

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Sekitar lima puluh juta penduduk di dunia tengah berjuang melawan demensia, dengan rasio dua per tiga penduduk mengalami Penyakit Alzheimer (*Alzheimer's Disease – AD*) (Huang, 2020). AD merupakan penyakit yang mayoritas dialami oleh golongan lansia (lanjut usia), yang ditandai dengan adanya penurunan progresif daya ingat dan fungsi kognitif. Penyakit ini diawali dengan adanya perubahan pada otak yang tidak terlihat oleh orang yang terdampak. Manifestasi klinis dari AD yang sederhana adalah kesulitan mengingat percakapan dan kejadian yang baru saja terjadi beberapa waktu lalu. Hal ini berakibat dari disfungsi memori jangka pendek karena adanya penurunan kognitif secara irreversibel, dengan gejala terjadi karena sel-sel saraf (neuron) yang terlibat dalam berpikir, belajar, dan memori menjadi rusak dan hancur. Hal ini akan meningkat secara bertahap dan menyebar ke *domain* kognitif lainnya dan pada akhirnya neuron di bagian otak yang memungkinkan seseorang untuk melaksanakan fungsi dasar tubuh seperti berjalan dan menelan ikut terpengaruh dan orang tersebut membutuhkan terapi sepanjang waktu hidupnya (*Alzheimer's Association*, 2021; Huang, 2020; Katzung, 2012).

Bertambahnya usia dan meningkatnya prevalensi penyakit tidak menular merupakan faktor utama penyebab penurunan fungsi kognitif pada lansia, yang nantinya akan berujung meningkatnya AD dan demensia. Prevalensi demensia meningkat dengan cepat di seluruh dunia yang ditunjukkan dengan lebih dari 50 juta orang hidup dengan demensia pada 2020. Jumlah ini diperkirakan akan meningkat dua kali lipat setiap 20 tahun, mencapai 82 juta pada tahun 2030 dan 152 juta pada tahun 2050. Sebagian besar peningkatan akan terjadi di negara-negara berkembang (*Alzheimer's Disease International*, 2017). Di Indonesia, jumlah Orang Dengan Demensia (ODD) pada tahun 2013 sebanyak 960.000, dan diprediksi akan terus meningkat menjadi 1.890.000 di tahun 2030 dan 3.980.000 ODD di tahun 2050 (Kemenkes RI, 2015).

Secara umum, faktor risiko dari AD yang diketahui adalah usia, genetik, dan riwayat kesehatan keluarga. Usia menjadi faktor risiko utama karena diketahui prevalensi seseorang terkena AD mulai muncul di usia 65 hingga 74 tahun dengan persentase 5,3% yang disusul menjadi 13,8% pada usia 75 hingga 84 tahun, dan puncaknya pada usia lebih dari 85 tahun prevalensi AD meningkat hingga 34,6%. Selain usia, genetik juga memegang peranan penting dalam faktor risiko seseorang mengidap AD, dimana penelitian mengungkapkan bahwa ada beberapa gen yang meningkatkan faktor risiko AD. Salah satunya adalah gen APOE-e4 yang merupakan gen yang memiliki dampak terbesar dalam munculnya AD pada seseorang. Hal ini diketahui dari riset yang dilakukan oleh *Alzheimer's Disease Research Center* yang menyatakan dari 1.770 penderita yang didiagnosa AD, sekitar 65% responden memiliki minimal satu turunan dari gen APOE-e4 (*Alzheimer's Association*, 2021).

Menurut Katzung (2012), terdapat golongan obat yang dapat digunakan dalam terapi AD, salah satunya dengan senyawa asetilkolinesterase (AChE) inhibitor. AChE inhibitor umumnya digunakan untuk mengobati gejala jangka panjang pada AD. Hingga saat ini AChE inhibitor merupakan salah satu kelas terapi yang disetujui oleh *Food and Drug Administration* (FDA) untuk mengobati gejala dari AD. Obat dari golongan AChE inhibitor diantaranya donepezil, rivastigmin, dan galantamin (Huang, 2020). Salah satu dari ketiga obat tersebut berasal dari tanaman, yakni galantamin, dimana galantamin sendiri merupakan senyawa alkaloid tersier yang diisolasi dari tanaman *Galanthus nivalis* (Prvulovic *et al.*, 2010). Galantamin dapat meningkatkan pengeluaran asetilkolin (ACh) pada hipokampus yang sangat mempengaruhi kognitif. Menurut penelitian yang dilakukan Liu (2018), galantamin dapat mencegah defisit kognitif pada hewan coba yang diinduksi lipopolisakarida (LPS). Selain itu, penelitian lain menyatakan bahwa pasien yang mendapatkan terapi galantamin mendapat manfaat dari segi perbaikan kognitif, yaitu perbaikan pada memori jangka panjang (Lin *et al.*, 2019).

Tanaman sebagai bahan alam memiliki potensi sebagai penghasil kandungan senyawa kimia untuk mengobati berbagai penyakit, salah satunya penyakit Alzheimer. Hal ini dibuktikan dengan adanya beberapa tanaman obat yang dilaporkan bermanfaat sebagai AChE inhibitor, sehingga dapat

meningkatkan fungsi kognitif. Tanaman yang dimaksud diantaranya *Galanthus nivalis* yang memiliki kandungan galantamin, dan *Huperzia serrata* yang memiliki kandungan huperzin. Galantamin digunakan sebagai terapi AD kategori ringan hingga berat, dan diketahui dalam terapi selama lebih dari 6 bulan, galantamin dapat meningkatkan fungsi kognitif yang ditunjukkan dengan peningkatan skor *Mini-Mental State Examination* (MMSE) sebesar minimal 2 angka (Razay & Wilcock, 2008). Sementara pada huperzin diketahui memberikan hasil yang positif dalam meningkatkan fungsi kognitif pada pasien AD yang ditunjukkan dengan peningkatan skor MMSE dari pasien (Yang *et al.*, 2013).

Salah satu tanaman yang juga menunjukkan potensi untuk pengobatan penyakit Alzheimer adalah *Senna spectabilis* (*S. spectabilis*). Pada penelitian pendahuluan yang telah dilakukan, didapat hasil bahwa ekstrak etanol 96% daun *S. spectabilis* memiliki potensi yang kuat sebagai penghambat enzim AChE (Suciati *et al.*, 2020). Studi fitokimia untuk tanaman *S. spectabilis* telah digali dari pertengahan tahun 1970 dan diketahui bahwa tanaman ini memiliki kandungan alkaloid piperidin, dimana piperidin memiliki khasiat farmakologi yang tinggi, salah satunya dalam mengobati penyakit neurodegeneratif. Alkaloid piperidin banyak ditemukan terutama pada bagian daunnya, diantaranya (+)-spectaline dan (-)-iso-6-casseine. Studi menunjukkan bahwa pada turunan (-)-iso-6-casseine, yaitu (-)-iso-6-cassine (12-[(2R,3R,6R)-3-hydroxy-2-methylpiperidinyl]-6-dodecanone) memiliki bioaktivitas sebagai CNS depresan dan antikonvulsan. Selain itu pada 6-iso-spectaline juga memiliki aktivitas pada CNS depresan dan antikonvulsan, sehingga *S. spectabilis* memiliki potensi untuk pengobatan penyakit neurodegeneratif seperti Alzheimer (Jothy *et al.*, 2012; Selegato *et al.*, 2017).

Pengujian fungsi kognitif dengan hewan coba dapat dilakukan dengan menggunakan beberapa metode, diantaranya *T-maze*, *Y-maze*, dan *Morris Water Maze* (MWM). Pengujian fungsi kognitif umumnya dapat digunakan metode *T-maze* dan *Y-maze*, dimana keduanya memiliki pendekatan yang berbeda. *T-maze* menggunakan pendekatan *cues*, dimana prinsip dari pengujian ini adalah akan ada *reward* yang diperoleh hewan coba jika mereka melewati lorong yang terdapat hadiah. Pada uji fungsi kognitif dengan metode *Y-maze* digunakan pendekatan *spontaneous alternation*, dimana pendekatan ini digunakan untuk mengukur

kemampuan mengingat dari mencit dalam mengeksplor lingkungan baru, yaitu mengeksplor labirin dengan tiga sisi yang menyerupai huruf Y. Kedua metode tersebut akan mengukur % *correct choice* dari hewan coba. Maka dari itu pada penelitian kali ini akan dilakukan uji peningkatan fungsi kognitif dari ekstrak etanol 96% daun *S. spectabilis* yang diujikan secara *in vivo* menggunakan metode *T-maze* dan *Y-maze* (Deacon & Rawlins, 2006; Sah *et al.*, 2017).

1.2 Rumusan Masalah

Apakah ekstrak etanol 96% daun *S. spectabilis* dapat meningkatkan fungsi kognitif pada mencit yang diinduksi skopolamin dengan metode *T-maze* dan *Y-maze*?

1.3 Tujuan Penelitian

Merujuk dari rumusan masalah, maka tujuan dari penelitian ini dibedakan menjadi dua, yang dijabarkan sebagai berikut.

a. Tujuan umum

Mengetahui potensi ekstrak etanol 96% daun *S. spectabilis* dalam meningkatkan fungsi kognitif pada mencit yang diinduksi skopolamin dengan metode *T-maze* dan *Y-maze*.

b. Tujuan khusus

1. Mengetahui potensi ekstrak etanol 96% daun *S. spectabilis* dalam meningkatkan fungsi kognitif pada mencit yang diinduksi skopolamin dengan melihat dari parameter *cues* pada *T maze*.
2. Mengetahui potensi ekstrak etanol 96% daun *S. spectabilis* dalam meningkatkan fungsi kognitif pada mencit yang diinduksi skopolamin dengan melihat dari parameter *spontaneous alternation* pada *Y maze*.

1.4 Manfaat Penelitian

Dari penelitian ini akan diketahui seberapa efektif ekstrak daun *S. spectabilis* L. dalam etanol 96% dalam meningkatkan fungsi kognitif untuk mendukung pengembangan sediaan dari bahan alam untuk pengobatan Alzheimer.