

Mengatasi Produk Akhir Glikasi Protein: Mencari, Memanfaatkan dan Melestarikan Obat-obatan Asal Hutan Tropis yang Meyembuhkan Penyakit Degeneratif

Against Advanced Glycation End-products: Searching, Utilizing, and Conserving of Tropical Forest Derived Drugs Ameliorating Degenerative Disorders

Oleh: Anton Rahmadi¹⁾ dan Muhammad Zahid²⁾

- 1) Dosen di Universitas Mulawarman dan Peneliti di University of Western Sydney, Australia. Alamat korespondensi: arahmadi@unmul.ac.id
- 2) Penguji di Balai Besar Pengujian Mutu dan Sertifikasi Obat Hewan dan Alumni University of New South Wales, Australia.

Published in Proceeding of South East Asian Agro-Forestry Education (SEANAFE), 2010, Bogor, Indonesia.

Presented in Konferensi Ilmiah Tahunan, Perhimpunan Pelajar Indonesia – Australia Cabang New South Wales, 15 Oktober 2011, Sydney, Australia.

Abstract

*Advanced glycation end-products (PAGP) emerge as a relatively new research discipline, giving its importance in inducing degenerative disorders namely aging, diabetes, renal failure, and Alzheimer. This group of vast chemical substances is natively produced in-vivo or can also be obtained from foods. Less information and research of PAGP observed in Indonesia in recent day. Hence, this article is aimed to give a new horizon of the significance of PAGP in our health. On the other hand, Indonesian rain forests are a house of potential plant extracts that can cure and ease PAGP-induced diseases. This review would also elaborate potentially curative and preventive substances from Indonesian rain forest plant extracts. Efficacy against PAGP-induced diseases has been observed from forest plants, namely mushroom (*Ganoderma spp.*), tea leaf (*Camellia sinensis* dan *Ilex paraguariensis*), red guava leaf (*Psidium guava*), stem of tea parasite (*Loranthus parasiticus*), and sambiloto (*Andrographis paniculata*). The idea of utilizing and conserving PAGP drug plants consists of four main concepts (1) ethno-botanic and pharmacognosy research; (2) extraction and method developments; (3) commercialization and protection of natural resources; as well as (4) cultivation and conservation of forest-based medicines. Jargon of Indonesian as a massive house for world flora should also be followed by implementation of forest-based drug utilization and conservation in a win-win mechanism between people, economy, and forest.*

Abstrak

Produk Akhir Glikasi Protein (PAGP) muncul sebagai suatu disiplin penelitian yang relatif baru, memberikan pandangan baru dalam peranannya menginduksi penyakit degeneratif diantaranya penuaan, diabetes, gagal ginjal, dan Alzheimer. Kelompok zat kimia ini secara alami diproduksi di dalam sel atau juga dapat diperoleh dari makanan. Kajian terhadap PAGP di Indonesia masih belum mendapat perhatian khusus. Oleh karena itu, artikel ini bertujuan untuk memberikan cakrawala baru tentang pentingnya PAGP dalam kesehatan kita. Di sisi lain, hutan hujan Indonesia

adalah rumah bagi ekstrak tumbuhan potensial yang dapat menyembuhkan atau mengurangi gejala penyakit akibat PAGP. Artikel ini juga akan memberikan informasi tentang zat-zat yang berpotensi mencegah dan mengobati penyakit akibat PAGP, dimana zat-zat tersebut didapat dari ekstrak tumbuhan-tumbuhan hutan hujan tropis Indonesia. Efikasi terhadap PAGP-akibat penyakit telah diamati dari tanaman hutan, yaitu jamur (*Ganoderma spp.*), daun teh (*Camellia sinensis* dan *Ilex paraguariensis*), daun jambu biji merah (*Psidium guava*), batang benalu (*Loranthus parasiticus*), dan sambiloto (*Andrographis paniculata*). Gagasan memanfaatkan dan melestarikan PAGP tanaman obat terdiri dari empat konsep utama (1) penelitian etnobotani dan farmakognosi; (2) pengembangan ekstraksi dan metode, (3) komersialisasi dan perlindungan sumber daya alam; serta (4) budidaya dan konservasi obat berbasis hutan. Jargon Indonesia sebagai rumah bagi flora dunia juga harus diikuti oleh implementasi pemanfaatan obat berbasis hutan dan konservasinya dengan mekanisme yang saling menguntungkan antara masyarakat, ekonomi, dan hutan.

Produk Glikasi Protein

Adalah Monnier dan Cerami (1981) yang mengintroduksikan peranan Produk Akhir Glikasi Protein (*advanced glycation end-products*, PAGP) sebagai salah satu komponen penyebab stress oksidatif di dalam sel. Pengetahuan tersebut semakin berkembang akhir-akhir ini, utamanya berkaitan dengan peranan PAGP dalam penyakit-penyakit degeneratif seperti diabetes, Alzheimer dan penuaan (Jerums dkk. 2003; Gasser and Forbes 2008).

Produk akhir glikasi protein merupakan sebuah kelompok produk dengan keragaman senyawa yang luas dan tidak memiliki ciri khusus melainkan semuanya merupakan turunan dari glikasi protein dan aduksi gula. Glikasi (dan glikolisis) merupakan reaksi non-enzimatis yang melalui siklus basa-Schiff dan penyusunan ulang gugus hidroksil (*Amadori re-arrangements*) yang produk akhirnya dapat mengaduksi (*adduct*) protein, asam amino ataupun fragmen-fragmen peptida (Bao dkk. 2009). Aldehid atau gugus-keto dari gula pereduksi dapat mengaduksi gugus alpha-amino groups dari N-terminal atau E-amino amina seperti pada lisin (*Lys*), arginin (*Arg*), sistein (*Cys*) dan histidin (*His*). Ikatan silang (*crosslinking*) dari protein-PAGP dengan dipeptida lain yang memiliki sisi bebas dalam gugus N-terminal-nya dapat terjadi utamanya pada asam amino arginin dan triptofan (*Trp*) (Bidasee dkk. 2004). Secara lebih lengkap, mekanisme pembentukan PAGP di dalam tubuh dan berbagai komponen kimia yang terbentuk dari reaksi glikasi protein dapat dilihat dalam beberapa review (Reddy dkk. 2002; Schmitt dkk. 2005).

Dalam konteks yang lebih luas, aduksi dan ikatan silang protein-PAGP dapat diinduksi oleh metabolit glukosa yang bersifat aktif, seperti metilglioksal (MGO), glioksal, dan 3-deoksiglikosa (Brownlee 1995; Thorpe and Baynes 1996; Johansen dkk. 2006) Diantara berbagai jenis gula sederhana, glukosa termasuk yang kurang reaktif dalam membentuk aduksi dan ikatan silang protein-PAGP. Asumsi ini terbentuk sebagai bagian dari proses evolusi biologis, dimana glukosa merupakan sumber energi utama untuk dimanfaatkan oleh tubuh yang tentunya harus bersifat kurang reaktif bila dibandingkan dengan heksosa, triosa hingga senyawa dikarbonil lainnya (Iwata dkk. 2004).

Dikarenakan stabilitasnya, PAGP dan ikatan silang protein-PAGP dapat menimbulkan resistansi protease terhadap peptida dan protein yang terlibat. Akibatnya, keseimbangan protein di dalam tubuh berubah, dan tentunya dapat pula menyebabkan amiloidosis. Proses glikasi protein telah diketahui bersifat kompleks, terdiri dari banyak reaksi oksidasi, dehidrasi, termasuk didalamnya pembentukan radikal bebas

intermediet. PAGP berkarakteristik warna kuning kecoklatan dan memiliki kemampuan memendarkan cahaya (berfluoresensi) dikarenakan adanya pembentukan gugus nitrogen and oksigen heterosiklik (Srikanth dkk. 2009).

Sumber-sumber PAGP

Di dalam tubuh

Intraseluler, PAGP diketahui diproduksi di dalam komponen limposit darah, hemoglobin, mitokondria, dan nukleus. (Poggioli dkk. 2004; Johansen dkk. 2006; Bao dkk. 2009). Glikasi protein dapat pula terjadi pada gugus aktif dan kritis dari enzim dan protein yang menyebabkan inaktivasi kemampuan enzim tersebut (Wautier and Schmidt 2004).

Glikasi ekstraseluler umumnya terjadi pada kompleks-protein yang memiliki paruh-waktu biologis yang cukup lama seperti kolagen dan plak protein beta-amiloid (Paul and Bailey 1996; Zhao dkk. 1996). Peningkatan PAGP ekstraseluler, utamanya dengan protein beta-amiloid, ditemukan dalam berbagai area kortikal otak. PAGP beta-amiloid umumnya bersifat monomer, dan hingga saat ini, oligomer yang terbentuk sebagai ikatan silang antar PAGP beta-amiloid belum dapat dibuktikan. Sekalipun demikian, di dalam penyakit seperti Alzheimer's, nukleasi yang bergantung terhadap polimerisasi PAGP beta-amiloid diketahui meningkat seiring dengan peningkatan ikatan silang antar PAGP beta-amiloid (Loske dkk. 2000).

Makanan

Selain terbentuk di dalam tubuh, PAGP juga diperoleh dari makanan. Dalam ilmu pangan, terminologi proses glikasi protein lebih dikenali dengan istilah pencoklatan, dimana pembentukan PAGP terjadi melalui reaksi Maillard yang identik dengan glikasi protein non-enzimatis dengan bantuan panas (Glenn and Stitt 2009). Proses glikasi protein sebenarnya merupakan proses yang dikehendaki, karena pembentukan aroma, warna, dan perubahan tekstur bahan pangan terjadi melalui peristiwa ini (Ulrich and Cerami 2001; Henle 2005). Pembentukan PAGP terjadi secara proposisional terhadap waktu dan suhu pemasakan. Pengeringan dengan udara panas meningkatkan konsentrasi PAGP hingga 10-100 kali lebih banyak dibandingkan produk asalnya (Uribarri dkk. 2010). Produk kaya protein, susu UHT dan susu kental, dapat mengandung hingga 150mg/kg piralin, sebagai akibat pembentukan PAGP dari asam amino lisin (Henle 2003).

Pencoklatan enzimatis dan non enzimatis yang berlebihan dalam produk pangan telah diketahui dapat merusak kualitas fungsional produk pangan, menurunkan konsentrasi asam amino esensial dan keterceraan produk pangan. Strategi untuk mengambat pencoklatan dalam proses pengolahan pangan dapat dilakukan dengan penambahan amina heterosiklik, polifenol, pengelat logam dan atioksidan yang berfungsi sebagai reduktor dari radikal bebas (Friedman 1996). Teknik lain yang dapat diterapkan untuk mengurangi pembentukan PAGP dalam proses pemasakan adalah dengan melakukan asidifikasi makanan, menurunkan waktu kontak dengan pemanas, menggunakan pengering uap dan memasak pada suhu rendah (Uribarri dkk. 2010).

Signifikansi PAGP dalam Kesehatan

Penuaan

Ikatan silang yang dimediasi oleh PAGP pada gugus-gugus protein yang memiliki paruh-waktu cukup lama akan memiliki pengaruh pada penurunan vitalitas tubuh

atau penuaan. Proses ini tidak hanya dapat diamati dalam aktivitas fisik seseorang, tetapi juga pada tingkat fungsi seluler dan jaringan tubuh. Vesikula sel syaraf tampak memiliki deposit PAGP yang terakumulasi seiring dengan meningkatnya usia, utamanya mulai dapat terlihat pada usia 50 tahun (Takedo dkk. 1996; Riederer and Hoyer 2006). Ini membuktikan bahwa PAGP memiliki peranan penting di dalam evolusi komplikasi penyakit yang berkaitan dengan vesikula sel, khususnya pada gejala penuaan, diabetes dan kerusakan ginjal (Jerums dkk. 2003). Dinding vaskuler sel juga mengandung deposit PAGP, lipoprotein dan komponen-komponen lipida lainnya yang mengarah kepada geja makro angiopati, mikro angiopati dan amiloidosis. Secara khusus, penyakit-penyakit seperti aterosklerosis, katarak dan beberapa gejala diabetes nefropati, retinopati dan neuropati juga dikaitkan dengan peningkatan deposit PAGP (Gasser and Forbes 2008)

Diabetes dan Disfungsi Ginjal

Produksi PAGP diketahui meningkat dalam kondisi hiperglisemik, misalnya pada penderita diabetes dan penderita disfungsi ginjal (Wolff dkk. 1991). Toksisitas dari PAGP pada penderita diabetes dapat disebabkan oleh: a) interaksi dengan reseptor PAGP, b) deposisi jaringan tubuh, dan c) glikasi in-situ (Daroux dkk. 2009). Usaha hemodialisis tidak dapat mengurangi kadar PAGP dikarenakan kolom dialisa tidak dapat mengikat gugus-gugus peptida yang tereduksi dan terikat silang dengan gula (Gerdemann dkk. 2000). Faktor-faktor yang menambah kompleksitas pendekripsi dan pengikatan PAGP adalah kombinasi jenis gula C-3 dan C-2 (trikarbonil, dikarbonil) dan fragmentasi peptida. Oksidasi askorbat, senyawa metal transisi, dan stress oksidatif boleh jadi turut berkontribusi dalam pembentukan PAGP di dalam jaringan-jaringan tubuh (Miyata dkk. 1997).

Jalur-jalur pembentukan PAGP dalam penyakit seperti diabetes neuropati dapat dirangkum dalam empat kelompok: a) deposit intraselular PAGP meningkat sebagai akibat peningkatan konsentrasi senyawa reaktif karbonil seperti metilglioksal yang merupakan imbas dari terhambatnya respirasi mitokondria dan terganggunya metabolisme energi atau glukosa; b) peningkatan konsentrasi logam transisi tidak terkelat (*unchelated transition metals*) seperti tembaga (Cu) dan besi (Fe) yang melepaskan diri dari ikatan beta-amiloid sehingga mempercepat oksidasi dari glikasi protein dan juga meningkatkan konsentrasi produk reaktif hasil glikosilasi; c) habis terpakainya senyawa anti-glikasi semisal dipeptida histidin, karnosin, dan anserin; dan d) rusaknya mekanisme pembuangan beta-amiloid yang berakibat meningkatnya waktu-paruh protein ini di dalam tubuh, dengan konsekuensi pembentukan PAGP semakin mudah terjadi. Dalam penyakit diabetes, semakin tinggi konsentrasi PAGP dalam monosit darah, kemungkinan koagulasi darah akan semakin besar, begitu juga dengan kenaikan konsentrasi sitokin pro-inflamasi seperti TNF- α (Bogdanov and Østerud 2009)

Penyakit Alzheimer

Plak beta-amiloid dan *neuro fibrillary tangles* (NFT) telah disepakati sebagai dua indikator utama dari penyakit alzheimer. Jaringan syaraf otak akan sangat terganggu dengan adanya deposit plak beta-amiloid dan NFT (Mi and Johnson 2006; Pastorino dkk. 2006; Roberson dkk. 2007). Secara imunohistokimia dengan bantuan antibodi yang spesifik, lokalisasi PAGP berhasil ditemukan di dalam NFT. Dalam kasus ini, tau-protein yang mengalami hiperfosforilasi dapat bereaksi dengan gula untuk kemudian membentuk filamen heliks berpasangan (*paired helical filaments*, PHF) yang bersifat racun bagi tubuh (Yan dkk. 1994).

Deposit PAGP ekstraperikarial, dalam wujud karboksi metil lisin dan pentosidin, berkolokalisasi dengan protein fibrilar (*glial fibrillary acidic protein*) dari astroglia (Horie dkk. 1997; Srikanth dkk. 2009). Dalam keadaan normal dan pada penderita gejala awal Alzheimer, hanya terdapat sedikit kolokalisasi antara PAGP dengan enzim sintesis oksida nitrit (iNOS), bila dibandingkan dengan kontrol yang berusia lebih muda (<50 tahun). Pada stadium akhir penyakit Alzheimer, akumulasi dari kolokalisasi astroglia dengan PAGP dan iNOS semakin terlihat nyata dan menyebar, utamanya pada syaraf-syaraf perikarial atas. Selanjutnya, difusi PAGP ke dalam sel syaraf dapat terjadi dengan konsentrasi yang semakin tinggi begitu pula ikatan antara PAGP dengan sel imun otak, mikroglia (Wong dkk. 2001).

Mengalahkan PAGP: farmakognosi obat-obatan herbal

Mekanisme pencegahan dan pengobatan komplikasi penyakit degeneratif yang ditimbulkan oleh PAGP terdiri dari: a) merombak dan memerangkap struktur PAGP; b) menjaga ketersediaan antioksidan dan vitamin di dalam tubuh utamanya tiamin (vitamin B1), piridoksal-5-fosfat (koenzim vitamin B6), beta-alanin (vitamin B5), dan karnosin; c) mengurangi pembentukan PAGP di dalam tubuh dengan bantuan asam kafeat dan klorogenik dari ekstrak tumbuh-tumbuhan; dan d) mencegah inflamasi yang ditimbulkan oleh PAGP (Monnier 2003).

Merombak dan memerangkap struktur PAGP

Terdapat bahan-bahan kimia yang mampu merombak struktur ikatan silang antar PAGP sehingga menjadi kurang berbahaya. Senyawa-senyawa kimia ini diantaranya aminoguanidin dan 4,5-dimetil-3-fenaciltiazolium klorida (DPTC) (Ulrich and Cerami 2001), dan fenaciltiazolium bromida (PTB) (Monnier 2003). Akan tetapi, aminoguanidin ternyata bersifat toksik terhadap tubuh dalam konsentrasi yang tinggi, sehingga tidak dapat digunakan sebagai alternatif terapi (Peyroux and Sternberg 2006). Cara kerja senyawa-senyawa kimia ini adalah merusak struktur alfa-dikarbonil pada ikatan silang PAGP. Senyawa kimia lain seperti piridoksiamina mampu berperan sebagai penjebak PAGP, memerangkapnya dan membuat PAGP menjadi tidak aktif dalam membentuk ikatan-ikatan silang (Monnier 2003). Kemampuan merusak struktur ikatan silang PAGP juga didapatkan dari obat-obatan herbal.

Secara tradisional, buah jambu biji (*Psidium guava*) dikenal sebagai penurun kadar gula darah (hipoglisemik) yang secara umum dapat diasosiasikan dengan penurunan potensi glikasi protein di dalam darah (Chen and Yen 2007; Gutiérrez dkk. 2008). Daun jambu dapat secara aktif merusak struktur alfa-dikarbonil PAGP hingga 80% dibandingkan dengan kontrol (Hsieh dkk. 2007). Akan tetapi, pengolahan buah dan daun jambu harus mendapat perhatian, sehingga kandungan antioksidan yang berperan dalam merusak struktur alfa-dikarbonil tidak rusak. Tingkat ketuaan daun, perlakukan awal pasca pemotongan, pengeringan, dan metode ekstraksi menentukan perubahan konsentrasi dan konformasi struktur kimia senyawa aktif pada produk herbal secara umum (Nantitanon dkk. 2010).

Menjaga ketersediaan antioksidan dan vitamin

Penggunaan aldol-reduktase pada penderita diabetes dapat mencegah pembentukan 3-deoksiglukoson dari fruktosa yang berperan sebagai induktor proses glikasi (Monnier 2003). Vitamin C dan kelompok vitamin B (tiamin, piridoksal-5-fosfat, beta-alanin) dan karnosin dipercaya dapat mencegah proses PAGP. Karnosin dan beta alanin L-histidin merupakan senyawa asam amino bermanfaat mencegah glikasi yang

bertanggung jawab dalam proses penuaan. Karnosin berfungsi sebagai pengelat logam (*metal chelator*) yang dapat mencegah ikatan kompleks ion logam bervalensi dua yang berperan mempercepat oksidasi dan meningkatkan konsentrasi produk reaktif hasil glikosilasi. Penghambatan PAGP dengan menggunakan vitamin dan nutrien menunjukkan bahwa vitamin C dapat mengurangi hingga 50% glikasi protein serum yang berdampak baik terhadap pencegahan komplikasi diabetes akibat reaksi glikasi (Riviere dkk. 2010). Kelompok vitamin B lain seperti derivat vitamin B₁ (tiamin pirofosfat) dan vitamin B₆ (piridoksamin) juga memiliki manfaat mencegah PAGP dengan menghambat reaksi glikasi yang mengurangi kadar gula darah yang berpotensi terhadap diabetes melitus.

Mengurangi pembentukan PAGP

Penambahan amino heterosiklik, antioksidan (polifenol), dan pengelat logam terbukti dapat menurunkan derajat pembentukan PAGP pada saat pemasakan makanan (Friedman 1996). Peranan dedaunan yang berasal dari tanaman hutan berpengaruh besar dalam menyediakan senyawa-senyawa yang berpotensi sebagai reduktor radikal bebas. Mekanisme penghambatan radikal bebas akan dibahas dibagian lain dari tulisan ini.

Daun teh (*Camellia sinensis* and *Ilex paraguariensis*) telah berhasil dibuktikan memiliki kandungan senyawa anti-glikasi yang umumnya berasal dari komponen aktif flavonoid. Mekanisme aktif daun teh dalam menghambat pembentukan PAGP adalah memblokade terjadinya glikasi protein yang diinduksi oleh glukosa dalam darah. Tingginya kandungan flavonoid tidak menentukan dosis penghambatan PAGP, namun lebih dikarenakan kecocokan konformasi struktur kimia dari flavonoid tersebut. Dalam hal ini, dua produk teh yang paling menghambat PAGP adalah teh hijau (*Camellia sinensis*) dan teh *chimarrao* atau *mate* (*Ilex paraguariensis*) asal Amerika Latin (Lunceford and Gugliucci 2005; Ho dkk. 2010).

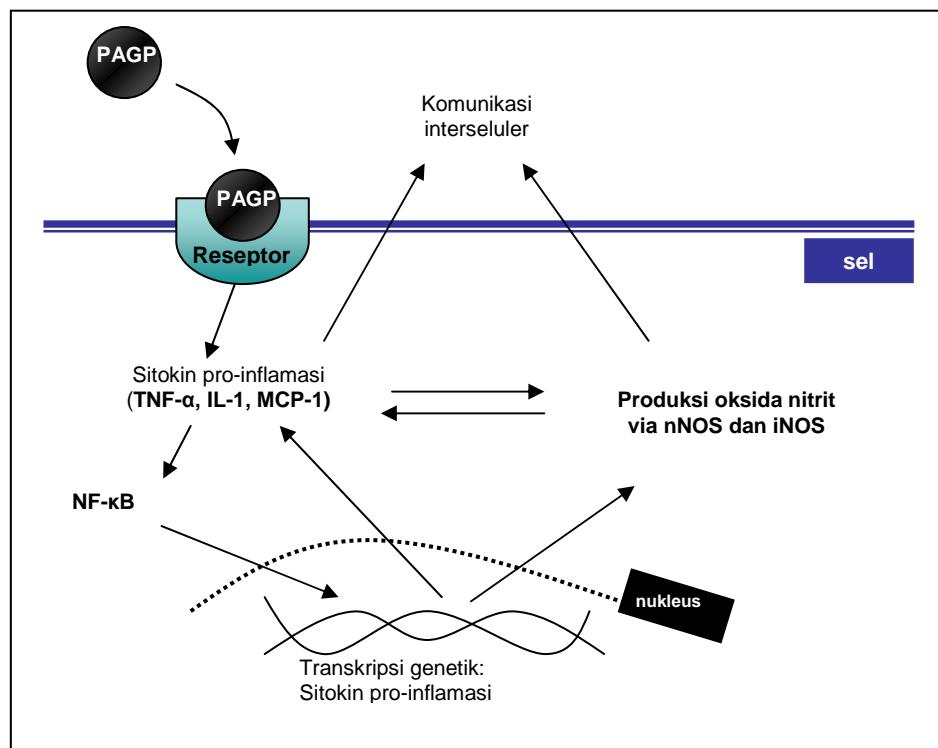
Penelitian lanjutan dari daun jambu membuktikan kemampuan penghambatan glikasi LDL yang diinduksi oleh glukosa dan MGO (Hsieh dkk. 2005). Komponen aktif yang berhasil diekstrak dari jambu dan berperan terhadap penghambatan PAGP adalah asam gallat, katekin, dan kuersetin. Dalam hal ini, kuersetin memiliki kemampuan penghambatan tertinggi (95%) pada konsentrasi 100 μ g/mL (Wu dkk. 2009).

Mencegah inflamasi akibat PAGP

Sekalipun banyak akibat yang ditimbulkan dengan terakumulasinya PAGP di dalam tubuh, satu karakteristik umum penyakit degeneratif adalah timbulnya inflamasi atau pembengkakan lokal (Block and Hong 2005; Sastre dkk. 2006). Inflamasi terjadi sebagai upaya pembersihan sel-sel rusak dan sekitarnya oleh sistem imun. Namun, bagi penderita Alzheimer, diabetes, dan penuaan, proses inflamasi terjadi terus menerus sehingga tubuh tidak sanggup meregenerasi sel-sel pengganti dalam jumlah cukup. Di dalam otak, sel syaraf tidak mengalami proses regenerasi, sehingga inflamasi pada sel otak akan mengurangi jumlah sel syaraf fungsional (Sastre dkk. 2006; Heneka and O'Banion 2007).

Jalur-jalur penyebab inflamasi bersifat sangat kompleks karena melibatkan protein, sitokin, kemokin, enzim, lipida, and antibodi (Heneka and O'Banion 2007). Pada umumnya, sel imun (makrofag dan mikroglia) meregulasi pembentukan sitokin pro-inflamasi seperti interleukin-1-beta (IL-1 β), interleukin-6 (IL-6), dan *tumour necrosis factor*-alfa (TNF- α). Begitu pula dengan produksi radikal bebas seperti superoksida

dan senyawa penting pembawa pesan interselular seperti oksida nitrit juga diregulasi oleh sel-sel imun (Kjær dkk. 2009). Terdapat beberapa skenario pengobatan untuk mencegah inflamasi yang berlebihan sebagai akibat PAGP (lihat Gambar 1), diantaranya: a) mereduksi radikal bebas; b) menurunkan produksi sitokin pro-inflamasi; dan c) mereduksi transkripsi genetik dari sitokin pro-inflamasi dan oksida nitrit sebagai akibat aktivasi *nuclear factor-kappa-B* (NF- κ B).



Gambar 1. Peningkatan produksi sitokin proinflamasi dan oksida nitrit sebagai akibat dari induksi AGE.

PAGP yang sesuai akan diikat oleh reseptor (RPAGP) yang menginduksi produksi sitokin. Kadar sitokin pro-inflamasi dan produksi oksida nitrit akan meningkat dengan mekanisme induksi ataupun melalui jalur transkripsi genetik yang dipengaruhi oleh aktivasi NF- κ B.

Mereduksi pembentukan radikal bebas

Penyebab inflamasi yang paling utama adalah stress oksidatif yang disebabkan oleh faktor genetik, lingkungan, gaya hidup, pengobatan, infeksi dan penuaan (Matsuda dkk. 2007; Farooqui and Farooqui 2009). Stress oksidatif di dalam sel dapat terjadi dalam banyak jalur, melibatkan induksi PAGP pada sel-sel imun (mikroglia dan astoglia), disfungsi mitokondria, kenaikan gliserol-fosfolipida, dan aktivasi enzimatik NADPH oksidase (Farooqui and Farooqui 2009).

Pembentukan radikal bebas dan PAGP bersifat resiprokal, dimana adanya salah satu kelompok senyawa tersebut akan mengakibatkan kenaikan senyawa yang lain. Kenaikan metilglioksal, yang menjadi salah satu penyebab PAGP, merupakan konsekuensi dari terhambatnya jalur *downstream* glukosa, triose phosphates akibat tingginya radikal bebas. Dalam hal ini siklus asam sitrat dan oksidasi-reduksi pada proses glikolisis akan terganggu. Triosa fosfat secara spontan terdegradasi menjadi metilglioksal melalui penghambatan enzim gliseraldehid-3-fosfat dehidrogenase (GAPDH) (Phillips and Thornalley 1993; Du dkk. 2003).

Loranthus parasiticus yang merupakan tanaman obat yang mengandung total fenolat paling banyak, mencapai 29.67 mg GAE/g, diantara 50 tanaman obat yang diteliti

(Gan dkk. 2010). Komponen aktif fenoliknya memiliki aktifitas mengurangi oksidasi dan mengikat radikal bebas selain dapat menghambat proses peradangan.

Mereduksi sitokin pro-inflamasi

Diantara semua sitokin pro-inflamasi, interleukin 1-beta (IL-1b), interleukin 6 (IL-6) and *tumor necrosis factor*-alfa (TNF-alfa) merupakan penanda (*marker*) utama dalam berbagai kasus inflamasi, utamanya di bagian otak (Heneka and O'Banion 2007) (Combs dkk. 2001). Peningkatan konsentrasi IL-1b oleh sel imun yang teraktivasi PAGP telah berhasil dibuktikan secara medis dalam gejala penyakit dementia. Interleukin-6 terdeteksi di dalam cairan serebrospinal, dengan konsentrasi yang secara signifikan lebih tinggi bila dibandingkan dengan kontrol (Kim and de Vellis 2005; Yasutake dkk. 2006). IL-6 secara khusus, dapat berdifusi membentuk plak yang kemudian berkembang sebagai penyebab penyakit Alzheimer (Huell dkk. 1995; Luterman dkk. 2000). *Andrographis paniculata* mampu menurunkan senyawa-senyawa pro-inflamasi dan kemotaksis, seperti sitokin dan oksida nitrat, melalui fosforilasi protein Akt dan inaktivasi jalur protein ERK(Tsai dkk. 2004; Sheeja dkk. 2006).

Mereduksi aktivasi NF-κB

Nuclear factor kappa-B (NF-κB) merupakan kelompok P- protein (didominasi oleh P50 dan P65) yang memiliki arti penting dalam transkripsi genetik sistem pertahanan sel (O'Neill and Kaltschmidt 1997; Matsuda dkk. 2007). Salah satu yang diregulasi oleh aktivasi NF-κB adalah transkripsi sitokin pro-inflamasi. Sebelum diaktivasi, NF-κB terikat oleh inhibitor-κB (IκB). Peningkatan influks ion kasium (Ca^{2+}) merupakan induktor dari aktivasi NF-κB (Furukawa and Mattson 1998). Radikal bebas dapat pula menjadi induktor sekunder aktivasi NF-κB yang kadarnya dapat dipengaruhi oleh keberadaan PAGP. Dalam proses aktivasi NF-κB, IκB akan terfosforilasi dan NF-κB dalam bentuk dimer akan dilepaskan dari sitoplasma ke nukelus (Meffert dkk. 2003; Salminen dkk. 2008).

Androgafolida sebagai komponen fenolik terbanyak dalam sambiloto (*Andrographis paniculata*) mampu membentuk aduksi kovalen dengan Sistein tereduksi dari protein P60, yang memicu inaktivasi NF-κB. Demikian sehingga aktivitas inflamasi pada sel endotelia akan berkurang(Xia dkk. 2004).

Ganoderma diketahui dapat mempengaruhi ekspresi *nuclear factor- κB* (NF-κB) dan apoptosis dari sel syaraf pada tikus. Gugus polisakarida dari *Ganoderma lucidum* (Gl-PS) juga memiliki efek hipoglikemik terhadap penyakit diabetes melitus. Gl-PS berkontribusi pada penghambatan senyawa aloksan yang menginduksi aktifitas NF-κB dan melindungi kerusakan sel di pankreas.

Menjaga hutan kita: Pemanfaatan obat-obatan herbal

Menilik sejarah masa lampau, peradaban kuno telah memanfaatkan hutan sebagai sumber-sumber kehidupan, termasuk di dalamnya menjadikan hutan sebagai sumber tumbuhan obat untuk menyebuhkan dan meningkatkan vitalitas (Balick and Mendelsohn 1992). Tumbuhan, hewan, dan insekta yang berasal dari daerah tropis secara logis dapat menjadi sumber potensial obat-obatan, disebabkan kemampuan mereka dalam menghasilkan senyawa-senyawa kimiawi yang menunjang kemampuan untuk bertahan hidup akibat serangan serangga lain, jamur, virus dan bakteri. Dalam kenyataannya, diestimasikan sekitar 10% dari tanamanan yang tumbuh di hutan tropis memiliki kemampuan defensif berbasis senyawa kimiawi (Newman 1994). Hutan tropis dikatakan memiliki sumber potensial obat-obatan yang hingga

sekarang belum tuntas dikarakterisasi (Mendelsohn and Balick 1995; Di Stasi dkk. 2002) dan dirangkum dalam sebuah database yang lengkap (Hyland dkk. 2003). Pemanfaatan komersil dari obat-obatan asal hutan dapat menjadi titik tolak konservasi hutan secara keseluruhan. Dalam konsep ini, hubungan mutual antara komunitas yang memanfaatkan hutan, ekonomi nasional, dan hutan itu sendiri dapat terjalin lebih baik. Dalam upaya mencegah destruksi hutan sekaligus memerangi kemiskinan bagi masyarakat yang tinggal disekitar hutan, pendekatan peningkatan ekonomi masyarakat melalui kegiatan multidimensi perlu dilakukan (Oksanen dkk. 2003). Salah satunya dengan mempromosikan dan memanfaatkan hutan sebagai sumber obat-obatan yang dapat dikomersilkan oleh masyarakat setempat. Beberapa tanaman asal hutan tropis Indonesia yang telah terbukti memiliki efikasi dalam pencegahan dan pengobatan penyakit degeneratif akibat PAGP misalnya jamur ganoderma (*Ganoderma spp.*), daun-daunan teh (*Camellia sinensis* dan *Ilex paraguariensis*), jambu biji (*Psidium guava*), benalu (*Loranthus parasiticus*), dan sambiloto (*Andrographis paniculata*). Selain itu, kelas tumbuhan beri-berian, yang umum ditemukan di hutan-hutan, juga menyimpan potensi yang sangat besar dalam mengatasi penyakit-penyakit degeneratif akibat PAGP (Seeram dkk. 2006).

Tabel 1. Rangkuman efikasi obat-obatan herbal terhadap penyakit-penyakit degeneratif yang disebabkan oleh PAGP.

Tanaman	Fungsi, cara kerja
<i>Camellia sinensis</i>	Menghambat produksi PAGP, Menurunkan radikal bebas
<i>Ilex paraguariensis</i>	
<i>Psidium guava</i>	Menghambat produksi PAGP, Merombak dan memerangkap gugus reaktif dari PAGP
<i>Loranthus parasiticus</i>	Menurunkan radikal bebas
<i>Andrographis paniculata</i>	Menurunkan sitokin pro-inflamasi, mereduksi aktivasi NF-κB
<i>Ganoderma</i>	Mereduksi aktivasi NF-κB, mengurangi senyawa aloksan pada gejala DM

Ide pemanfaatan obat-obatan herbal berbasis tumbuhan hutan dapat dirangkum dalam empat konsep: a) riset mengenai etnobotani dan farmakognosi; b) pengembangan metode dan teknik ekstraksi, c) komersialisasi dan perlindungan sumber daya hayati; dan d) kultivasi dan konservasi tanaman-tanaman potensial obat serta hutan secara keseluruhan (Gambar 2).



Gambar 2. Skematisasi pemanfaatan obat-obatan herbal berbasis hutan.

Riset akan potensi obat-obatan tumbuhan asal hutan dilakukan berbasis farmakognosi dari obat-obatan tradisional yang dikenal dalam studi etnobotani tumbuhan tersebut. Tahap selanjutnya adalah memilih beberapa tanaman potensial untuk diproduksi secara masal menjadi obat-obatan herbal. Komersialisasi obat-obatan herbal akan membawa dampak positif bagi masyarakat yang mengusahakannya, juga bagi ekonomi bangsa secara keseluruhan. Untuk mewujudkan hubungan yang saling menguntungkan dengan hutan sebagai sumber kehidupan masyarakat, kultivasi dan konservasi hutan dilakukan, sebagian diambil dari keuntungan dalam komersialisasi obat-obatan berbasis hutan. Dalam siklus tertutup ini, semua elemen masyarakat: akademisi, pengusaha, pemerintah, dan rakyat diharapkan dapat bekerjasama.

Dari etnobotani: Revitalisasi riset obat-obatan herbal asal hutan

Dalam masyarakat Dayak Kalimantan misalnya, pengetahuan akan tanaman tradisional berkhasiat obat menjadi langka dan dirahasiakan dari generasi ke generasi. Penelitian sosial kemasyarakatan membukakan mata bahwa hanya dalam satu pergantian generasi, hampir 40% pengetahuan lokal tidak berhasil diteruskan (Chazdon 2003). Padahal, tidak ada lagi yang perlu dirahasiakan semenjak tahun 1931, saat missionaris Belanda Adela S. Baer dan A.H. Klokke melakukan eksplorasi, identifikasi dan kasiat tanaman obat asal tanah Dayak telah dipublikasikan (Baer 1931; Salilah and Klokke 1998). Pengetahuan dunia akan tanaman herbal Indonesia semakin lengkap, sementara dekadensi pengetahuan akan tanaman obat ini semakin tampak di masyarakat lokal.

Alasan lain terhadap pentingnya riset dan pendokumentasian obat-obatan lokal adalah berkenaan dengan identitas masyarakat lokal yang ditentukan dari pengetahuannya akan lingkungan sekitarnya. Tanaman obat tradisional merupakan salah satu simbol harmonisasi manusia dengan lingkungannya (Denslow and Padoch 1988; Davis 2000). Riset dan pendokumentasian obat-obatan herbal asal hutan juga akan mengurangi dampak kepunahan spesies-spesies tanaman obat akibat pembukaan hutan sebagai tambang-tambang ataupun bencana ekologi seperti kebakaran hutan (Chazdon 2003). Berbasis hasil riset dan didukung dengan pengetahuan ekstraksi modern,

masyarakat, dapat memproduksi secara modern berbagai produk herbal yang dapat dijustifikasi klaim-klainnya setelah dianalisis di laboratorium yang terpercaya. Riset dalam obat-obatan herbal harus memenuhi kriteria utama: a) bahan baku didapatkan dengan mudah atau dapat secara komersil disintesis menggunakan metode-metode yang telah terbukti; b) kompon dapat secara efektif dicerna dan masuk ke dalam sistem aliran darah; (3) untuk mengatasi inflamasi di otak, kompon harus dapat secara efektif melewati *blood brain barrier*; (4) kompon secara klinis terbukti mengurangi gejala tertentu; (4) kompon dapat meningkatkan usia hidup pasien dengan gejala penyakit akibat PAGP; dan (5) kompon tidak mengandung atau berpotensi memiliki efek samping (Maiorini dkk. 2002; Allain dkk. 2003).

Produksi: aspek pengembangan metode dan ekstraksi

Membuat simplisia (bagian tanaman yang dikeringkan) adalah cara yang sangat tradisional dalam industri herbal. Cara seperti ini tidak lagi ampuh untuk bersaing di dunia modern. Begitu pula dengan klaim khasiat berdasarkan informasi turun-temurun. Modernisasi industri herbal perlu dilakukan untuk mendapatkan dampak ekonomi positif yang lebih tinggi serta meningkatkan taraf hidup masyarakat.

Hal-hal yang perlu diperhatikan dalam ekstraksi

Saat ini obat tradisional atau yang lebih dikenal dengan jamu oleh masyarakat Indonesia telah dikembangkan dalam bentuk sediaan yang mudah digunakan dan dipasarkan. Sebelum obat tradisional diproduksi dan dikemas dalam bentuk sediaan obat jadi, cara umum yang digunakan adalah ekstraksi untuk memperoleh senyawa aktif dari bahan alam. Ekstraksi dapat dilakukan dengan cara perebusan, penyeduhan, maserasi, perkolasai atau cara lain yang sesuai dengan sifat bahan alam yang digunakan.

Beberapa hal yang harus diperhatikan dalam proses ekstraksi antara lain adalah cara dan proses ekstraksi itu sendiri. Untuk senyawa aktif yang tidak stabil terhadap pemanasan pada suhu tinggi, cara ekstraksi yang paling tepat dan aman adalah maserasi atau dengan cara merendam simplisia dalam pelarut selama waktu tertentu. Faktor lain yang harus diperhatikan termasuk pelarut ekstraksi yang digunakan. Cairan pengekstraksi yang umum digunakan adalah air suling, campuran air dan etanol atau pelarut lain yang sesuai. Pelarut yang digunakan tidak boleh mempengaruhi kandungan zat aktif. Pengeringan ekstrak juga harus diperhatikan dalam proses ekstraksi, dimana proses pengeringan ekstrak harus dilakukan dengan cara yang sesuai dengan sifat bahan alam agar dapat mempertahankan mutu zat aktif.

Metode produksi lain yang ditawarkan

Bentuk sediaan obat tradisional yang umumnya ditemui di masyarakat adalah dalam bentuk serbuk, cairan, kapsul maupun tablet. Bentuk sediaan obat jadi seperti ini memberikan keuntungan dan kemudahan terhadap pemakaiannya. Dosis akan lebih terkendali dan terjamin karena disesuaikan dengan aturan pakainya sehingga akan mengurangi efek samping yang tidak diinginkan karena kelebihan dosis. Disamping itu, sediaan seperti dalam bentuk kapsul atau tablet akan menutupi rasa tidak enak seperti pahit, sehingga dapat meningkatkan kepatuhan dan keinginan penggunanya.

Komersialisasi: Memulai industri herbal

Industri herbal dimulai dengan mengkoleksi tanaman-tanaman obat setempat dalam sebuah kebun koleksi. Di lokasi tersebutlah, proses ekstraksi dan pemurnian parsial dilakukan. Masing-masing komponen berpotensi obat selanjutnya dianalisis untuk

dikelompok-kelompokkan berdasarkan kasiat utamanya. Saat ini, primadona pengobatan beralih ke anti glikasi, anti inflamasi, anti kanker, peningkatan vitalitas, penyerapan racun, dan antibiotik (termasuk mengobati anti virus).

Peranan masyarakat dalam melakukan self-promoting produk herbal

Beberapa dekade sebelumnya penggunaan produk herbal hanya didasarkan pada kepercayaan turun temurun terhadap kasiat yang dihasilkan. Saat ini banyak cara yang dilakukan untuk meningkatkan penggunaan dan mempromosikan produk herbal kepada masyarakat. Faktor tersebut meliputi peranan media, politik, tingkat ekonomi, tipe penyakit, pendidikan, geografi dan opini masyarakat itu sendiri. Ada pergeseran persepsi dan ketertarikan di masyarakat dalam pengobatan untuk lebih bersifat tradisional. Ini didasarkan bahwa penggunaan produk herbal jauh lebih aman atau kemungkinan adanya pengalaman dalam ketidakberhasilan terapi dengan menggunakan obat, sehingga mereka menggunakan pendekatan konvensional dan mengganti kearah pengobatan tradisional. Peranan media juga sangat membantu dalam mempromosikan produk herbal yang berdampak kepada perubahan perilaku dan kesadaran masyarakat. Sebagai contoh di negara maju seperti Amerika dan Inggris, hampir sebanyak 48% dari pengguna internet mencari informasi mengenai pengobatan obat tradisional dan produk herbal di dunia maya (Ritchie 2007).

Peranan pemerintah dalam meregulasi, memverifikasi, dan melakukan promosi produk herbal

Pemerintah melalui Badan Pengawasan Obat dan Makanan (Badan POM) memiliki wewenang untuk mengatur produksi dan peredaran obat tradisional di masyarakat dengan menyusun pedoman cara pembuatan obat tradisional yang baik. Tujuan adalah untuk melindungi masyarakat terhadap hal-hal yang merugikan kesehatan akibat mengkonsumsi obat tradisional yang tidak memenuhi syarat serta meningkatkan nilai tambah dan daya saing produk tradisional Indonesia secara global. Selain itu bagi para pelaku industri, ini memberikan manfaat untuk perkembangan industri di bidang obat tradisional.

Untuk melihat secara nyata penerapan cara pembuatan obat tradisional yang baik di industri, pemerintah melakukan pemantauan secara rutin dan sewaktu-waktu. Pemantauan ini dilakukan terhadap seluruh aspek yang menyangkut proses produksi obat mulai dari bahan awal, proses produksi, peralatan, bangunan hingga personalia. Disamping itu, pemerintah juga memiliki tugas untuk melakukan pengawasan mutu terhadap produk yang telah dipasarkan dan beredar dipasaran. Ini berfungsi untuk melindungi masyarakat dari penggunaan obat yang tidak memenuhi syarat dan obat palsu.

Aspek pembiayaan/permodalan

Kerja sama dapat dijalin dengan negara-negara maju sebagai partner yang setara. Kerjasama adalah unsur penting dalam menggapai standar dan pengakuan internasional secara cepat. Tentu saja, dalam kerja sama harus didefinisikan masalah IP (*Intellectual Property*) atau kekayaan intelektual secara memadai. Demikian, sehingga tidak ada pihak yang tidak dirugikan dalam tahapan komersialisasi obat-obatan herbal ini.

Kultivasi dan Konservasi

Dalam upaya komersialisasi obat-obatan herbal sebagai pencegah dan pengobat penyakit PAGP, kebun koleksi tanaman herbal juga perlu mendapatkan perhatian dan

pengembangan. Tidak hanya pemerintah, pihak-pihak yang berkepentingan terhadap produksi obat-obatan herbal sudah sewajarnya untuk menyisihkan sebagian keuntungannya dalam upaya konservasi dan kultivasi tanaman herbal. Ini disebutkan sebagai salah satu kunci sukses dari pendekatan multidimensi dalam upaya pelestarian hutan yang merupakan sumber dari obat-obatan (Oksanen dkk. 2003).

Kesimpulan

Produk akhir glikasi protein baik yang terjadi intraseluler ataupun yang didapatkan dari makanan telah terbukti sebagai sumber penyakit penuaan, demensia, dan diabetes melitus. Tanaman herbal asal hutan tropis Indonesia memiliki potensi untuk dapat dijadikan sumber pegobatan penyakit akibat PAGP dengan mode aksi merombak dan memerangkap struktur PAGP, menjaga ketersediaan antioksidan dan vitamin di dalam tubuh, mengurangi pembentukan PAGP di dalam tubuh, dan mencegah inflamasi yang ditimbulkan oleh PAGP. Pemanfaatan obat-obatan herbal berbasis tumbuhan hutan dapat dirangkum dalam riset mengenai etnobotani dan farmakognosi, pengembangan metode dan teknik ekstraksi, komersialisasi dan perlindungan sumber daya hayati, dan kultivasi dan konservasi tanaman-tanaman potensial obat serta hutan secara keseluruhan.

Pustaka

- Allain, H. D., O. Bentue-Ferrer, S. Tribut, B. F. Gauthier and C. D.-L. R. Michel. 2003. Alzheimer's Disease: the pharmacological pathway. *Fundamental & Clinical Pharmacology* 17: 419-428.
- Baer, A. S. (1931). *Borneo biomedical bibliography*. Sarawak, Institute of East Asian Studies, Universiti Malaysia Sarawak.
- Balick, M. J. and R. Mendelsohn. 1992. Assessing the Economic Value of Traditional Medicines from Tropical Rain Forests. *Conservation Biology* 6(1): 128-130.
- Bao, Z., S. Guan, C. Cheng, S. Wu, S. H. Wong, D. M. Kemeny, B. P. Leung and W. S. F. Wong. 2009. A Novel Antinflammatory Role for Andrographolide in Asthma via Inhibition of the Nuclear Factor-{kappa}B Pathway. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 179(8): 657-665.
- Bidasee, K. R., Y. Zhang, C. H. Shao, M. Wang, K. P. Patel, Å. D. Dincer and H. R. Besch. 2004. Diabetes Increases Formation of Advanced Glycation End Products on Sarco(endo)plasmic Reticulum Ca²⁺-ATPase. *Diabetes* 53(2): 463-473.
- Block, M. L. and J.-S. Hong. 2005. Microglia and inflammation-mediated neurodegeneration: Multiple triggers with a common mechanism. *Progress in Neurobiology* 76(2): 77-98.
- Bogdanov, V. Y. and B. Østerud. 2009. Cardiovascular complications of diabetes mellitus: The Tissue Factor perspective. *Thrombosis Research* 125(2): 112-118.
- Brownlee, M. 1995. Advanced protein glycosylation in diabetes and aging. *Annual Review of Medicine* 46: 223-34.
- Chazdon, R. L. 2003. Tropical forest recovery: legacies of human impact and natural disturbances. *Perspectives in Plant Ecology, Evolution and Systematics* 6(1-2): 51-71.
- Chen, H.-Y. and G.-C. Yen. 2007. Antioxidant activity and free radical-scavenging capacity of extracts from guava (*Psidium guajava* L.) leaves. *Food Chemistry* 101(2): 686-694.
- Combs, C. K., J. C. Karlo, S.-C. Kao and G. E. Landreth. 2001. {beta}-Amyloid Stimulation of Microglia and Monocytes Results in TNF{alpha}-Dependent Expression of Inducible Nitric Oxide Synthase and Neuronal Apoptosis. *J. Neurosci.* 21(4): 1179-1188.
- Daroux, M., G. Prévost, H. Maillard-Lefebvre, C. Gaxatte, V. D. D'Agati, A. M. Schmidt and É. Boulanger. 2009. Advanced glycation end-products: Implications for diabetic and non-diabetic nephropathies. *Diabetes & Metabolism* 36(1): 1-10.
- Davis, T. (2000). *Sustaining the forest, the people, and the spirit*. New York, State University of New York Press.
- Denslow, J. S. and C. Padoch (1988). *People of the Tropical Rain Forest*. Berkeley, University of California Press.

- Di Stasi, L. C., G. P. Oliveira, M. A. Carvalhaes, M. Queiroz-Junior, O. S. Tien, S. H. Kakinami and M. S. Reis. 2002. Medicinal plants popularly used in the Brazilian Tropical Atlantic Forest. *Fitoterapia* 73(1): 69-91.
- Du, X., T. Matsumura, D. Edelstein, L. Rossetti, Z. Zsengeller, C. Szabo and M. Brownlee. 2003. Inhibition of GAPDH activity by poly(ADP-ribose) polymerase activates three major pathways of hyperglycemic damage in endothelial cells. *Journal of Clinical Investigation* 112(7): 1049-57.
- Farooqui, A. and A. A. Farooqui. 2009. Perspective and Directions for Future Development on the Effects of Fish Oil Constituents on Brain. *Beneficial Effects of Fish Oil on Human Brain*, Springer New York: 367-384.
- Farooqui, A. and A. A. Farooqui. 2009. Status and Potential Therapeutic Importance of omega-3 Fatty Acids in Neurodegenerative Disease. *Beneficial Effects of Fish Oil on Human Brain*, Springer New York: 217-260.
- Friedman, M. 1996. Food Browning and Its Prevention: An Overview. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 44(3): 631-653.
- Furukawa, K. and M. P. Mattson. 1998. The Transcription Factor NF- κ B Mediates Increases in Calcium Currents and Decreases in NMDA- and AMPA/Kainate-Induced Currents Induced by Tumor Necrosis Factor- α in Hippocampal Neurons. *Journal of Neurochemistry* 70(5): 1876-1886.
- Gan, R.-Y., L. Kuang, X.-R. Xu, Y. Zhang, E.-Q. Xia, F.-L. Song and H.-B. Li. 2010. Screening of Natural Antioxidants from Traditional Chinese Medicinal Plants Associated with Treatment of Rheumatic Disease. *Molecule* 15(2010): 5988-5997.
- Gasser, A. and J. M. Forbes. 2008. Advanced glycation: implications in tissue damage and disease. *Protein and Peptide Letters* 15(4): 385-91.
- Gerdemann, A., H. D. Lemke, A. Nothdurft, A. Heidland, G. Münch, U. Bahner and R. Schinzel. 2000. Low-molecular but not high-molecular advanced glycation end products (AGEs) are removed by high-flux dialysis. *Clin Nephrol* 54(4): 276-83.
- Glenn, J. V. and A. W. Stitt. 2009. The role of advanced glycation end products in retinal ageing and disease. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - General Subjects* 1790(10): 1109-1116.
- Gutiérrez, R. M. P., S. Mitchell and R. V. Solis. 2008. Psidium guajava: A review of its traditional uses, phytochemistry and pharmacology. *Journal of Ethnopharmacology* 117(1): 1-27.
- Heneka, M. T. and M. K. O'Banion. 2007. Inflammatory processes in Alzheimer's disease. *Journal of Neuroimmunology* 184(1-2): 69-91.
- Henle, T. 2003. AGEs in foods: Do they play a role in uremia? *Kidney Int* 63(S84): S145-S147.
- Henle, T. 2005. Protein-bound advanced glycation endproducts (AGEs) as bioactive amino acid derivatives in foods. *Amino Acids* 29(4): 313-322.
- Ho, S.-C., S.-P. Wu, S.-M. Lin and Y.-L. Tang. 2010. Comparison of anti-glycation capacities of several herbal infusions with that of green tea. *Food Chemistry* 122(3): 768-774.
- Horie, K., T. Miyata, T. Yasuda, A. Takeda, Y. Yasuda, K. Maeda, G. Sobue and K. Kurokawa. 1997. Immunohistochemical localization of advanced glycation end products, pentosidine, and carboxymethyllysine in lipofuscin pigments of Alzheimer's disease and aged neurons. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 236(2): 327-32.
- Hsieh, C.-L., Y.-C. Lin, W.-S. Ko, C.-H. Peng, C.-N. Huang and R. Y. Peng. 2005. Inhibitory effect of some selected nutraceutical herbs on LDL glycation induced by glucose and glyoxal. *Journal of Ethnopharmacology* 102(3): 357-363.
- Hsieh, C.-L., Y.-C. Lin, G.-C. Yen and H.-Y. Chen. 2007. Preventive effects of guava (*Psidium guajava* L.) leaves and its active compounds against [alpha]-dicarbonyl compounds-induced blood coagulation. *Food Chemistry* 103(2): 528-535.
- Huell, M., S. Strauss, B. Volk, M. Berger and J. Bauer. 1995. Interleukin-6 is present in early stages of plaque formation and is restricted to the brains of Alzheimer's disease patients. *Acta Neuropathologica* 89(6): 544-551.
- Hyland, B., T. Whiffin, D. Christophel, B. Gray and R. Elick (2003). *Australian Tropical Rain Forest Plants: Trees, Shrubs and Vines*. Victoria, CSIRO Publishing.
- Iwata, H., H. Ukeda, T. Maruyama, T. Fujino and M. Sawamura. 2004. Effect of carbonyl compounds on red blood cells deformability. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 321(3): 700-6.
- Jerums, G., S. Panagiotopoulos, J. Forbes, T. Osicka and M. Cooper. 2003. Evolving concepts in advanced glycation, diabetic nephropathy, and diabetic vascular disease. *Archives of Biochemistry and Biophysics* 419(1): 55-62.

- Johansen, M. B., L. Kiemer and S. Brunak. 2006. Analysis and prediction of mammalian protein glycation. *Glycobiology* 16(9): 844-853.
- Kim, S. U. and J. de Vellis. 2005. Microglia in health and disease. *Journal of Neuroscience Research* 81(3): 302-313.
- Kjær, K., D. Strøbæk, P. Christoffersen and L. C. B. Rønn. 2009. Chloride channel blockers inhibit iNOS expression and NO production in IFN[gamma]-stimulated microglial BV2 cells. *Brain Research* 1281: 15-24.
- Loske, C., A. Gerdemann, W. Schepl, M. Wycislo, R. Schinzel, D. Palm, P. Riederer and G. Münch. 2000. Transition metal-mediated glycoxidation accelerates cross-linking of beta-amyloid peptide. *European Journal of Biochemistry* 267(13): 4171-8.
- Lunceford, N. and A. Gugliucci. 2005. Ilex paraguariensis extracts inhibit AGE formation more efficiently than green tea. *Fitoterapia* 76(5): 419-427.
- Luterman, J. D., V. Haroutunian, S. Yemul, L. Ho, D. Purohit, P. S. Aisen, R. Mohs and G. M. Pasinetti. 2000. Cytokine Gene Expression as a Function of the Clinical Progression of Alzheimer Disease Dementia. *Arch Neurol* 57(8): 1153-1160.
- Maiorini, A. F., M. J. Gaunt, T. M. Jacobsen, A. E. McKay, L. D. Waldman and R. B. Raffa. 2002. Potential novel targets for Alzheimer pharmacotherapy: I. Secretases. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics* 27: 169-183.
- Matsuda, M., T. Tsukiyama, M. Bohgaki, K. Nonomura and S. Hatakeyama. 2007. Establishment of a newly improved detection system for NF-[kappa]B activity. *Immunology Letters* 109(2): 175-181.
- Meffert, M. K., J. M. Chang, B. J. Wiltgen, M. S. Fanselow and D. Baltimore. 2003. NF-[kappa]B functions in synaptic signaling and behavior. *Nat Neurosci* 6(10): 1072-1078.
- Mendelsohn, R. and M. Balick. 1995. The value of undiscovered pharmaceuticals in tropical forests. *Economic Botany* 49(2): 223-228.
- Mi, K. and G. V. W. Johnson. 2006. The Role of Tau Phosphorylation in the Pathogenesis of Alzheimers Disease. *Current Alzheimer Research* 3: 449-463.
- Miyata, T., Y. Wada, Z. Cai, Y. Iida, K. Horie, Y. Yasuda, K. Maeda, K. Kurokawa and C. V. Y. De Strihou. 1997. Implication of an increased oxidative stress in the formation of advanced glycation end products in patients with end-stage renal failure. *Kidney Int* 51(4): 1170-1181.
- Monnier, V. M. 2003. Intervention against the Maillard reaction in vivo. *Archives of Biochemistry and Biophysics* 419(1): 1-15.
- Monnier, V. M. and A. Cerami. 1981. Nonenzymatic browning in vivo: possible process for aging of long-lived proteins. *Science* 211(4481): 491-3.
- Nantitanon, W., S. Yotsawimonwat and S. Okonogi. 2010. Factors influencing antioxidant activities and total phenolic content of guava leaf extract. *LWT - Food Science and Technology* 43(7): 1095-1103.
- Newman, E. B. 1994. Earth's Vanishing Medicine Cabinet: Rain Forest Destruction and Its Impact on the Pharmaceutical Industry. *American Journal of Law and Medicine* 20(1994): 479-502.
- O'Neill, L. A. J. and C. Kaltschmidt. 1997. NF-kB: a crucial transcription factor for glial and neuronal cell function. *Trends in Neurosciences* 20(6): 252-258.
- Oksanen, T., B. Pajari and T. Tuomasjukka. 2003. Forests in Poverty Reduction Strategies: Capturing the Potential. *EFI Forest in Poverty Reduction*, Tuusula, Finland, European Forest Institute.
- Pastorino, L., A. Sun, P.-J. Lu, X. Z. Zhou, M. Balastik, G. Finn, G. Wulf, J. Lim, S.-H. Li, X. Li, W. Xia, L. K. Nicholson and K. P. Lu. 2006. The prolyl isomerase Pin1 regulates amyloid precursor protein processing and amyloid-[beta] production. *Nature* 440(7083): 528-534.
- Paul, R. G. and A. J. Bailey. 1996. Glycation of collagen: the basis of its central role in the late complications of ageing and diabetes. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology* 28(12): 1297-1310.
- Peyroux, J. and M. Sternberg. 2006. Advanced glycation endproducts (AGEs): pharmacological inhibition in diabetes. *Pathologie Biologie* 54(7): 405-419.
- Phillips, S. A. and P. J. Thornalley. 1993. The formation of methylglyoxal from triose phosphates. Investigation using a specific assay for methylglyoxal. *European Journal of Biochemistry* 212(1): 101-5.
- Poggioli, S., J. Mary, H. Bakala and B. Friguet. 2004. Evidence of Preferential Protein Targets for Age-Related Modifications in Peripheral Blood Lymphocytes. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1019(Strategies for Engineered Negligible Senescence: Why Genuine Control of Aging May Be Foreseeable): 211-214.
- Reddy, V., M. Obrenovich, C. Atwood, G. Perry and M. Smith. 2002. Involvement of maillard reactions in Alzheimer disease. *Neurotoxicity Research* 4(3): 191-209.

- Riederer, P. and S. Hoyer. 2006. From benefit to damage. Glutamate and advanced glycation end products in Alzheimer brain. *Journal of Neural Transmission* 113(11): 1671-1677.
- Ritchie, M. R. 2007. Use of herbal supplements and nutritional supplements in the UK: what do we know about their pattern of usage? *Proceeding of the Nutritions Society* 66(2007): 479-482.
- Riviere, S., I. Bir louez-Aragon and B. Vellas. 2010. Plasma protein glycation in Alzheimer's disease Glycoconjugate Journal 15(10): 1039-1042.
- Roberson, E. D., K. Scearce-Levie, J. J. Palop, F. Yan, I. H. Cheng, T. Wu, H. Gerstein, G.-Q. Yu and L. Mucke. 2007. Reducing Endogenous Tau Ameliorates Amyloid {beta}-Induced Deficits in an Alzheimer's Disease Mouse Model. *Science* 316(5825): 750-754.
- Salilah, J. and A. H. Klokke (1998). Traditional medicine among the Ngaju Dayak in central Kalimantan: the 1935 writings of a former Ngaju Dayak priest. Williamsburg, Borneo Research Council.
- Salminen, A., J. Huuskonen, J. Ojala, A. Kauppinen, K. Kaarniranta and T. Suuronen. 2008. Activation of innate immunity system during aging: NF-kB signaling is the molecular culprit of inflammaging. *Ageing Research Reviews* 7(2): 83-105.
- Sastre, M., T. Klockgether and M. T. Heneka. 2006. Contribution of inflammatory processes to Alzheimer's disease: molecular mechanisms. *International Journal of Developmental Neuroscience* 24(2-3): 167-176.
- Schmitt, A., J. Schmitt, G. Münch and J. Gasic-Milencovic. 2005. Characterization of advanced glycation end products for biochemical studies: side chain modifications and fluorescence characteristics. *Analytical Biochemistry* 338(2): 201-215.
- Seeram, N. P., H. David, L. B. George, W. G. Vay Liang and M. John. 2006. Berries. *Nutritional Oncology* (Second Edition). Burlington, Academic Press: 615-628.
- Sheeba, K., P. K. Shihab and G. Kuttan. 2006. Antioxidant and Anti-Inflammatory Activities of the Plant Andrographis Paniculata Nees. *Immunopharmacology and Immunotoxicology* 28(1): 129-140.
- Srikanth, V., A. Maczurek, T. Phan, M. Steele, B. Westcott, D. Juskiw and G. Münch. 2009. Advanced glycation endproducts and their receptor RAGE in Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging*.
- Takedo, A., T. Yasuda, T. Miyata, K. Mizuno, M. Li, S. Yoneyama, K. Horie, K. Maeda and G. Sobue. 1996. Immunohistochemical study of advanced glycation end products in aging and Alzheimer's disease brain. *Neuroscience Letters* 221(1): 17-20.
- Thorpe, S. R. and J. W. Baynes. 1996. Role of the Maillard reaction in diabetes mellitus and diseases of aging. *Drugs and Aging* 9(2): 69-77.
- Tsai, H.-R., L.-M. Yang, W.-J. Tsai and W.-F. Chiou. 2004. Andrographolide acts through inhibition of ERK1/2 and Akt phosphorylation to suppress chemotactic migration. *European Journal of Pharmacology* 498(1-3): 45-52.
- Ulrich, P. and A. Cerami. 2001. Protein Glycation, Diabetes, and Aging. *Recent Prog Horm Res* 56(1): 1-22.
- Uribarri, J., S. Woodruff, S. Goodman, W. Cai, X. Chen, R. Pyzik, A. Yong, G. E. Striker and H. Vlassara. 2010. Advanced Glycation End Products in Foods and a Practical Guide to Their Reduction in the Diet. *Journal of the American Dietetic Association* 110(6): 911-916.e12.
- Wautier, J.-L. and A. M. Schmidt. 2004. Protein Glycation: A Firm Link to Endothelial Cell Dysfunction. *Circ Res* 95(3): 233-238.
- Wolff, S. P., Z. Y. Jiang and J. V. Hunt. 1991. Protein glycation and oxidative stress in diabetes mellitus and ageing. *Free Radical Biology and Medicine* 10(5): 339-352.
- Wong, A., H. J. Luth, W. Deuther-Conrad, S. Dukic-Stefanovic, J. Gasic-Milenkovic, T. Arendt and G. Münch. 2001. Advanced glycation endproducts co-localize with inducible nitric oxide synthase in Alzheimer's disease. *Brain Res* 920(1-2): 32-40.
- Wu, J.-W., C.-L. Hsieh, H.-Y. Wang and H.-Y. Chen. 2009. Inhibitory effects of guava (*Psidium guajava L.*) leaf extracts and its active compounds on the glycation process of protein. *Food Chemistry* 113(1): 78-84.
- Xia, Y.-F., B.-Q. Ye, Y.-D. Li, J.-G. Wang, X.-J. He, X. Lin, X. Yao, D. Ma, A. Slungaard, R. P. Hebbel, N. S. Key and J.-G. Geng. 2004. Andrographolide Attenuates Inflammation by Inhibition of NF-{kappa}B Activation through Covalent Modification of Reduced Cysteine 62 of p50. *J Immunol* 173(6): 4207-4217.
- Yan, S. D., X. Chen, A. M. Schmidt, J. Brett, G. Godman, Y. S. Zou, C. W. Scott, C. Caputo, T. Frappier, M. A. Smith and et al. 1994. Glycated tau protein in Alzheimer disease: a mechanism for induction of oxidant stress. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 91(16): 7787-91.

- Yasutake, C., K. Kuroda, T. Yanagawa, T. Okamura and H. Yoneda. 2006. Serum BDNF, TNF- α and IL-1 β levels in dementia patients. European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience 256(7): 402-406.
- Zhao, H.-R., J. B. Smith, X.-Y. Jiang and E. C. Abraham. 1996. Sites of Glycation of [beta]B2-Crystallin by Glucose and Fructose. Biochemical and Biophysical Research Communications 229(1): 128-133.