

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang Masalah

Penyakit Alzheimer adalah gangguan neurodegeneratif yang bersifat progresif ditandai dengan hilangnya fungsi kognitif secara bertahap serta perubahan perilaku yang dikaitkan dengan akumulasi amyloid dan deposisi *tau* di otak (Apostolova, 2016). Fungsi kognitif secara luas mengacu pada proses mental yang berhubungan dengan akuisisi pengetahuan, proses penanganan informasi, dan penalaran yang mencakup berbagai aspek seperti persepsi, memori, pembelajaran, perhatian, pengambilan keputusan, dan kemampuan bahasa (Kiely, 2014). Di seluruh dunia, insiden demensia Alzheimer meningkat dengan cepat, dimana jumlah penderita bertambah satu orang setiap tiga detik. Pada tahun 2020 sekitar 55 juta orang di dunia menderita demensia, termasuk Alzheimer. Jumlah penyakit ini menjadi dua kali lipat setiap 20 tahun dan diperkirakan mencapai 78 juta pada tahun 2030 dan 139 juta pada tahun 2050. Sebagian besar peningkatan akan terjadi di negara berkembang. Sebanyak 60% orang dengan demensia tinggal di negara berpenghasilan rendah hingga sedang, tetapi jumlah ini akan meningkat menjadi 71% pada tahun 2050. Di Indonesia sendiri, diperkirakan sekitar 1,2 juta orang didiagnosis dengan demensia pada tahun 2016, dan jumlah ini akan meningkat menjadi 2 juta pada tahun 2030 dan 4 juta orang pada tahun 2050. Biaya global tahunan yang dikeluarkan untuk demensia saat ini sekitar 1,3 triliun USD dan diperkirakan akan meningkat menjadi 2,8 triliun USD pada tahun 2050. Apabila permasalahan tersebut dibiarkan, itu akan menyebabkan masalah ekonomi terbesar ke-14 di dunia yang menjadi salah satu penghalang perkembangan ekonomi suatu negara (Alzheimer's Indonesia, 2019; Alzheimer's Disease International, 2021).

Penyakit Alzheimer menjadi penyebab paling umum pada demensia terhitung sekitar 60-80% dari kasus yang ada. Faktor risiko utama penyakit ini meliputi genotipe apolipoprotein E e4 (APOE e4), riwayat keluarga, dan usia. Sebagian besar kasus terjadi pada orang yang berusia 65 tahun atau di atasnya, tetapi sekitar 4% kasus dapat terjadi pada orang yang berusia lebih muda dari 65 tahun. Meskipun bertambahnya usia menjadi faktor risiko terbesar untuk penyakit Alzheimer, bukan berarti penuaan menjadi bagian normal dari penyakit Alzheimer (Alzheimer's Association, 2018; Alzheimer's Association, 2021).

Penyakit Alzheimer sering dimulai dengan gejala ringan dan berakhir dengan kerusakan otak yang parah. Selama berjalannya penyakit, bahan kimia yang terlibat dalam pengiriman pesan di otak dan struktur otak mengalami perubahan, sehingga hal ini menyebabkan kematian sel-sel yang berada di otak. Gejala penderita Alzheimer bervariasi dan akan mengalami banyak gejala yang berubah-ubah selama beberapa tahun. Beberapa gejala yang dialami seperti kesulitan mengingat, memecahkan masalah, dan gejala kognitif lain yang mempengaruhi kemampuan seseorang dalam melakukan aktivitas sehari-hari. Kesulitan ini terjadi karena sel saraf neuron di bagian otak yang terlibat dalam fungsi kognitif mengalami kerusakan atau kematian. Pada penderita Alzheimer, gejala yang dialami mencerminkan tingkat kerusakan neuron di berbagai bagian otak. Pada tahap ringan kebanyakan orang dapat bertindak secara mandiri di banyak bidang, tetapi tetap membutuhkan bantuan untuk memaksimalkan kemandirian dan tetap aman. Sedangkan untuk tahap selanjutnya, penderita Alzheimer mengalami kesulitan dalam melakukan aktivitas, kebingungan, perubahan tingkah laku dan kepribadian, penurunan berkomunikasi, penurunan dalam membuat keputusan, serta kesulitan menelan dan berjalan. Sehingga pada akhirnya penyakit ini berakibat fatal, dimana penderita Alzheimer membutuhkan perawatan orang lain sepanjang waktu untuk menjalani aktivitasnya. (Alzheimer's Assosiation, 2018; Alzheimer's Indonesia, 2019; Duthey, 2013).

Penuaan populasi global yang terus berlanjut membuat demensia khususnya demensia Alzheimer mendapatkan perhatian dunia dalam beberapa dekade terakhir karena hingga saat ini belum ditemukan obat yang efektif untuk menyembuhkan penyakit ini. Saat ini, ada beberapa jenis obat yang dapat memperlambat proses keparahan penyakit, tetapi tidak dapat menghentikan atau memulihkan fungsi otak ke kondisi semula. Tujuan utama pengobatan pada penyakit Alzheimer adalah untuk mengobati gejala kerusakan kognitif dan mempertahankan fungsi pasien selama mungkin. Terdapat dua kelas obat yang telah disetujui untuk penyakit Alzheimer, yaitu asetilkolinesterase inhibitor (AChEI) dan *N-methyl-D-aspartate* (NMDA) reseptor antagonis memantin (Alzheimer's Indonesia, 2019; Apostolova, 2016). Beberapa studi klinis menunjukkan bahwa kolinesterase inhibitor dapat menginduksi peningkatan skala fungsi kognitif. Perbaikan kondisi ini diamati pada Alzheimer tahap ringan hingga sedang (Marucci *et al*, 2021). *Food and Drug Administration* (FDA) telah menyetujui lima macam obat untuk pengobatan Alzheimer antara lain rivastigmin, galantamin, donepezil, memantin, dan memantin yang dikombinasikan dengan donepezil, sedangkan untuk efektivitasnya

bervariasi pada setiap orang (Alzheimer's Association, 2021). Dari kelima obat tersebut, galantamin merupakan alkaloid tersier alami yang diekstraksi dari tanaman *Galanthus nivalis* (Kalola & Nguyen, 2021). Galantamin termasuk salah satu AChEI yang dapat memperlambat penurunan fungsi kognitif pada penderita Alzheimer dengan cara menghambat enzim asetilkolinesterase (AChE) yang mendegradasi asetilkolin (ACh). Pada penelitian yang dilakukan Lin *et al.* (2019), menunjukkan bahwa pasien yang mendapatkan terapi galantamin memberikan manfaat terhadap perbaikan kognitif terutama perbaikan dalam memori jangka panjang.

Perubahan pola hidup yang dikenal dengan istilah *back to nature* sudah merambah ke sektor pengobatan. Adanya kecenderungan kembalinya pola hidup sehat ke alam menyebabkan masyarakat mulai beralih menggunakan bahan alam untuk meminimalisir efek samping pada obat-obatan kimia. Tanaman obat sendiri memiliki ribuan jenis spesies. Dari total sekitar 40.000 jenis tumbuh-tumbuhan obat yang telah dikenal di dunia, sebanyak 30.000 spesies disinyalir berada di Indonesia. Jumlah tersebut mewakili 90% dari tanaman obat asli di Asia. Diketahui sebanyak 25% atau sekitar 7.500 jenis memiliki khasiat herbal atau tanaman obat. Hal ini menunjukkan bahwa Indonesia mempunyai keunggulan dalam hal varian tanaman yang artinya dapat dimanfaatkan sebagai potensi dalam mengembangkan tanaman obat (Salim & Munadi, 2017; Hernani, 2011).

Beberapa tanaman telah dilaporkan menunjukkan aktivitas sebagai AChEI dan mungkin relevan terhadap pengobatan penyakit Alzheimer seperti *Bacopa monniera* dan *Ginkgo biloba* yang diketahui dapat meningkatkan fungsi kognitif dalam pengobatan tradisional India dan Cina. Pengobatan di Cina juga menyediakan pilihan lain yaitu pada tanaman *Huperzia serrata* yang memiliki kandungan Huperzin A, dimana terbukti sebagai AChEI yang relatif bebas dari toksisitas kolinergik dan tampaknya efisien dalam meningkatkan gangguan memori, serta diduga dapat mengatasi defisit ACh. Sedangkan pada pengobatan tradisional Korea terdapat ekstrak metanol pada herba *Acorus calamus* dan *Epimedium koreanum* yang digunakan untuk meningkatkan memori dan kognitif di usia tua dan telah diuji memiliki sifat AChEI serta penghambatan enzim secara signifikan (Ferreira *et al.*, 2016; Mukherjee *et al.*, 2007).

Pada penelitian yang dilakukan oleh Suciati *et al.* (2020) diketahui bahwa ekstrak etanol daun *Senna spectabilis* memiliki aktivitas sebagai AChEI. Hal ini dibuktikan pada skrining aktivitas AChEI ekstrak etanol dari daun enam tanaman genus *Senna* yaitu *S. spectabilis*, *S. javanica*, *S. grandis*, *S. moschata*, *S. fistula* dan *S. siamea*. Dari sampel yang telah diuji, didapatkan hasil ekstrak yang menunjukkan aktivitas penghambatan

tertinggi adalah *S. spectabilis* (Suciati *et al.*, 2020). Penelitian lain oleh Castro *et al.* (2008) menunjukkan bahwa terdapat tanaman dari spesies *S. spectabilis* yang diyakini sebagai CNS-selektif kolinesterase inhibitor nonkompetitif terkait dengan alkaloid piperidin (-)-*spectalin* yang diisolasi dari tanaman tersebut.

Suatu studi fitokimia telah berhasil mengisolasi lebih dari 350 molekul, termasuk di dalamnya 40 metabolit sekunder dari tanaman *S. spectabilis*. Diantara senyawa yang ada di dalamnya, alkaloid piperidin dan triterpenoid pentasiklik yang ditemukan pada daun, bunga, dan buah menunjukkan kandungan dan aktivitas biologis paling tinggi. Selain digunakan untuk melindungi tanaman dari patogen dan predator, alkaloid piperidin juga memiliki berbagai aktivitas farmakologi yang salah satunya untuk membantu meningkatkan aktivitas neuron pada penyakit neurodegeneratif (Selegato *et al.*, 2017). Pada studi pendahuluan yang telah dilakukan diduga bahwa kandungan alkaloid dari daun *S. spectabilis* yaitu senyawa *cassine*, *spectaline*, dan *3-O-acetylspectaline* bertanggung jawab terhadap aktivitas AChEI (Suciati *et al.*, 2020). Dengan begitu, potensi daun *S. spectabilis* sebagai AChEI layak untuk diteliti lebih lanjut sebagai upaya dalam pencarian dan pengembangan bahan obat tradisional untuk penyakit Alzheimer. Oleh karena itu, pada penelitian kali ini akan dilakukan pengujian secara *in vivo* untuk mengetahui aktivitas ekstrak etanol 96% daun *S. spectabilis* L. terhadap peningkatan fungsi kognitif pada hewan coba yaitu mencit yang diinduksi scopolamin. Pengujian fungsi kognitif dapat dilakukan melalui uji *behavior* menggunakan *Morris Water Maze* (MWM). Uji MWM digunakan sebagai pembelajaran spasial dan memori dengan parameter yang diukur pada penelitian ini adalah *escape latency*. Pada pengujian MWM, hewan coba dibiarkan bernavigasi di sekitar area berenang terbuka untuk menemukan platform yang ditandai dengan isyarat distal (Vorhees & Williams, 2006).

1.2 Rumusan Masalah

Apakah ekstrak etanol 96% daun *Senna spectabilis* L. dapat meningkatkan fungsi kognitif pada mencit yang diinduksi scopolamin dengan metode *Morris Water Maze*?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui efek ekstrak etanol 96% daun *Senna spectabilis* L. dalam meningkatkan fungsi kognitif pada mencit yang diinduksi scopolamin dengan metode *Morris Water Maze*.

1.3.2 Tujuan Khusus

Mengukur fungsi kognitif dengan parameter *escape latency* pada mencit yang diinduksi scopolamin sebagai model penyakit Alzheimer yang telah diberikan ekstrak etanol 96% daun *Senna spectabilis* L. melalui uji *behavior* menggunakan *Morris Water Maze test*.

1.4 Manfaat Penelitian

Melalui penelitian ini dapat diketahui informasi terkait adanya tanaman dari daun *Senna spectabilis* L. yang memiliki potensi dalam meningkatkan fungsi kognitif, sehingga berguna untuk mendukung penelitian dan pengembangan sediaan farmasi dari bahan alam sebagai terapi pengobatan penyakit Alzheimer.