

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang Masalah

Penyakit Alzheimer didefinisikan sebagai penyakit degeneratif pada otak disebut demensia yang bersifat progresif dan dapat mempengaruhi kemampuan kognitif, meliputi kemampuan berpikir, mempelajari, dan mengingat suatu hal. Penyakit Alzheimer adalah penyebab paling umum dari demensia dan menyumbang 50–75% dari semua kasus yang ada. Meskipun etiologinya belum diketahui dengan pasti, terdapat beberapa faktor yang berpotensi menjadi penyebab munculnya penyakit Alzheimer, antara lain usia, penurunan kapasitas otak (penurunan ukuran otak serta penurunan aktivitas fisik dan mental), cedera kepala, *Down's syndrome*, depresi, dan penurunan kemampuan kognitif ringan. Selain itu, penyakit vaskular, seperti hipertensi, penyakit jantung koroner, obesitas, dan diabetes juga diperkirakan memiliki kontribusi terhadap munculnya gejala penyakit Alzheimer. Insiden terjadinya penyakit Alzheimer meningkat seiring dengan bertambahnya usia. Meskipun penambahan usia merupakan faktor risiko terbesar dalam kasus Alzheimer, bukan berarti bahwa munculnya penyakit ini adalah hal yang normal selama masa penuaan. Namun demikian, faktor yang menentukan mula timbulnya gejala dan kecepatan pertumbuhan penyakit masih belum dapat diketahui dengan pasti. (Slattum *et al.*, 2015; Alzheimer's Disease International, 2019; Alzheimer's Association 2019)

Pada tahun 2016 diperkirakan sekitar 1,2 juta orang Indonesia dengan demensia dan diprediksi akan meningkat menjadi 2 juta pada tahun 2030 hingga menjadi 4 juta di tahun 2050 (Alzheimer's Indonesia, 2019). Mayoritas penderita Alzheimer berusia 75 tahun ke atas (Slattum *et al.*, 2015). Penyakit ini merupakan penyebab disabilitas terbesar kedua pada

individu dengan usia 70 tahun ke atas serta menempati urutan ketujuh sebagai penyakit yang dapat menyebabkan kematian. Pada tahun 2019, *Alzheimer's Disease International* memperkirakan secara global terdapat 50 juta orang hidup dengan penyakit Alzheimer dan angka tersebut akan terus meningkat hingga 82 juta pada tahun 2030 hingga mencapai angka 152 juta pada tahun 2050. Tiap tahunnya, penderita Alzheimer bertambah hingga hampir 9,9 juta orang. Hal tersebut dapat diartikan bahwa jumlah penderita Alzheimer bertambah tiap 3 detik. Mayoritas penderita, atau sekitar 63%, berasal dari negara dengan pendapatan menengah ke bawah. Sedangkan, biaya yang dikeluarkan untuk demensia secara global sementara ini diperkirakan sebanyak 1 triliun USD dan akan mencapai dua kali lipat pada tahun 2030. Apabila permasalahan tersebut dibiarkan tidak terselesaikan, demensia dapat menjadi salah satu penyebab penghalang perkembangan sosial-ekonomi suatu negara. (Alzheimer's Disease International, 2019; Alzheimer's Association, 2019; WHO, 2018)

Penyakit Alzheimer sering dikaitkan dengan adanya gangguan neurokimia, lebih tepatnya terjadi defisiensi neurotransmitter asetilkolin (ACh). Ciri patologis dari penyakit Alzheimer adalah adanya akumulasi dari fragmen protein beta-amyloid ($A\beta$) yang membentuk *plaque* ekstraseluler serta terdapat perubahan susunan pada untai protein tau (*tangles*) neurofibril intraseluler, yang selanjutnya diikuti dengan kerusakan dan kematian dari neuron. ACh merupakan neurotransmitter yang bertanggung jawab mengirimkan sinyal kepada sel saraf tertentu di otak. Proses tersebut kemudian dirusak oleh *plaque* $A\beta$ dan protein tau yang berakibat pada defisiensi ACh sehingga terjadi penurunan kemampuan memori dan pengolahan informasi. Selain itu, terbentuknya *plaque* juga menyebabkan terjadinya inflamasi lokal dan perubahan imunologi sebagai upaya tubuh dalam menghilangkan penumpukan $A\beta$. Dengan begitu, terbentuknya *plaque*, perubahan susunan protein tau, dan defisiensi ACh memiliki korelasi

terhadap penurunan kemampuan kognitif yang menyebabkan timbulnya penyakit Alzheimer. (Levin *et al.*, 2005; Roberson, 2018; Alzheimer's Association, 2019)

Sejauh ini, belum ada terapi farmakologi maupun non-farmakologi yang dapat menyembuhkan atau mencegah timbulnya penyakit Alzheimer (Slattum *et al.*, 2015). Pengobatan penyakit Alzheimer ditujukan untuk meringankan gejalanya. Terdapat dua target pengobatan pada penyakit Alzheimer, yaitu pengobatan gejala kognitif dan pengobatan gejala perilaku. Obat yang biasa digunakan sebagai lini pertama adalah golongan kolinesterase inhibitor, seperti donepezil, rivastigmin, dan galantamin. Obat-obat tersebut dapat menunda pertumbuhan penyakit namun dapat menimbulkan beberapa efek samping, antara lain gangguan pencernaan, kram otot, hingga bermimpi tidak wajar. Pasien dengan bradikardi atau sinkop perlu perhatian khusus saat menggunakan golongan kolinesterase inhibitor (Roberson, 2018). Hingga saat ini masih terus dilakukan penelitian baik obat sintetis maupun dari bahan alam untuk pengembangan terapi farmakologi penyakit Alzheimer.

Sekarang ini masyarakat cenderung mengonsumsi obat tradisional karena adanya perubahan gaya hidup *back to nature* dan mahalnya obat-obatan modern yang membuat permintaan tanaman obat semakin tinggi, tidak hanya di Indonesia tetapi juga dunia. Dari total tanaman obat yang telah dikenal di dunia, 30.000 spesies disinyalir berada di Indonesia. Dari jumlah tersebut, sekitar 7.500 jenis (25%) sudah diketahui memiliki khasiat sebagai obat. Namun demikian hanya 1.200 jenis tanaman yang sudah dimanfaatkan untuk bahan baku obat-obatan herbal atau jamu (Munadi, 2017). Dengan begitu, Indonesia memiliki potensi dalam mendorong penelitian dan penemuan penggunaan tanaman obat, salah satunya untuk penyakit Alzheimer. Dari banyak penelitian yang telah dilakukan, dibuktikan bahwa

fitokonstituen utama yang bertanggung jawab terhadap aktivitas antikolinesterase adalah senyawa golongan alkaloid (Ahmed *et al.*, 2013).

Pada penelitian pendahuluan telah dilakukan skrining aktivitas asetilkolinesterase inhibitor dari ekstrak etanol 30 tanaman. Dari sampel tersebut, didapatkan 3 ekstrak yang menunjukkan aktivitas kuat, salah satunya adalah *Senna spectabilis* L. dengan IC_{50} sebesar 53,53 $\mu\text{g/mL}$ (Suciati *et al.*, 2020). *S. spectabilis* adalah tanaman dari genus *Senna* dan familia Fabaceae yang merupakan pohon berwarna coklat dengan tinggi mencapai 15 meter dan daun majemuk (anak daun mencapai 15 pasang) berwarna hijau serta tulang daun yang menyirip (Orwa *et al.*, 2009). Suatu studi fitokimia mengungkapkan bahwa terdapat lebih dari 350 molekul berhasil diisolasi dari tanaman *Senna* ini, termasuk di dalamnya 40 metabolit sekunder. Dari senyawa-senyawa tersebut, alkaloid piperidin dan triterpenoid pentasiklik ditemukan pada daun, bunga, dan buah. Selain digunakan oleh tanaman untuk melindunginya dari patogen dan predator, alkaloid piperidin juga menunjukkan berbagai macam aktivitas farmakologi yang salah satunya untuk membantu meningkatkan aktivitas neuron pada penyakit neurodegeneratif (Selegato *et al.*, 2016). Pada penelitian sebelumnya juga telah dilakukan partisi cair-cair ekstrak etanol daun *Senna spectabilis* L. dengan menggunakan pelarut *n*-heksana, etil asetat, dan *n*-butanol secara berurutan. Hasil yang diperoleh menunjukkan bahwa fraksi etil asetat dan *n*-butanol menunjukkan daya hambat yang kuat terhadap enzim asetilkolinesterase. Penghambatan kuat kedua fraksi tersebut terhadap enzim asetilkolinesterase dilihat dari nilai IC_{50} dengan fraksi etil asetat menunjukkan nilai IC_{50} sebesar 10,77 $\mu\text{g/mL}$ dan fraksi *n*-butanol sebesar 12,77 $\mu\text{g/mL}$ (Suciati *et al.*, 2020). Pada penelitian ini akan dilakukan subfraksinasi dari fraksi *n*-butanol *Senna spectabilis* L. dan uji aktivitas asetilkolinesterase inhibitor dari subfraksi tersebut.

1.2 Rumusan Masalah

Apakah subfraksi *n*-butanol daun *Senna spectabilis* L. memiliki aktivitas asetilkolinesterase inhibitor?

1.3 Tujuan Penelitian

Untuk mengetahui potensi subfraksi *n*-butanol daun *Senna spectabilis* L. terhadap aktivitas asetilkolinesterase inhibitor.

1.4 Manfaat Penelitian

Berdasarkan penelitian ini dapat diketahui potensi subfraksi *n*-butanol daun *Senna spectabilis* L. sebagai asetilkolinesterase inhibitor untuk mendukung penelitian dan pengembangan sediaan bahan alam untuk pengobatan penyakit Alzheimer.