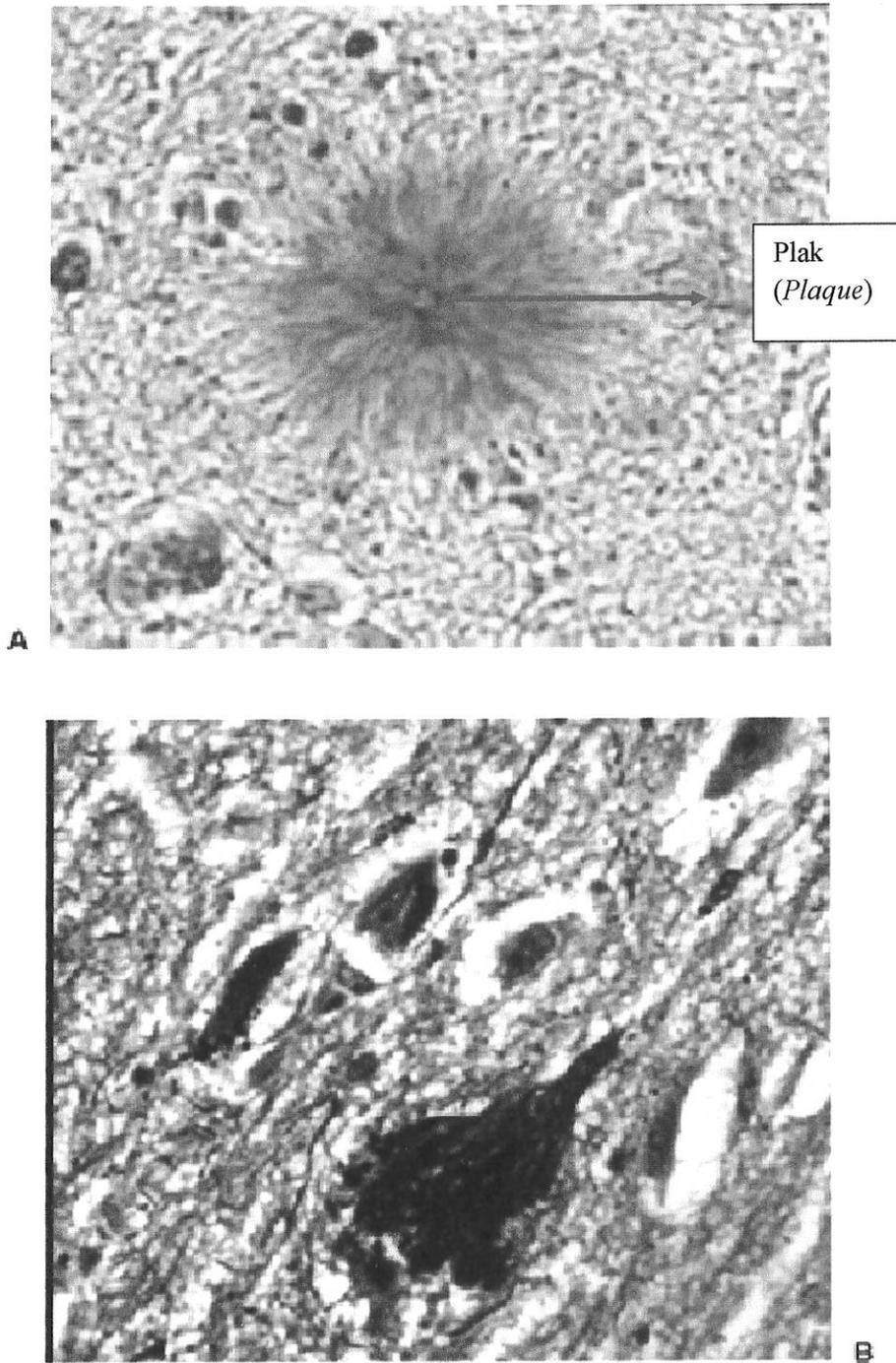
Sumber : Yaari dan Bloom, 2007

Selain itu melalui sinaps pada saraf dapat mengalami atrofi, dan ini dapat dideteksi melalui pemeriksaan morfometri (*morphometry*) atau dengan pemeriksaan kadar protein spesifik terhadap sinaps. Bila ditemukan hal tersebut, maka dapat terjadinya gangguan mental dan kognitif (Terry *et al*, 1991; Scheff *et al*, 2006).

Pemeriksaan mikroskopik pada jaringan otak penderita Alzheimer, ditemukan pula adanya penurunan jumlah neuron yang cukup signifikan. Para peneliti berkesimpulan bahwa dengan berkurangnya jumlah neuron maka berhubungan dengan berkurangnya jumlah sinapsis dan rusaknya dendrit saraf pada jaringan otak yang mengalami proses neurodegeneratif (Gambar 2.3) (Yaari dan Bloom, 2007).

Penyakit Alzheimer telah menyebabkan gangguan demensia dan merupakan penyebab keempat yang menyebabkan kematian di negara-negara berkembang (Deibel *et al*, 1996). Hal ini dibuktikan dengan hasil autopsi dari jaringan tubuh jenazah pasien penderita penyakit Alzheimer, yaitu didapatkan adanya gangguan pada *cerebrum* yang memicu kerusakan pada sel-sel otak sehingga menyebabkan kematian (Deibel. Ehman. Markesbery, 1996; Yaari dan Bloom, 2007).

Diperkirakan terdapat multifaktor dari etiologi (penyebab) penyakit ini, diantaranya adanya faktor genetik dan paparan dari lingkungan sekitar yang dimodulasi oleh proses penuaan. Faktor genetik apabila mengalami mutasi maka dapat menyebabkan proses neurodegeneratif (Klevay, 2007).



Gambar 2.3 Gambar A menunjukkan jaringan patologis (plak amiloid) di *cerebrum*. Gambar B menunjukkan pengerutan dari jaringan saraf (*tangles*).

Sumber : Yaari dan Bloom, 2007

Akumulasi dari protein amiloid dapat bersifat spesifik pada penyakit Alzheimer. Protein amiloid tersebut berasal dari prekursor protein amiloid (APP), sehingga pemberian terapi yang tepat sebaiknya dilakukan pada saat potensial toksisitas dari protein amiloid mulai meningkat. Target utama dari tatalaksana tersebut adalah faktor-faktor yang memiliki efek regulator pada gen APP. Penelitian secara *in vivo* dan *in vitro* telah menjelaskan pentingnya peranan Cu pada neuropatogenesis penyakit Alzheimer, pada homeostasis dari APP dan protein amiloid (Bellingham *et al*, 2004).

Menurut Bellingham *et al* (2004) , bahwa Cu memiliki efek yang mampu menghambat peningkatan dari ekspresi gen APP. Untuk menguji dari kesimpulan tersebut, maka dilakukan tes pada fibroblast mamalia yang mengekspresikan protein Men-Kes (MNK) yang berkerja berlawanan dengan Cu (Bellingham *et al*, 2004).

Menurut Plantin *et al* (1987) didapatkan bukti bahwa, ada keterkaitan antara defisiensi Cu dengan terjadinya penyakit Alzheimer (Klevay, 2007).

2.1.1 Defisiensi Cu dan Sitokrom Oksidase Dengan Penyakit Alzheimer

Hasil percobaan Owen (1981) terhadap hewan yang mengalami defisiensi Cu menunjukkan adanya keterlambatan dalam perkembangan sistem saraf pusat termasuk proses mielinisasi (Davis dan Mertz, 1987).

Pada penelitian yang dilakukan terhadap manusia dewasa juga ditemukan hal yang sama yaitu adanya gangguan perkembangan sistem saraf pusat bila terjadi defisiensi dari Cu. Di Negara-negara barat, sering terjadi defisiensi dari Cu akibat rendahnya asupan makanan yang mengandung Cu terutama pada wanita yang melakukan program diet yang terlalu ketat (Pang *et al*, 2001; Klevay, 2007).

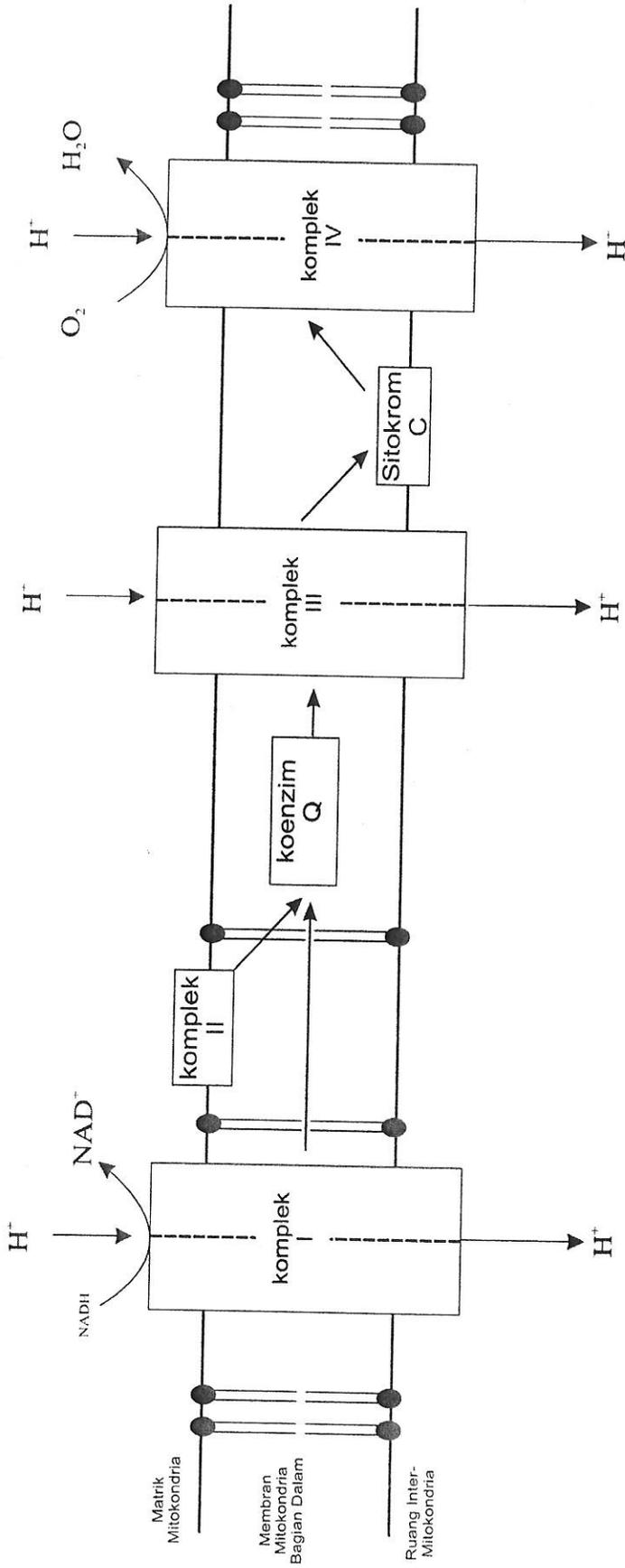
Defisiensi Cu dapat didiagnosa melalui pemeriksaan jaringan atau cairan tubuh (serum atau plasma) melalui kaedah pektrometri. Pemeriksaan ini dapat digunakan untuk mempelajari jalur metabolik Cu sehingga dapat diketahui pengaruh apa saja yang dapat terjadi bila mengalami defisiensi. Pada hewan percobaan yang mengalami defisiensi ion-ion logam dipastikan akan berpengaruh terhadap aktivitas metaloenzim yaitu enzim-enzim yang dipengaruhi oleh Cu (Linder dan Goode, 1980).

Salah satu enzim yang dipengaruhi oleh Cu adalah enzim sitokrom oksidase atau sitokrom-C oksidase. Enzim sitokrom-C oksidase adalah terminal yang menjadi penghubung pada proses rantai pengangkut elektron (Linder dan Goode, 1980). Rantai pengangkut elektron ini terdiri dari empat kompleks respirasi yang masing-masing memiliki gugus prostetik sebagai pembawa elektron (*carrier*) (Rosenthal dan Glew, 2009).

Pembawa elektron yang terdapat pada kompleks respirasi tersebut terdiri dari dua jenis yaitu *ubiquinon* (koenzim Q) dan sitokrom C. Elektron yang dibawa kemudian didistribusikan oleh makromolekul seperti protein *iron-sulfur* (Fe-S), sitokrom yang mengandung *Heme*, dan mononukleotida flavin (FMN). Makromolekul-makromolekul ditranferkan pada keempat kompleks respirasi seperti yang ditunjukkan pada gambar 2.4 (Prohaska, 1991; Rosenthal dan Glew, 2009).

Proses tersebut dapat mengalami hambatan terutama pada organ-organ yang mengalami defisiensi dari Cu (Linder dan Goode, 1980). Hal ini didukung oleh penelitian yang dilakukan Kish *et al* (1992) yang membuktikan adanya penurunan aktivitas enzim sitokrom-C oksidase pada pasien Alzheimer.

Dalam keadaan normal rantai pengangkut elektron bermula dari NADH pada matrik mitokondria. Dua buah elektron dari NADH dipindahkan ke dalam kompleks respirasi I melalui proses oksidasi NADH menjadi NAD^+ . Elektron tersebut kemudian dipindahkan ke *ubiquinon* (sitokrom Q) melalui komponen FMN dan Fe-S yang kemudian membentuk koenzim tereduksi (*reduced coenzyme* atau CoQH_2). Selanjutnya elektron dipindahkan kembali ke kompleks respirasi III melalui proses oksidasi. Elektron kemudian bereaksi dengan gugus prostetik dari kompleks respirasi III dan diproses di dalam sitokrom-C Oksidase (Prohaska, 1991; Rosenthal dan Glew, 2009).



Gambar 2.4 Komponen dari rantai transport elektron, tampak ion hidrogen dipompa keluar dari matrik mitokondria ke dalam ruangan inter-mitokondria.

Sumber : Rosenthal dan Glew (2009)

Di dalam sitokrom c kemudian elektron direduksi yang ke kompleks IV (sitokrom-C oksidase), yang selanjutnya berikatan dengan O₂ untuk menghasilkan H₂O. Jadi apabila terjadi gangguan pada sitokrom-C oksidase maka pengangkutan elektron akan terhambat, di mana O₂ tidak berikatan dengan elektron sehingga produksi energi di dalam sel terganggu (Rosenthal dan Glew, 2009).

Pada penelitian selanjutnya didapatkan efek lain akibat gangguan pada sitokrom-C oksidase. Saat ini telah diidentifikasi empat bentuk kelainan yang berhubungan dengan defisiensi dari sitokrom-C oksidase. Bentuk pertama dari defisiensi sitokrom-C oksidase tersebut adalah *benign infantile mitochondrial myopathy*. Bentuk ini banyak terjadi pada periode infantil, terutama menyerang jaringan otot dan tulang (*muskuloskeletal*) dan tidak ditemukan kelainan pada jantung maupun ginjal. Bentuk kedua disebut *infantile mitochondrial myopathy*, yang menyebabkan jaringan muskuloskeletal dan jaringan tubuh lainnya mengalami gangguan dengan manifestasi klinis berupa kelemahan yang bersifat menyeluruh seperti miotonia (kelemahan otot), abnormalitas pada jantung dan ginjal dan gangguan keseimbangan asam-basa tubuh (Ramzan, 2010).

Bentuk ketiga disebut sebagai penyakit *Leigh* atau *subacute necrotizing encephalomyopathy* yang lebih dikenal sebagai defisiensi sitokrom- C oksidase sistemik. Pada bentuk ini proses perjalanan penyakitnya lebih bersifat progresif. Otak, jantung, ginjal

dan organ lainnya mengalami disfungsi yang berat. Gejala yang menyertai dapat berupa penurunan nafsu makan, muntah, gelisah dengan atau tanpa kejang. Gejala lain hampir sama dengan bentuk yang kedua. Bentuk yang keempat disebut sebagai tipe *French-Canadian*, di mana defisiensi sitokrom-C oksidase menyebabkan jaringan dari muskuloskeletal, jaringan ikat tubuh (tendon), otak dan hati terganggu. Jika terjadi pada masa infant maupun anak-anak, dapat menyebabkan gangguan tumbuh kembang (Ramzan, 2010).

Pajonk *et al* (2005), menyimpulkan adanya penurunan kemampuan kognitif pada penderita Alzheimer dengan derajat ringan sampai sedang, jika kadar Cu pada serum atau plasma hampir mendekati batas bawah dari kadar normal. Hasil observasi ini hampir sama terjadi pada pasien yang mengalami gangguan dari SOD (Snaedal *et al*, 1998).

2.1.2 Gambaran Klinis Penyakit Alzheimer

Reed (1990), melaporkan bahwa perubahan mental penderita Alzheimer berlangsung secara perlahan-lahan sehingga pasien dan keluarganya tidak mengetahui secara pasti kapan penyakit ini mulai terjadi. Beberapa stadium perkembangan penyakit Alzheimer tersebut adalah:

Stadium I (lama penyakit 1-3 tahun)

Dengan karakteristik :

- Memori : kemampuan mempelajari hal baru terhambat, kemampuan mengingat kembali hal baru menjadi terganggu.

- Kemampuan visuospatial : disorientasi tempat, gangguan dalam mengungkapkan sesuatu yang dilihat.
- Kemampuan berbahasa : kosakata berkurang, anomia
- Personaliti : cenderung gelisah, mudah emosi, sensitif
- Gambaran psikologis : tampak murung dan sedih
- Sistem motorik : normal
- EEG : normal
- CT/MRI : normal
- PET/SPECT : *cerebrum* mengalami hipoperfusi atau hipometabolisme bilateral posterior

Stadium II (lama penyakit 3-10 tahun)

Dengan karakteristik :

- Memori : daya ingat jangka pendek dan jangka panjang terganggu.
- Kemampuan visuospatial : kemampuan menggambarkan apa yang dilihat terganggu.
- Bahasa : Aphasia riangan
- Kemampuan berhitung : berkurang
- Personaliti : cemas, gelisah
- Status psikiatrik : beberapa mengalami delusi
- Sistem motorik : lemas, sering kehilangan tenaga
- EEG : irama *slow background*
- CT/MRI : pembesaran sulkus atau ventrikel minimal
- PET/SPECT : hipometabolisme bilateral parietal and frontal

Stadium III (lama penyakit 8-12 tahun)

- Fungsi intelektual : sangat berkurang
- Sistem motorik: kekakuan anggota gerak tubuh
- EEG : gelombang otak tampak difus
- CT/MRI : pelebaran ventrikel dan sulkus
- PET/SPECT : hipometabolisme bilateral parietal dan frontal

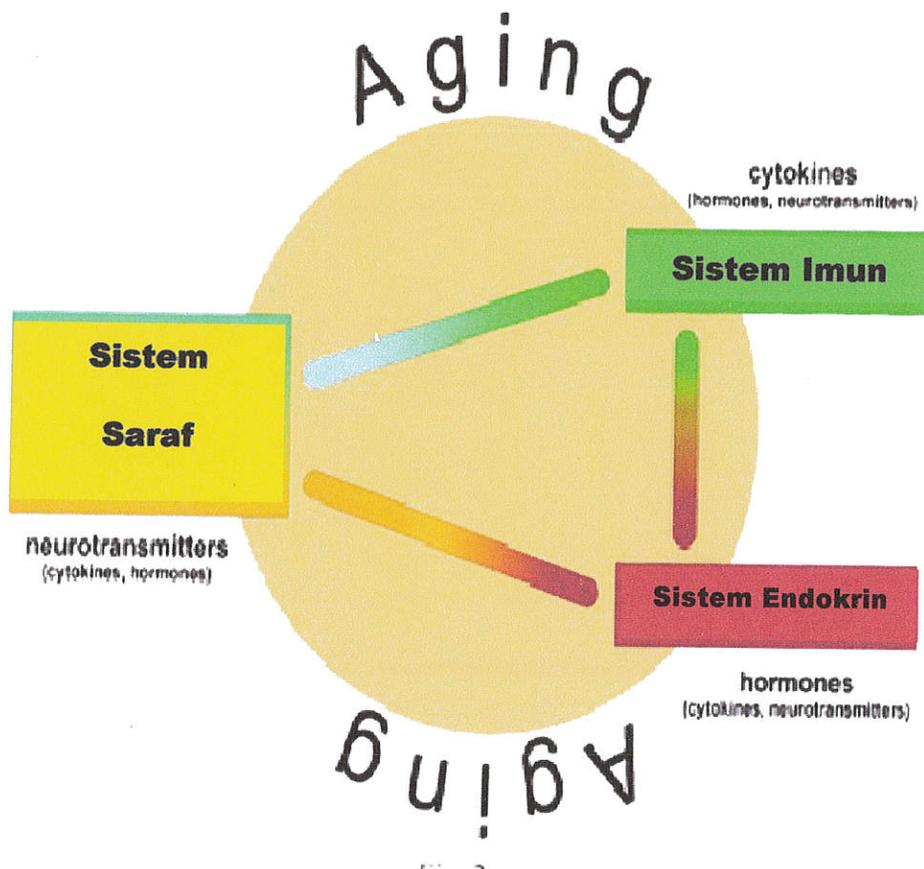
(Japardi, 2002).

2.2 Hubungan Antara Enzim SOD Terhadap Degenerasi Sel

Seiring pertambahan usia sistem saraf juga mengalami perubahan terutama dalam fungsi organ tubuh. Perubahan tersebut disebabkan oleh proses degenerasi dan proses penuaan yang berlangsung secara fisiologis. Selama proses penuaan, interaksi antara jalur-jalur saraf menjadi terhambat dan respon refleks mengalami hiporesponsif (Straub *et al*, 2001).

Mekanisme penuaan (aging) dan proses degenerasi sel pada penyakit degeneratif (penyakit Alzheimer) merupakan hubungan linier, sehingga apabila proses penuaan tersebut meningkat maka proses degenerasi sel akibat penyakit Alzheimer juga meningkat. Pada akhirnya akan memperburuk prognosa penyakit Alzheimer. Secara garis besar proses penuaan dipengaruhi oleh tiga sistem dalam tubuh manusia yaitu sistem imunitas (kekebalan), sistem saraf, dan sistem endokrin seperti yang ditunjukkan pada Gambar 2.5 (Straub *et al*, 2001; Kadenbach, 2009).

Penuaan dan penyakit degeneratif juga berhubungan dengan peningkatan molekul oksigen reaktif bersifat radikal bebas. Senyawa oksigen reaktif (ROS) dapat dihasilkan dari hasil samping rantai pengangkut elektron pada proses respirasi di dalam mitokondria. Disamping itu ROS dapat juga terjadi melalui proses infeksi bakteri, virus dan juga makrofag serta radiasi dari sinar UV, sinar alfa, sinar beta, dan polusi udara kesemua faktor pencetus ROS tersebut sangat mempercepat proses degenerasi sel yang lebih cepat (Kadenbach, 2009).



Gambar 2.5 Pengaruh proses penuaan (aging) yang dipengaruhi sistem imun (sitokin), saraf (neurotransmitter) dan endokrin (hormon).

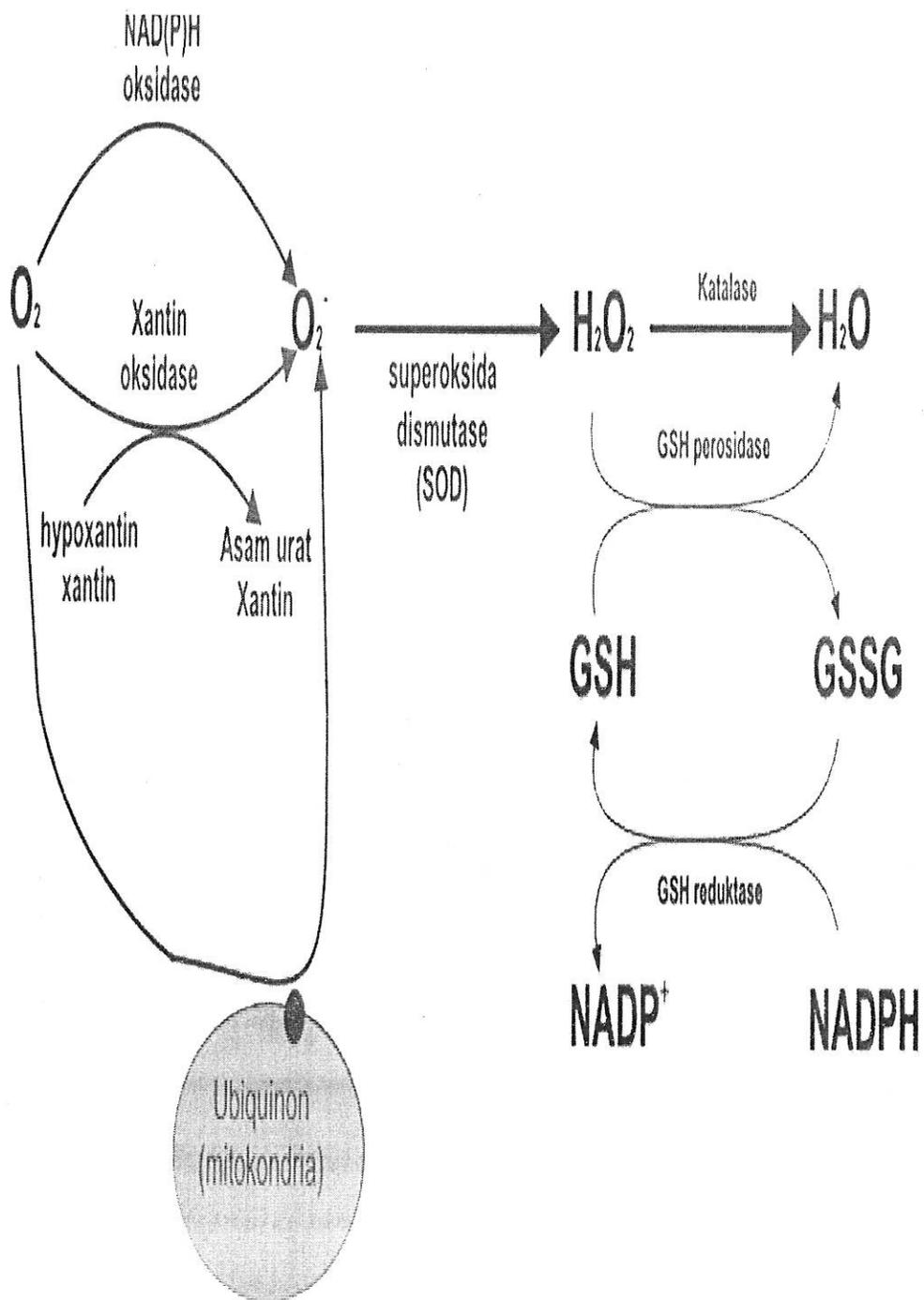
Sumber : Straub *et al*, 2001

Saat ini pengetahuan dan efek radikal bebas pada makhluk hidup telah berkembang cukup pesat. Setelah ditemukannya enzim SOD, maka sejumlah penelitian terus dilakukan untuk menginvestigasi kerusakan oksidatif jaringan yang disebabkan oleh proses radikal. Investigasi ini dilakukan baik pada tingkat makromolekul seperti DNA, protein, lipid, maupun pada komponen-komponen lain dari suatu sel. Droge (2002) menyebutkan bahwa enzim SOD mengubah anion superoksida (O_2^-) menjadi bentuk radikal yaitu hidrogen peroksida (H_2O_2) (Mates *et al*, 1999; Droge, 2002).

Anion superoksida terbentuk melalui reduksi univalen dari tiga molekul oksigen (3O_2). Proses ini dimediasi oleh enzim seperti NAD(P)H oksidase dan Xantin oksidase atau penggabungan non enzimatis seperti *ubiquinon* pada rantai transport elektron mitokondria (Gambar 2.6).

Hidrogen peroksida bersifat radikal bebas untuk itu perlu dirubah menjadi sebuah molekul air (H_2O) dan oksigen (O_2) dengan enzim katalase atau glutathion peroksidase (GPx). Reaksi GPx melibatkan substrat tambahan glutathion tereduksi (GSH) yang akan dirubah menjadi glutathion teroksidasi (GSSG). Namun GSH harus dikembalikan dari GSSG melalui enzim glutathion reduktase dan NADPH, untuk selanjutnya dimulai kembali siklus rantai pengangkutan elektron. Enzim SOD memiliki Cu di dalam pusat aktifnya sehingga disebut juga Cu,Zn SOD. Cu ini berfungsi sebagai kofaktor enzim. Jika terjadi defisiensi dari Cu atau Zn maka aktifitas SOD terganggu dan penguraian H_2O_2 terhambat (Droge, 2002; Valko *et al*, 2007).

Penyakit Alzheimer memiliki karakteristik penurunan fungsi kognitif dan berkurangnya sel saraf (neuron). Pada jaringan otak juga ditunjukkan dengan adanya gambaran sejumlah plak amiloid dan pengerutan dari neurofibril seperti yang telah ditunjukkan pada gambar 2.1 (B) dan gambar 2.3 (A) dan (B). Produksi ROS pada jaringan otak penderita juga ditunjukkan dengan adanya senyawa lipid yang mengalami peroksidasi yang ditandai dengan peningkatan kadar 4-hidroksinonenal (HNE) pada pemeriksaan postmortem cairan serebrospinal. Produk HNE yang ditemukan, terbukti menyebabkan plak amiloid (Droge, 2002; Valko *et al*, 2007).



Gambar 2.6 Jalur pembentukan dan penghancuran molekul oksigen reaktif (ROS) melalui enzim SOD, GPx dan glutation reduktase (GRx). GSH (glutation tereduksi), GSSG.

Sumber : Droge, 2002

2.3 Penanganan Preventif Terhadap Penyakit Alzheimer

Seperti yang telah dijelaskan pada bagian sebelumnya, penyakit Alzheimer dapat disebabkan oleh defisiensi Cu. Namun dengan bertambahnya usia perjalanan penyakit ini dapat menjadi lebih berat karena terjadinya proses penuaan secara fisiologis, maupun akibat proses radikal bebas. Sehingga ketersediaan ion tembaga dan aktifitas enzim antioksidan (SOD, GRX, GPx, Katalase) menjadi berkurang (Klevay, 2007).

Oleh sebab itu penderita penyakit Alzheimer dianjurkan untuk mengkonsumsi suplemen yang mengandung Cu dan antioksidan dalam upaya menghambat terjadinya proses degenerasi sel yang disebabkan oleh radikal bebas. Kebutuhan asupan ion tembaga yang cukup sangat penting dalam proses tumbuh kembang dan proses metabolisme sel (Mates *et al*, 1999; Giaever, 1973). Suplementasi ion tembaga yang dianjurkan adalah 8 mg per hari (Kessler *et al*, 2005).

BAB III

PENGARUH ION TEMBAGA DAN SITOKROM-C OKSIDASE TERHADAP PENYAKIT ALZHEIMER DITINJAU DARI ISLAM

3.1 Pandangan Islam Tentang Penyakit Alzheimer

Alzheimer adalah salah satu penyakit yang digolongkan dalam kelompok demensia, atau yang lebih dikenal dengan pikun. Penyakit Alzheimer umum terjadi pada usia lanjut, namun proses pikun yang terjadi bukanlah suatu proses yang normal (fisiologis) pada penuaan (*aging*). Penyakit Alzheimer menyebabkan terjadinya penurunan fungsi kognitif, terutama daya ingat yang berkembang secara lambat oleh karena adanya gangguan pada sinap (sambungan antara jaringan saraf) di otak (Siahaan, 2004). Dalam Al-Quran telah dijelaskan dalam firmanNya yang berbunyi:

يَتَأْتِيهَا النَّاسُ إِنْ كُنْتُمْ فِي رَيْبٍ مِّنَ الْبَعْثِ فَإِنَّا خَلَقْنٰكُمْ مِّن تُرَابٍ

ثُمَّ مِّن نُّطْفَةٍ ثُمَّ مِّن عَلَقَةٍ ثُمَّ مِّن مُّضْغَةٍ مُّخَلَّقَةٍ وَغَيْرِ مُّخَلَّقَةٍ لِّنُبَيِّنَ لَكُمْ وَنُقِرُّ

فِي الْأَرْحَامِ مَا نَشَاءُ إِلَىٰ أَجَلٍ مُّسَمًّى ثُمَّ نُخْرِجُكُمْ طِفْلًا ثُمَّ لِتَبْلُغُوا

أَشْدَّكُمْ ۗ وَمِنْكُمْ مَّن يُتَوَفَّىٰ وَمِنْكُمْ مَّن يُرَدُّ إِلَىٰ أَرْذَلِ الْعُمُرِ

لِكَيْلَا يَعْلَمَ مِن بَعْدِ عِلْمٍ شَيْئًا ...

Artinya : “Hai manusia, jika kamu dalam keraguan tentang kebangkitan (dari kubur), Maka (ketahuilah) Sesungguhnya Kami telah menjadikan kamu dari tanah, kemudian dari setetes mani, kemudian dari segumpal darah, kemudian dari segumpal daging yang sempurna kejadiannya dan yang tidak sempurna, agar Kami jelaskan kepada kamu dan Kami tetapkan dalam rahim, apa yang

Kami kehendaki sampai waktu yang sudah ditentukan, kemudian Kami keluarkan kamu sebagai bayi, kemudian (dengan berangsur-angsur) kamu sampailah kepada kedewasaan, dan di antara kamu ada yang diwafatkan dan (adapula) di antara kamu yang dipanjangkan umurnya sampai pikun, supaya Dia tidak mengetahui lagi sesuatupun yang dahulunya telah diketahuinya...”
(Q.S. Al-Hajj (22) : 5).

Penderita Alzheimer terjadi pada usia 65 tahun ke atas sebagai akibat penambahan sel saraf otak yang mati atau rusak, sejalan dengan meningkatnya umur dan semakin lanjutnya usia. Angka kejadian dari penyakit Alzheimer ini umumnya didominasi oleh jenis kelamin perempuan dari pada laki-laki (Japardi, 2010).

Dari uraian di atas secara jelas dikatakan bahwa Alzheimer merupakan suatu penyakit, begitu pula demensia atau pikun yang terjadi pada penyakit ini hanya merupakan gejala saja dan bukan suatu keadaan yang normal terjadi (Leon dan Moyer, 1999). Sebagaimana yang telah diajarkan dalam ajaran Islam bahwa setiap penyakit memiliki obatnya kecuali tua. Dalam ajaran Islam juga dijelaskan bahwa setiap penyakit yang telah Allah turunkan ke bumi, Allah juga yang turunkan pula obatnya (Zuhroni, 2010).

Rasulullah bersabda :

مَا أَنْزَلَ اللَّهُ دَاءً إِلَّا قَدْ أَنْزَلَ لَهُ شِفَاءً عِلْمُهُ مِنْ عِلْمِهِ وَجَهْلُهُ مِنْ جَهْلِهِ

Artinya : “ *Sesungguhnya Allah tidak menurunkan penyakit kecuali menurunkan pula obatnya. Ada yang tahu, dan ada juga yang tidak tahu.* ” (**HR. Ahmad**)

Populasi penderita Alzheimer umumnya selain disertai demensia, juga mengalami gangguan kesehatan fisik dan hambatan dalam melakukan aktivitas sehari-hari. Secara definisi, demensia adalah hilangnya kemampuan intelektual, seperti berpikir dan mengingat (Leon dan Moyer, 1999). Oleh karena itu, penderita penyakit Alzheimer diharuskan memerlukan perawatan serta perhatian yang cukup baik oleh keluarga maupun orang-orang yang dekat dengan pasien, untuk mencegah kemungkinan terjadinya depresi pada penderita tersebut dikarenakan berkurangnya kemampuan (Japardi, 2010).

Sehingga perlulah kiranya setiap orang yang menderita penyakit melakukan berbagai cara untuk kesembuhannya. Karena setiap penyakit ada obatnya seperti yang diriwayatkan dalam hadist yang menyebutkan tentang perlunya berobat (Al-Azhari, 2004; Zuhroni 2010). Dikisahkan, saat seorang dusun bertanya tentang perlunya berobat :

عَنْ أُسَامَةَ بْنِ شَرِيكٍ قَالَ قَالَتِ الْأَعْرَابُ يَا رَسُولَ اللَّهِ الْإِسْدَاوِيُّ قَالَ نَعَمْ يَا عِبَادَ اللَّهِ تَدَاوَوْا فَإِنَّ اللَّهَ لَمْ يَضَعْ دَاءً إِلَّا أَوْضَعَهُ لَهُ شِفَاءً أَوْ قَالَ دَوَاءً إِلَّا دَاءً وَاحِدًا قَالُوا يَا رَسُولَ اللَّهِ وَمَا هُوَ قَالَ الْهَرَمُ

(رواه الترمذی وابیه ماجه واحمد والحاكم وابیه حبان عنہ اسامة ابیه شریک)

Artinya : “Dari Usamah berkata, orang-orang dusun pernah bertanya, ya Rasulullah, apakah kita perlu berobat? Nabi menjawab: Ya, wahai hamba-hamba Allah, berobatlah, karena Allah tidak menurunkan satu penyakit kecuali (juga) menurunkan obatnya, kecuali satu penyakit. Mereka bertanya: penyakit apa itu? Nabi menjawab: tua atau pikun” (HR. Al-Turmudzi, Ibnu Majah, Ahmad, Al-Hakim, dan Ibnu Hibban dari Usamah bin Syarik).

Allah berfirman :

يَتَأْتِيهَا النَّاسُ قَدْ جَاءَتْكُمْ مَوْعِظَةٌ مِنْ رَبِّكُمْ وَشِفَاءٌ لِمَا فِي الصُّدُورِ

وَهُدًى وَرَحْمَةً لِّلْمُؤْمِنِينَ

Artinya : “*Hai manusia, Sesungguhnya telah datang kepadamu pelajaran dari Tuhanmu dan penyembuh bagi penyakit-penyakit (yang berada) dalam dada dan petunjuk serta rahmat bagi orang-orang yang beriman*” (Q.S. Yunus (10) : 57).

Islam adalah agama yang sempurna, yang mencakup seluruh aspek kehidupan, di antara aspek-aspek kehidupan tersebut saling terkait tanpa ada sekat diantaranya (Hakim, 2009). Dalam kehidupan manusia termasuk kesehatan dan sakit dipengaruhi oleh beberapa komponen sebagai berikut :

- Tuhan (Allah SWT)
- Manusia
- Alam
- Individu

Dari komponen di atas, Tuhan seharusnya tidak dapat dikatakan menjadi bagian dari salah satu komponen karena Dia ada di “luar” segala sesuatu tetapi hubungan yang terjadi antara Tuhan dan komponen lainnya adalah hubungan yang saling terkait. Uraian tersebut menjelaskan bahwa kesehatan dan sakit dapat terjadi pada manusia karena adanya hubungan antara Sumber Kehidupan (Allah SWT) yang termanifestasi dengan adanya keseimbangan dinamis yang

melibatkan aspek fisik fisiologis seseorang dalam melakukan interaksi dengan dirinya sendiri, alam, dan sosial (Mustamir, 2007).

3.2 Pandangan Islam Tentang Efek Defisiensi Cu dan Sitokrom-C Oksidase

Pada percobaan Owen (1981) terhadap hewan yang mengalami defisiensi Cu menunjukkan adanya keterlambatan dalam perkembangan sistem saraf pusat termasuk proses mielinisasi (Davis dan Mertez, 1987).

Pada penelitian yang dilakukan terhadap manusia dewasa juga ditemukan hal yang sama yaitu adanya gangguan perkembangan sistem saraf pusat bila terjadi defisiensi dari Cu. Di Negara-negara barat, sering terjadi defisiensi dari Cu akibat rendahnya asupan makanan yang mengandung Cu terutama pada wanita yang melakukan program diet yang terlalu ketat (Pang *et al*, 2001; Klevay, 2007).

Salah satu enzim yang dipengaruhi oleh Cu adalah enzim sitokrom oksidase atau sitokrom-C oksidase. Enzim sitokrom-C oksidase adalah terminal yang menjadi penghubung pada proses rantai pengangkut elektron dalam menghasilkan energi yang akan digunakan dalam metabolisme sel (Linder dan Goode, 1980). Sehingga apabila terjadi defisiensi ion tembaga, maka enzim sitokrom-C oksidase juga akan mengalami defisiensi yang kemudian memperberat perjalanan penyakit Alzheimer ini.

Dalam Al-Quran telah dijelaskan tentang pola hidup yang berlebihan, dalam hal ini adalah pola hidup diet yang berlebihan sehingga dapat

menyebabkan defisiensi dari Cu serta memperhatikan apa yang dimakan (Yusuf, 2009). Sebagaimana dalam firman Allah SWT :

﴿ يَبْنِيْٓءَآدَمَ خُذُوْا زِيْنَتَكُمْ عِنْدَ كُلِّ مَسْجِدٍ وَكُلُوْا وَاشْرَبُوْا وَلَا

تُسْرِفُوْا ۗ اِنَّهٗ لَا يُحِبُّ الْمُسْرِفِيْنَ ﴿٣١﴾

Artinya : “ Hai anak Adam, pakailah pakaianmu yang indah di setiap (memasuki) mesjid, makan dan minumlah, dan janganlah berlebih-lebihan. Sesungguhnya Allah tidak menyukai orang-orang yang berlebih-lebihan” (Q.S. Al A`raf (7) : 31).

Allah SWT juga berfirman :

﴿ فَلْيَنْظُرِ الْاِنْسَانُ اِلَى طَعَامِهٖ ۗ ﴿٢٤﴾

Artinya: “....Maka hendaklah manusia itu memperhatikan makanannya” (Q.S. Abasa (80) : 24).

Penyakit Alzheimer yang terjadi pada usia lanjut umumnya memiliki gejala yang lebih berat karena dengan bertambahnya usia, sistem saraf juga mengalami perubahan terutama dalam fungsi organ tubuh. Perubahan tersebut disebabkan oleh proses degenerasi dan proses penuaan yang berlangsung secara fisiologis. Selama proses penuaan, interaksi antara jalur-jalur saraf menjadi terhambat (Starub *et al*, 2001). Sehingga kemungkinan asupan Cu juga semakin berkurang.

3.3 Pandangan Islam Tentang Mekanisme Pencegahan Defisiensi Cu

Penyakit Alzheimer disebabkan oleh Cu. Namun dengan bertambahnya usia perjalanan penyakit ini dapat menjadi lebih berat karena terjadinya proses penuaan secara fisiologis, maupun akibat proses radikal bebas. Sehingga ketersediaan Cu dan aktifitas enzim antioksidan berkurang (Klevay, 2007). Mustamir (2007) menjelaskan bahwa alam diciptakan oleh Allah SWT bagi umat manusia untuk dimanfaatkan demi tujuan yang baik dan alam telah menyediakan nutrisi yang penting berupa ion tembaga yang harus dipenuhi kecukupan gizinya dengan tujuan untuk mencegah suatu penyakit. Dengan mengkonsumsi makan-makanan yang mengandung ion tembaga dengan kadar yang sesuai dengan angka kecukupan gizi maka efek yang dapat memperberat proses perjalanan penyakit dapat dihindari.

Banyak ayat-ayat Al-Qur`an menyebutkan bahwa Allah SWT telah “menundukan langit dan bumi serta apa yang ada di dalamnya untuk manusia” sebagaimana yang diterangkan dalam firman Allah yang berbunyi :

أَلَمْ تَرَوْا أَنَّ اللَّهَ سَخَّرَ لَكُمْ مَّا فِي السَّمَوَاتِ وَمَا فِي الْأَرْضِ وَأَسْبَغَ عَلَيْكُمْ

نِعْمَهُ، ظَهْرَةً وَبَاطِنَةً ۗ وَمِنَ النَّاسِ مَن يُجَادِلُ فِي اللَّهِ بِغَيْرِ عِلْمٍ وَلَا هُدًى

وَلَا كِتَابٍ مُّنِيرٍ ﴿٢٠٠﴾

Artinya : *“Tidakkah kamu perhatikan sesungguhnya Allah telah menundukkan untuk (kepentingan)mu apa yang di langit dan apa yang di bumi dan menyempurnakan untukmu nikmat-Nya lahir dan batin. Dan di antara manusia ada yang membantah tentang (keesaan) Allah tanpa ilmu pengetahuan atau petunjuk dan tanpa Kitab yang memberi penerangan.”* (Q.S. Luqman (31) : 20).

Namun perlu diketahui, bahwa umat manusia diciptakan oleh Allah untuk mengabdikan kepada Allah SWT. Oleh karena itu jika alam telah ditundukkan oleh Allah untuk umat manusia, maka manusia tidak boleh tersesat oleh alam sehingga lupa diri dan lupa kepada Allah SWT (Mustamir, 2007). Selain itu yang perlu diperhatikan adalah media yang digunakan untuk berobat haruslah media yang halal, tidak boleh menggunakan yang haram. Ketika seorang thabib bertanya tentang hukum menggunakan kodok sebagai obat, Nabi kemudian melarang membunuhnya. Larangan membunuh kodok di sini mengandung pengertian dilarang memanfaatkannya, karena prosesnya mesti dengan membunuhnya, termasuk untuk tujuan pengobatan (Zuhroni, 2010).

Thariq bin Suwaid atau Suwaid bin Thariq al-Hadlrami melaporkan ada kebiasaan masyarakat di daerahnya yang menggunakan khamar yang dibuat dari perasan anggur sebagai obat, Nabi berfatwah dengan menegaskan bahwa khamar bukan obat namun penyakit. Dalam menyingkapi manusia yang menderita suatu penyakit, di samping dianjurkan untuk berusaha mengobati juga disarankan untuk bersabar dan bertawakal. Untuk menghibur orang yang menderita penyakit, ketika Nabi ditanya tentang penyakit yang menimpa kaum Muslimin, ditegaskan bahwa orang yang menderita suatu penyakit merupakan

kaffarat (penebus dosa), meskipun sakitnya tersebut ringan (Zuhroni, 2010).

Sebagaimana dalam firman Allah :

فِي قُلُوبِهِمْ مَّرَضٌ فَزَادَهُمُ اللَّهُ مَرَضًا ۗ وَلَهُمْ عَذَابٌ أَلِيمٌ ۖ بِمَا كَانُوا يَكْذِبُونَ



Artinya : *”Dalam hati mereka ada penyakit, lalu ditambahkan Allah penyakitnya dan bagi mereka siksaan yang pedih, disebabkan mereka berdusta” (Q.S. Al-Baqarah (2) : 10).*

3.4 Tinjauan Islam Terhadap Pengaruh Ion Tembaga Dan Sitokrom-C Oksidase Terhadap Penyakit Alzheimer

Alzheimer adalah suatu penyakit degeneratif yang menyebabkan terjadinya kemunduran daya ingat atau memori, kemampuan berfikir dan tingkah laku. Penyakit ini bersifat progresif karena dipicu oleh adanya radikal bebas dan dalam sebuah penelitian menyebutkan bahwa penyakit ini merupakan penyebab keempat dari kematian. Salah satu penyebab dari penyakit Alzheimer ini adalah defisiensi dari Cu yang kemudian memicu penurunan jumlah dari enzim sitokrom-C oksidase sehingga sel otak tidak mampu berkembang.

Oleh karena mudharat yang ditimbulkan dari penyakit Alzheimer cukup besar, menurut tinjauan Islam pun menganjurkan hendaknya manusia berusaha mencari pemecahan masalah yaitu dengan mencegah timbulnya suatu penyakit dan mencegah penyakit menjadi bertambah berat (Al-azhari, 2004; Mubarakh, 2006).

Adapun caranya dengan mengkonsumsi makanan yang mengandung Cu. Kemudian agar penyakit tersebut tidak bertambah berat penderita harus mengkonsumsi suplemen Cu, sebagaimana yang telah dijelaskan dalam pada bab sebelumnya.

Dalam firman Allah :

...وَمَنْ يَتَّقِ اللَّهَ يَجْعَلْ لَهُ مَخْرَجًا ۖ وَيَرْزُقْهُ مِنْ حَيْثُ لَا يَحْتَسِبُ ۚ وَمَنْ

يَتَوَكَّلْ عَلَى اللَّهِ فَهُوَ حَسْبُهُ ۗ ...

Artinya : “ ...Barang siapa bertakwa kepada Allah niscaya dia akan mengadakan baginya jalan keluar. Dan memberinya rezki dari arah yang tiada disangka-sangkanya. Dan barang siapa yang bertawakkal kepada Allah niscaya Allah akan mencukupkan (keperluan)nya...”. (Q.S. At-Thalaq (65) : 2-3).

BAB IV

KAITAN PANDANGAN ANTARA ILMU KEDOKTERAN DAN ISLAM TENTANG PENGARUH ION TEMBAGA DAN SITOKROM-C OKSIDASE TERHADAP PENYAKIT ALZHEIMER

Kedokteran dan Islam mempunyai pandangan yang sama terhadap pengaruh Cu dan sitokrom-c oksidase terhadap penyakit Alzheimer , yaitu

1. Penyebab penyakit ini diantaranya adanya faktor genetik dan paparan dari lingkungan sekitar yang keduanya itu dimodulasi oleh proses penuaan. Faktor genetik ditandai dengan mutasi pada gen yang bertanggung jawab pada sintesis protein amiloid sehingga dapat menyebabkan proses neurodegeneratif. Patofisiologi terjadinya penyakit Alzheimer yaitu diawali dengan terjadinya kemunduran daya ingat atau memori, kemampuan berfikir dan tingkah laku. Khas penyakit ini ditandai dengan terbentuknya jaringan patologis berupa plak (*plaque*) dan pengerutan sel saraf (*tangles*) pada jaringan otak besar. Plak dan pengerutan sel terjadi oleh karena penumpukan dari hasil oksidasi protein beta amiloid di dalam dan di antara sel-sel saraf yang selanjutnya dapat menyebabkan kerusakan dari sel-sel saraf otak besar (*cerebrum*). Akumulasi dari protein amiloid dapat bersifat spesifik pada penyakit Alzheimer. Protein amiloid tersebut berasal dari prekursor APP dan didapatkan bukti bahwa, ada keterkaitan antara defisiensi Cu dengan terjadinya penyakit Alzheimer.

2. Mekanisme dari Cu yang dapat menyebabkan penyakit Alzheimer dapat disebabkan karena rendahnya asupan makanan yang mengandung Cu. Kemudian defisiensi Cu menyebabkan adanya keterlambatan dalam perkembangan sistem saraf pusat termasuk proses mielinisasi. Defisiensi Cu kemudian menyebabkan penidakaktifan enzim yang mengandung Cu seperti enzim sitokrom-C oksidase, sehingga aktifitas enzimnya terganggu. Enzim sitokrom-C oksidase berperan pada penghubung rantai pengangkut elektron proses respirasi serta berperan penting dalam pembentukan energi pada tingkat sel.
3. Apabila terjadi gangguan pada sitokrom-C oksidase maka pengangkutan elektron akan terhambat, di mana O_2 di dalam sel terganggu, selain itu menyebabkan penguraian H_2O_2 menjadi terhambat akibat jumlah anion superoksida terakumulasi. Kemudian terjadi peningkatan kadar 4-hidroksinonenal (HNE) yang selanjutnya menyebabkan plak amiloid pada penyakit Alzheimer.
4. Pandangan Islam terhadap mekanisme dari defisiensi Cu dan sitokrom-C oksidase sehingga dapat menyebabkan penyakit Alzheimer dapat terjadi karena beberapa faktor, dalam hal ini dikarenakan defisiensi dari Cu, defisiensi ini kemudian diikuti dengan berkurangnya aktifitas enzim sitokrom-c oksidase yang kemudian menyebabkan produksi oksigen terganggu sehingga terjadinya penyakit Alzheimer. Dalam hadist telah dijelaskan bahwa

segala sesuatu yang berlebihan (diet yang berlebihan) adalah tidak baik dan Allah SWT tidak menyukai hal tersebut. Allah SWT telah menciptakan bumi dan segala isinya untuk manusia dan seharusnya manusia mampu memanfaatkan semua itu dengan benar dan tidak mensia-siakannya. Karena mudharat yang ditimbulkan dari penyakit Alzheimer cukup besar. Islam mengajarkan barang siapa bertakwa kepada Allah niscaya Dia akan mengadakan baginya jalan keluar dan Islam pun menganjurkan hendaknya manusia berusaha mencegah timbulnya suatu penyakit dan mencegah penyakit untuk bertambah berat.

BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

5.1 Kesimpulan

Dari uraian sebelumnya yang menjelaskan tentang pengaruh Cu dan sitokrom-C oksidase terhadap penyakit Alzheimer dapat ditarik kesimpulan sebagai berikut :

1. Penyakit Alzheimer dipengaruhi oleh beberapa faktor yaitu faktor genetik dan paparan lingkungan. Apabila dari faktor genetik mengalami gangguan, akan mencetuskan proses neurodegeneratif. Khas dari penyakit Alzheimer adalah terbentuknya jaringan patologis berupa plak amiloid dan pengerutan saraf pada jaringan otak besar, hal ini dikarenakan penumpukan hasil oksidasi protein beta amiloid yang salah satu pencetusnya adalah defisiensi Cu dan sitokrom-C oksidase.
2. Mekanisme defisiensi Cu dalam proses patofisiologis penyakit Alzheimer yaitu, Cu yang rendah kadarnya dalam tubuh akan menyebabkan keterlambatan dari perkembangan sel-sel saraf pusat. Keterlambatan perkembangan sel ini karena Cu mempengaruhi fungsi dari enzim sitokrom-C oksidase sehingga sel tidak mampu menghasilkan energi dan sel akhirnya mengalami pengerutan.
3. Mekanisme defisiensi sitokrom-C oksidase dalam patofisiologis penyakit Alzheimer yaitu, enzim sitokrom-C oksidase yang berperan dalam proses pengangkutan elektron akan mengalami

penurunan fungsi akibatnya terjadi gangguan dalam penguraian H_2O_2 yang bersifat radikal bebas. Efek ini kemudian akan menyebabkan timbulnya plak amilod yang merupakan tanda khas pada penyakit Alzheimer.

4. Pandangan Islam mengenai mekanisme defisiensi Cu dan sitokrom c oksidase yang dapat menyebabkan penyakit Alzheimer, bahwa Islam telah menyebutkan setiap manusia haruslah memperhatikan atas apa yang dimakan, agar tidak terjadi penyakit. Meskipun proses yang menyebabkan pikun ini adalah suatu proses neurodegeneratif tapi bukan berarti manusia tidak perlu berobat. Alzheimer merupakan penyakit yang umum dialami oleh orang tua, tetapi ia dapat diobati, jadi wajib bagi manusia untuk berobat dan mencegahnya.

5.2 Saran

5.2.1 Kepada Para Klinisi

Para tim klinisi harus memperhatikan berbagai kemungkinan-kemungkinan yang dapat menyebabkan timbulnya penyakit Alzheimer. Karena ternyata defisiensi Cu dan sitokrom-C oksidase mampu menyebabkan timbulnya penyakit Alzheimer. Salah satu cara yang dapat dilakukan adalah dengan memberikan informasi serta penyuluhan kepada masyarakat akan pentingnya mengkonsumsi makanan yang bergizi terutama yang mengandung Cu untuk mencegah penyakit Alzheimer lebih dini.

5.2.2 Kepada Para Ulama

Dalam mekanisme defisiensi Cu dan sitokrom-C oksidase yang dapat menyebabkan penyakit Alzheimer, para ulama dapat lebih memahami bahwa terdapat suatu penyakit yang diderita oleh orang tua. Namun penyakit ini pada orang tua bukanlah sesuatu yang umum terjadi dan wajib untuk berobat serta mencegahnya.

5.2.3 Kepada Masyarakat

Masyarakat dapat lebih memahami dan dapat mengetahui dengan jelas apa yang dimaksud penyakit Alzheimer, gejalanya serta pengaruh Cu dan sitokrom-C oksidase terhadap penyakit Alzheimer. Sehingga diharapkan bahwa masyarakat dapat mampu mencegah lebih awal sebelum gejala timbul dengan cara memperhatikan pola makan yang bergizi terutama yang mengandung ion tembaga, agar tidak mengalami kekurangan dari Cu.

DAFTAR PUSTAKA

- Al-Qur'an dan Terjemahnya. 2004. Departemen Agama Republik Indonesia. Jakarta.
- Al-Azhari, A. 2004. Metode Pengobatan Nabi. Penerbit Griya Ilmu. Jakarta.
- Bellingham, S. Lahiris, D. Maloney, B. Fontaine, S. Multhaup, G. 2004. *Copper Depletion Down-regulates Expression of the Alzheimer's Disease Amyloid β Precursor Protein Gene*. The Journal of Biological Chemistry. 39 (2); 37-50.
- Davis dan Mertz W. 1987. *Trance Element In Human And Animal Nutrition*. Edisi 1. Academic Press. San Diego.
- Deibel, MA. Ehman, WD. Makersbery, WR. 1996. *Copper, iron, and zinc imbalance in severely degenerated brain regions in Alzheimer's disease: possibel relation to oxidative stress*. J Neurol Sci; 143 : 42-137.
- Droge, W. 2002. *Free Radicals in the Physiological Control of Cell Function*. Division of Immunochemistry. Deutsches Krebsforschungszentrum. 82; 47-95.
- Frosch, MP. Anthony, DC dan De Gilrolami, U. 2005. *The Central Nervous System*. Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease. Edisi ke 7. Philadelphia; 419-1347.
- Giaever, I. 1973. *Electron tunneling and Superconductivity*. Science. 183; 8-1253.
- Hamzah, I dan Gitlin, J.2002. *Copper Chaperones for Cytochrome c Oxidase and Human Disease*. Journal of Bioenergetic and Biomembranes; 34: (5). 381-387.
- Japardi, I. 2002. *Penyakit Alzheimer*. Perpustakaan Digital Fakultas Kedokteran Bagian bedah Universitas Sumatra Utara. Medan
- Kadenbach, B. 2009. *Aging and Degenerative Disease*. Cardiovascular Research Laboratory at the Biomedical Researce Center. 15: 139-147. Germany
- Kessler, H et al. 2005. *Zur Bedeuntug von Kupfer fur die Pathophysiologie der Alzheimer-Krankheit*. Nervenarzt; 76: 5-851.
- Kish, SJ et al. 1992. *Brain Cytochrome Oxidase in Alzheimer Disease*. Journal Neurochem; 59 : 9-776.
- Klevay, L. 2007. *Alzheimer's Disease as Copper Deficiency*. Medical Hypotheses; 4 (51) : 1-4.

- Kumar, N. 2006. *Cooper Deficiency Myelopathy (Human Sway-Back)*. Mayo Clin Proc ; 81 :1371-84
- Leon, J dan Moyer, D. 1999. *Potential Cost Savings in Residential Care for Alzheimer's Disease Patients*. The Gerontologist ; 39(4): 440-449.
- Linder, MC dan Goode, CA. 1980. *Biochemistry of Cooper*. Plenum Press. New York; 226-273.
- Mates, JM. Perez-Gomez, C dan De Castro, IN. 1999. *Antioxidant Enzymes and Human Disease*. Clinical Biochemistry; 32 (8) : 603-595.
- Mubarakh, H. 2006. Terapi Al-Quran. Penerbit Niaga Swadaya. Jakarta.
- Mustamir. 2007. Sembuh dan Sehat Dengan Mukjizat Al-Qur'an. Penerbit Lingkaran. Yogyakarta.
- Owen. 1981. Copper Deficiency and Toxicity. Edisi I. Noyes Publication. NJ; 35 : 6-8,12,16,17.
- Pang, Y. MacIntosh, DL dan Ryan PB. 2001. *A Longitudinal Investigation of Aggregate Oral Intake of Copper*. Journal Nurt; 17 : 6-2171.
- Prohaska, JR. 1991. Change in Cu, Zn-Superoksida Dismutase, Cytochrome c Oksidase, Glutathione Peroxidase and Glutathion Transferase activities in Copper-Deficient Mice and Rats. Mineral and Trace Element. American Institute of Nutrition. Minnesota.
- Ramzan, R. 2010. *Cytochrom C Oxidase Deficiency*. Diunduh dari <http://children.webdmd.com/cytochrom-c-oxidase-deficiency> pada tanggal 27 November 2010.
- Reed. 1990. *Alzheimer disease: age antibody onset and SPECT pattern of regional cerebral blood flow*. Archives of Neurology (47):628-633.
- Rooney, R dan Greenberg, J. 2010. *Alzheimer's, sleep and copper*. Diunduh dari <http://intro2psych.wordpress.com/2010/03/26/alzheimers-sleep-and-copper/> pada tanggal 26 November 2010.
- Rosenthal, MD dan Glew, RH. 2009. *Electron Transport And Oxidative Phosphorylation*. Medical Biochemistry; Human Metabolism in Health and Disease. Jhony Wiely & Sons, Inc : 89 – 94
- Scheff, SW. Price, A. Schmitt, FA. Mufson, FA. 2006. *Hippocampal Synaptic Loss in Early Alzheimer's Disease and Mild Cognitive impairment*. Neurobiol Aging; 27 : 84-1372.

- Siahaan, YM. 2004. Mengenal Gejala Dini Alzheimer. Diunduh dari <http://www.indonesiamedia.com/2004/07/early/kesehatan> pada tanggal 7 Desember 2010.
- Sjobeck, M. Haglund, M dan Englund, E. *Decreasing Myelin Density Reflected Increasing White Matter Pathology in Alzheimer's Disease-a Neuropathology Study.* Int J Geriatric Psychiatry; 20: 26-919.
- Snaedal, J. Kristinsson, J. Gunnarsdottir, S. Olafsdottir, XY. Baldvisson, M. Johanneson, T. 1998. *Copper, Ceruloplasmin and Superoxide Dismutase in Patient with Alzheimer's Disease a Case Control Study.* Dement Geriatr Cogn Disorder; 9: 42-239.
- Starub, R. Cutolo, M. Zeitz, B. Scholmerij, J. 2001. *The process of aging changes the interplay of the immune, endocrine and nervous systems.* Mechanisms of Ageing and Development ; 122 (01) : 1591-1611.
- Terry, RD. Masliah, E. Salmon, DP. 1991. *Physical Basis of Cognitive Alteration in Alzheimer's Disease: Synapses Loss is the Major Correlate of Cognitive Impairment.* Ann Neurol; 103: 18-603.
- Uabundit. Wattanathorn, J. Mucimapura, S. Ingkaninan, K. 2010. *Cognitive Enhancement and Neuroprotective Effect of Bacopa Monnieri in Alzheimer's Disease Model.* Journal of Ethnopharmacology. 76 (5); 43-75.
- Valko, M. Leibfrita, D. Moncol, J. Cronin, M. Mazur, M. Telser, J. 2007. *Free Radical and Antioxidants in normal Physiological Functions and Human Disease.* The International Journal of Biochemistry and Cell Biology; 39 : 84-44.
- Yaari, MD dan Corey-Bloom, J. 2007. *Pathology and Pathophysiology Alzheimer.* Department of Neurosciences and the Alzheimer's Disease Research Center. California.
- Yusuf, AM. 2009. Ensiklopedi Tematis Ayat Al-Quran dan Hadist. Penerbit Widya Cahaya. Jakarta.
- Zanna, M. Janka, Z. Kalman, J. 2007. *Oxidative Stress A Bridge Between Down's Syndrome and Alzheimer's Disease.* Neurobiology of Aging.
- Zuhroni. 2010. Pandangan Islam terhadap Masalah Kedokteran dan Kesehatan. Bagian Agama Universitas YARSI. Jakarta.