



Manfaat Kopi untuk Mencegah Penyakit Alzheimer

Steven Zulkifly,* Irene Darmawan,* Victor Tambunan**

*Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, **Departemen Gizi Klinik, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo, Jakarta, Indonesia

ABSTRAK

Penyakit Alzheimer merupakan penyakit neurodegeneratif yang menimbulkan gangguan kognitif, memori, bahasa, perilaku, dan visuospatial, sehingga dapat menurunkan kualitas hidup penderitanya. Prevalensi penyakit ini meningkat seiring meningkatnya usia, yaitu 5-10% pada usia 65 tahun menjadi 30-40% pada usia di atas 85 tahun. Hingga saat ini, penyakit Alzheimer belum dapat disembuhkan. Kopi termasuk minuman yang banyak dikonsumsi masyarakat di dunia. Tinjauan literatur menunjukkan bahwa kafein, zat aktif pada kopi, diketahui berperan sebagai antagonis reseptor A_{2A} dan penghambatan produksi β -amiloid, yang merupakan salah satu patologi penyakit Alzheimer. Konsumsi kopi sekitar 3-5 cangkir per hari dapat menurunkan risiko Alzheimer.

Kata kunci: Kafein, kopi, pencegahan, penyakit Alzheimer

ABSTRACT

Alzheimer's disease is a neurodegenerative disease with cognitive impairment, memory disturbance, language, behaviour, and visuospatial deficits, which leads to decreased quality of life of the patient. Its prevalence increases with age; 5-10% at age 65 to 30-40% at age older than 85. Until now, there is no effective treatment for this disease. Coffee is a popular beverage widely consumed by people in the world. Literature reviews show that caffeine, an active substance in coffee, acts as A_{2A} receptor antagonists and inhibits production of β -amyloid, which is one of the pathological features of Alzheimer's disease. Three to five cups of coffee a day may decrease the risk of Alzheimer's disease. **Steven Zulkifly, Irene Darmawan, Victor Tambunan. Coffee for Prevention of Alzheimer's Disease**

Keywords: Alzheimer's disease, caffeine, coffee, prevention

PENYAKIT ALZHEIMER

Batasan dan Epidemiologi

Penyakit Alzheimer adalah salah satu penyakit neurodegeneratif dan merupakan penyebab tersering demensia di dunia.¹ Pasien penyakit Alzheimer umumnya mengalami gangguan fungsi kognitif, memori, bahasa, dan visuospatial, yang disebabkan oleh atrofi korteks serebri, terutama hipokampus dan lobus temporal bagian medial serta pembesaran sekunder ventrikel otak.²

Sebagian besar penderita penyakit Alzheimer berusia di atas 65 tahun. Hanya sedikit penderita penyakit ini yang berusia kurang dari 65 tahun (<1%).¹ Faktor risiko utama penyakit Alzheimer adalah usia dan riwayat keluarga.¹ Prevalensi penyakit ini meningkat seiring dengan meningkatnya usia, yaitu dari 5 - 10% pada usia 65 tahun menjadi 30 - 40% pada usia di atas 85 tahun.³ Wanita memiliki risiko lebih tinggi menderita penyakit Alzheimer daripada pria, terutama apabila memiliki saudara ordo pertama yang menderita penyakit ini.¹ Waktu

yang dibutuhkan sejak munculnya gejala hingga kematian berkisar antara 4-16 tahun. Wanita Alzheimer juga cenderung bertahan hidup lebih lama daripada pria.³

Patologi

Terdapat dua ciri khas patologi penyakit Alzheimer yaitu plak neuritik ekstraseluler dan *neurofibrillary tangles* pada sitoplasma neuron. Lesi ini juga terjadi pada proses penuaan, namun dalam jumlah sedikit.¹ Plak neuritik merupakan lesi mikroskopik yang terdiri dari β -amiloid ($A\beta$), proteoglikan, Apo $\epsilon 4$, dan protein lain yang bagian intinya dikelilingi oleh ujung-ujung akson yang membesar.¹

β -amiloid ($A\beta$) adalah protein yang terdiri dari 39-42 asam amino yang dihasilkan dari pemotongan enzimatik APP.^{1,3} Pemotongan APP dilakukan oleh enzim sekretase α , β , γ . Pemotongan oleh enzim sekretase α yang dilanjutkan oleh sekretase γ akan menghasilkan protein P3, yaitu peptida kecil nontoksik. Sementara pemotongan oleh

sekretase β yang dilanjutkan oleh sekretase γ akan menghasilkan $A\beta_{42}$ yang bersifat toksik atau $A\beta_{40}$ yang nontoksik.¹ Pada penyakit Alzheimer, $A\beta_{42}$ terdapat dalam jumlah berlebihan.¹ Monomer-monomer $A\beta_{42}$ akan membentuk oligomer dan mengalami perubahan konformasi membentuk serat amiloid. Serat-serat amiloid yang berada di luar neuron akan membentuk plak amiloid. Serat-serat ini juga dapat menginfeksi dinding pembuluh darah kecil di otak dan menyebabkan angiopati amiloid.³

Neurofibrillary tangles adalah filamen-filamen berpilin di sitoplasma neuron yang disebabkan oleh hiperfosforilasi protein tau (protein yang berfungsi untuk menstabilkan mikrotubulus).^{2,3} Hiperfosforilasi tersebut menyebabkan protein tau kehilangan kemampuan untuk mengikat mikrotubul, sehingga fungsi menyokong sel dan mentranspor nutrisi akan terganggu. Pada mulanya *neurofibrillary tangles* muncul di hipokampus dan menyebar ke korteks serebri. Munculnya *neurofibrillary tangles* didahului



oleh plak amiloid.^{1,3}

KOPI DAN KAFEIN

Kopi merupakan salah satu minuman yang paling banyak dikonsumsi manusia. Beberapa manfaat kopi yang telah diketahui, antara lain: (1) mengurangi risiko batu empedu dan kanker usus besar, (2) meningkatkan fungsi kognitif, (3) mengurangi risiko penyakit hati pada orang yang mempunyai risiko tinggi terhadap penyakit hati, dan (4) mengurangi risiko kerusakan gigi akibat makanan.⁶

Kafein

Kafein (*1,3,7-trimethylxanthine*) adalah salah satu alkaloid utama yang ditemukan di berbagai makanan dan minuman.⁶ Kafein bekerja mempengaruhi SSP (sistem saraf pusat) karena bertindak sebagai *inhibitor* reseptor adenosin, sehingga neurotransmisi dopaminergik meningkat.^{7,8} Selain itu, kafein juga berperan menghambat produksi β -amiloid dengan menghambat ekspresi BACE1 dan PS1/ γ -sekretase.⁷

PERAN KAFEIN PADA PROGRESIVITAS PENYAKIT ALZHEIMER

Antagonis Reseptor Adenosin

Adenosin adalah salah satu ribonukleotida purin yang berperan mengatur transmisi sinaps di SSP. Terdapat beberapa tipe reseptor adenosin, yaitu reseptor A_1 , A_{2A} , A_{2B} , dan A_3 .⁷ Keempat reseptor ini termasuk *G-coupled protein receptor* dan memiliki afinitas berbeda-beda terhadap adenosin.⁸ Pada otak, reseptor adenosin A_1 dan A_{2A} memiliki afinitas terhadap adenosin lebih tinggi dibandingkan reseptor adenosin lainnya.^{7,8} Adenosin dapat memodulasi transmisi sinaps melalui reseptor A_1 yang bersifat *inhibitor* dan A_{2A} yang bersifat *fasilitator*.⁸

Pada penyakit Alzheimer, terjadi peningkatan jumlah reseptor A_{2A} pada hipokampus dan korteks serebri.⁷ Peningkatan jumlah reseptor A_{2A} ini disertai dengan penurunan jumlah reseptor A_1 . Antagonis reseptor ini dapat mencegah toksisitas β -amiloid. Hal ini seolah-olah menunjukkan bahwa reseptor A_{2A} dibutuhkan untuk toksisitas β -amiloid.^{7,8}

Kafein merupakan antagonis reseptor non-selektif adenosin A_1 dan A_{2A} .⁹ Selain itu, kafein juga dapat menghambat fosfodiesterase, pelepasan Ca intraseluler dan menghambat reseptor GABA_A. Namun, untuk dapat

menjalankan fungsi ini dibutuhkan kadar kafein yang lebih tinggi.⁷ Kafein dapat bertindak sebagai neuromodulator yang berkaitan dengan fungsi kognitif, motorik tingkah laku, dan pemrosesan informasi. Sebagai antagonis reseptor A_1 , kafein dapat memfasilitasi terjadinya LTP (*long term potentiation*) di saraf CA1, sehingga dapat meningkatkan pengaturan perilaku.^{7,8} Kafein yang menghambat reseptor A_1 pada neuron kolinergik dapat meningkatkan asetilkolin ekstraseluler yang menurun drastis pada penderita Alzheimer.⁹ Sebagai antagonis reseptor A_{2A} , kafein mengontrol transmisi sinaps di saraf Schaffer oleh stimulus frekuensi tinggi serta mengontrol plastisitas sinaps.⁸ Efek kafein dalam mengontrol LTP di hipokampus dapat disamakan dengan efek yang dihasilkan oleh antagonis selektif reseptor A_{2A} .^{7,8} Berbagai penelitian menunjukkan bahwa efek kafein mengurangi kerusakan kognitif dan gangguan memori, sebagian besar terjadi melalui mekanisme kafein sebagai antagonis reseptor A_{2A} dan bukan sebagai antagonis A_1 .¹⁰

Konsumsi kafein jangka panjang memiliki efek protektif pada penyakit Alzheimer. Kafein dapat mencegah dan mengurangi kerusakan kognitif yang disebabkan oleh toksisitas sinaps yang diinduksi oleh akumulasi β -amiloid melalui antagonis reseptor A_{2A} .¹⁰ Dengan menghambat reseptor A_{2A} , kafein dapat meningkatkan kadar adenosin ekstraseluler, mencegah kerusakan memori yang disebabkan oleh akumulasi β -amiloid dengan mengontrol toksisitas sinaps dan melindungi neuron di hipokampus dari toksisitas β -amiloid.^{7,8} β -amiloid dapat berikatan pada protein di sinaps dan berakumulasi di sinaps tersebut. Akumulasi β -amiloid ini toksik bagi sinaps dan akhirnya akan menyebabkan kerusakan neuron.¹⁰ Toksisitas sinaps terdiri dari 3 hal, yaitu hilangnya penanda sinaps, modifikasi terminal saraf, dan degenerasi sinaps. Awalnya, β -amiloid menyebabkan hilangnya dua *marker* sinaps, yaitu sinaptofisin dan SNAP-25. Namun, antagonis reseptor A_{2A} dapat mencegah penurunan imunoreaktivitas kedua penanda sinaps tersebut pada hipokampus, sehingga dapat mencegah toksisitas sinaps. Hal ini kemudian mencegah kerusakan memori pada penderita Alzheimer.¹¹

Sampai saat ini, mekanisme antagonis reseptor A_{2A} dapat menghambat toksisitas sinaps

masih belum diketahui. Salah satu hipotesis menyebutkan bahwa jalur transduksi sinyal yang berperan dalam mencegah toksisitas ini bukanlah jalur transduksi cAMP/PKA yang merupakan jalur transduksi utama reseptor A_{2A} , melainkan dimediasi oleh jalur p38 *mitogen-activated protein kinase* (p38 MAPK).¹¹ Berbagai penelitian, baik pada tikus transgenik yang mengalami akumulasi β -amiloid maupun pada kultur sel neuron hipokampus, telah menunjukkan bahwa hambatan pada reseptor A_{2A} dapat mencegah kerusakan memori dan toksisitas sinaps oleh β -amiloid. Dengan demikian, terapi menghambat reseptor adenosin A_{2A} seperti dengan kafein dapat mengontrol toksisitas sinaps pada penderita Alzheimer.¹¹

Kafein Menghambat Produksi β -amiloid

Kafein menekan aktivitas β - dan γ -sekretase, sehingga menyebabkan produksi β -amiloid menurun. Hal ini akan berdampak menurunnya kadar β -amiloid larut di otak. Kadar β -amiloid larut yang rendah menyebabkan ketidakseimbangan antara kadar β -amiloid yang larut dan tak larut, sehingga terjadi perubahan bentuk plak β -amiloid menjadi bentuk larut. Selanjutnya, β -amiloid yang larut ini akan berpindah ke plasma sehingga jumlahnya akan menurun.^{11,12}

Pada penyakit Alzheimer, terjadi stimulasi cRaf-1 inaktif (pcRaf-1[Ser259]) terhadap cRaf-1 aktif (pcRaf-1[Ser338]) melalui PAK. Serin 259 dan 621 yang berikatan dengan protein 14-3-3 akan menjaga cRaf-1 dalam keadaan terinhibisi pada kondisi basal (terfosforilasi pada serin 259). Stimulasi oleh PAK menyebabkan Ras menggantikan protein 14-3-3, sehingga cRaf-1 yang belum aktif akan pindah ke membran plasma dan mengalami defosforilasi. Defosforilasi akan menyebabkan cRaf-1 menjadi aktif.¹² Stimulasi cRaf-1 yang belum aktif menjadi cRaf-1 yang aktif akan mengakibatkan aktivasi NF κ B secara intraseluler, sehingga meningkatkan ekspresi BACE1 dan akan meningkatkan produksi β -amiloid.^{13,14} Oleh karena itu, pada penderita Alzheimer ditemukan aktivasi berlebihan dari cRaf-1.^{13,14} Supresi BACE1 oleh kafein dapat memperbaiki disregulasi jaras inflamasi cRaf-1.

Kafein berperan pada perbaikan disregulasi jaras inflamasi cRaf-1 melalui stimulasi aktivasi PKA, sehingga meningkatkan kadar cRaf-1 inaktif dalam otak dan mengurangi kadar cRaf-



1 aktif. Aktivasi PKA akan menghambat cRaf-1 melalui fosforilasi pada serin 259, sehingga akan menurunkan aktivitas NF κ B. Hal ini akan berdampak pada ekspresi gen yang dikontrol oleh NF κ B yaitu BACE1, sehingga produksi β -amiloid akan menurun.¹⁵

KEAMANAN DAN EFEK SAMPING

Kafein dapat memberikan efek protektif pada penyakit Alzheimer dan aman dikonsumsi selama tidak melebihi dosis yang dianjurkan.¹⁶ Kafein yang dikonsumsi oral dapat diserap hampir sepenuhnya melalui sistem pencernaan manusia dan masuk ke dalam sirkulasi darah.¹⁶ Kadar maksimal kafein dalam darah dapat dicapai dalam 1-1,5 jam.¹⁷ Kemudian, kafein dalam darah akan dengan cepat mencapai keseimbangan dalam jaringan otak. Hal ini terjadi karena kafein dapat secara bebas melewati sawar darah otak, sehingga efisiensi kafein yang masuk ke dalam otak cukup tinggi.^{16,17} Efek fisiologis ataupun metabolisme kafein tidak berubah pada individu yang berbeda usia.¹⁶

Konsumsi kafein dalam takaran sedang, yaitu sampai dengan 400 mg/hari, telah terbukti tidak memberikan efek buruk pada kesehatan

orang dewasa sehat.^{16,17} Konsumsi kafein melebihi 500-600 mg/hari secara rutin dapat meningkatkan risiko kesehatan dan dapat mengarah ke penyalahgunaan.¹⁶ Dalam dosis berlebihan, kafein dapat menyebabkan gangguan kardiovaskular, seperti aritmia dan takikardi, serta gangguan pencernaan seperti mual, muntah, dan diare.^{16,17}

Selain itu, kafein yang berlebihan juga dapat mengganggu keseimbangan kalsium tubuh jika tidak diimbangi dengan konsumsi kalsium yang cukup.¹⁶ Hal ini disebabkan karena kafein dapat meningkatkan ekskresi kalsium melalui urin dan mengganggu penyerapan kalsium di usus.¹⁶ Gangguan keseimbangan kalsium ini dapat meningkatkan risiko osteoporosis terutama pada wanita.¹⁷ Efek samping lain adalah nyeri kepala, gelisah, depresi, mudah marah, gangguan sensorik, tremor, dan diuresis.^{16,17}

Aplikasi dalam Kehidupan Sehari-Hari

Kafein merupakan senyawa proaktif yang banyak dikonsumsi masyarakat. Kafein dapat ditemukan pada berbagai minuman seperti kopi, teh, dan minuman ringan.⁹ Selain itu, kafein juga dapat ditemukan pada produk-

produk mengandung coklat dan obat-obatan.¹⁶ Kopi instan (240 mL) mengandung sekitar 27-173 mg kafein, kopi yang diseduh (240 mL) mengandung 95-200 mg kafein, dan kopi espresso (30 mL) mengandung 40-75 mg kafein.¹⁸

Berbagai penelitian pada orang dewasa menunjukkan bahwa konsumsi kafein dalam takaran sedang, yaitu hingga 400 mg/hari, tidak berhubungan dengan berbagai efek samping yang dapat merugikan kesehatan. Untuk memperoleh efek protektif pada penyakit Alzheimer, dibutuhkan kafein dengan dosis 500 mg/hari, sehingga beberapa studi menyarankan konsumsi kafein dosis sedang atau sekitar 3-4 cangkir kopi per hari untuk mencegah dan menghambat progresivitas penyakit Alzheimer.^{9,19,20}

SIMPULAN

Konsumsi kopi dalam takaran sedang dapat menurunkan risiko penyakit Alzheimer dan juga memperbaiki gangguan memori dan kognitif. Mekanisme protektif kafein adalah melalui penghambatan produksi β -amiloid dan antagonis reseptor A_{2A}.

DAFTAR PUSTAKA

- Bird TD, Miller BL. Harrison's neurology in clinical medicine: Alzheimer's disease and other demencias. USA: McGrawHills Company, Inc; 2006.
- Brust JCM. Current diagnosis and treatment in neurology: Demensia & memory loss. USA: McGrawHills Company, Inc; 2007.
- Small SA, Mayeux R. Merrit's neurology: Alzheimer's disease. 12th edition. China: Lippincott William & Wilkins; 2010.
- Simon RP, Greenberg DA, Aminoff MJ. Clinical neurology. 7th edition. USA: McGrawHills Company, Inc; 2009.
- Freedman ND, Park YK, Abnet CC, Hollenbeck AR, Sinha R. The association of coffee drinking with total and cause-specific mortality. NEJM. 2012;366:1891-904.
- Mumin MA, Akhter KF, Abedin MZ, Hossain MZ. Determination and characterization of caffeine in tea coffee and soft drink by solid phase extraction and high performance liquid chromatography (SPE-HPLC). Malaysia J Chem. 2006;8(1):45-51.
- Gomes CV, Kaster MP, Tome AR, Agostinho PM, Cunha RA. Adenosine receptor and brain diseases: Neuroprotection and neurodegeneration. Biochimica et Biophysica Acta. 2010;1808:1380-99.
- Ribeiro JA, Sebastiao AM. Caffeine and adenosine. J Alzheimer Dis. 2010;20:3-15.
- Arendash GW, Schleich W, Rezaei-Zadeh K, Jackson EK, Zacharia LC, Cracchiolo JR, et al. Caffeine protects alzheimer's mice against cognitive impairment and reduces brain β -amyloid production. J Neurosci. 2006;142:941-52.
- Costenla AR, Cunha RA, de Mendonca A. Caffeine, adenosine receptors, and synaptic plasticity. J Alzheimer Dis. 2010;20:25-34.
- Lacor PN, Buniel MC, Furlow PW, Clemente AS, Velasco PT, Wood M, et al. A β oligomer-induced aberrations in synapse composition, shape, and density provide a molecular basis for loss of connectivity in Alzheimer's disease. J Neurosci. 2007;27:796-807.
- Chong H, Lee J, Guan K. Positive and negative regulation of Raf kinase activity and function by phosphorylation. EMBO J. 2001;20:3716-27.
- Gilmore T. Introduction to NF-kappaB: Players, pathways, perspectives. Oncogene. 2006;25:6680-4.
- Mei M, Su B, Harrison K, Chao M, Siedalk S, Previll L, et al. Distribution, levels and phosphorylation of Raf-1 in Alzheimer's disease. J Neurochem. 2006;99:1377-88.
- Valerio A, Boroni F, Benarese M, Sarnico I, Ghisi V, Bresciani LG, et al. NF-kappaB pathway: A target for preventing beta-amyloid (Abeta) - induced neuronal damage and Abeta42 production. Eur J Neurosci. 2006;23:1711-20.
- Cao C, Cirrito JR, Lin X, Wang L, Verges DK, Dickson A, et al. Caffeine suppresses amyloid- β levels in plasma and brain of Alzheimer's disease transgenic mice. J Alzheimer Dis. 2009;17:681-97.
- Nawrot P, Jordan P, Eastwood J, Rotstein J, Hugenholtz A, Feeley M. Effects of caffeine on human health. 2003;20(1):1-30.
- Mayo Clinic Staff. Caffeine content for coffee, tea, soda and more. Mayo Foundation for Medical Education and Research (MFMER) [Internet]. 2011 [cited 2012 August 22]. Available from : <http://www.mayoclinic.com/health/caffeine/AN01211>
- Maia SRM, Tracy H, Nick W, Andrade LDR. Caffeine and chlorogenic acids in coffee and effects on selected neurodegenerative diseases. JPSI. 2013;2(4):9-17.
- Wierzejska R. Can coffee consumption lower the risk of Alzheimer's disease and Parkinson's disease ? A literature review. Arch Med Sci. 2017;13(3):507-14.