

Efek Ekstrak Akar *Acalypha indica* pada Proses Penuaan dan *Myasthenia Gravis*

Erni Hernawati Purwaningsih, Rizky Clarinta Putri

Departemen Ilmu Farmasi Kedokteran,
Fakultas Kedokteran, Universitas Indonesia

Pendahuluan

Berdasarkan data dari Badan Pusat Statistik Tahun 2021, lebih dari 10% penduduk di Indonesia merupakan lansia atau berjumlah 29,3 Juta Jiwa.¹ Jumlah tersebut diprediksi akan mengalami peningkatan. Diketahui sejak tahun 2000, persentase peningkatan populasi lansia di Indonesia melebihi 7% sehingga Indonesia dikatakan masuk dalam negara kelompok berstruktur tua (*aging populations*). Diproyeksikan pada tahun 2045, satu per lima dari total populasi di Indonesia adalah lansia.² Di Dunia pun pada tahun 2030 diprediksi akan ada 1 dari 6 orang yang merupakan lansia. Pada lansia, terjadi akumulasi kerusakan molekuler dan seluler yang dilanjutkan dengan penurunan fungsi organ sehingga terjadi peningkatan morbiditas dan mortalitas.³ Beberapa penyakit yang dialami lansia di antaranya adalah hipertensi, jantung, penyakit sendi, stroke, kanker, alzheimer, hingga penyakit langka seperti *Myasthenia gravis* (MG). Berdasarkan studi epidemiologi, diketahui terjadi peningkatan insiden *Myasthenia gravis* (MG) pada lansia.⁴

Penyakit atau gangguan kesehatan

yang terjadi pada lansia khususnya yang telah disebutkan sebelumnya berkaitan dengan *inflamasi*. Saat ini sering digunakan istilah *inflammaging* yang menandakan bahwa sangat erat kaitan antara inflamasi dan penuaan. Pada *inflammaging* terjadi peningkatan konsentrasi sitokin proinflamasi dan *acute phase protein* seperti Interleukin-6 (IL-6), *Tumor Necrosis Factor Alfa* (TNF-alfa), dan *C Reactive Protein* (CRP).⁵ Substansi-substansi proinflamatori sering dijadikan target dalam terapi penuaan. Pada level genetik beberapa target untuk terapi penuaan meliputi NF-kB, S6K, TGF- β , AT1, HIF-1, NRF2, dan Klotho.⁶ Selain penuaan, inflamasi juga berperan dalam patofisiologi penyakit autoimun seperti MG. Pada pasien MG terjadi peningkatan sitokin seperti IL-19 dan IL-20.⁷ Diketahui IL-19 dapat mengaktifasi sitokin proinflamasi seperti IL-6 dan TNF-alfa.⁸

Indonesia merupakan negara dengan kekayaan sumber daya alam yang melimpah baik di daratan maupun di lautan. Sumber daya alam yang melimpah tersebut membuat Indonesia memiliki banyak tanaman obat. Salah satu tanaman yang banyak digunakan untuk pengobatan adalah akar kucing atau

Acalypha indica Linn. (AI). Tumbuhan AI secara empiris telah lama dimanfaatkan untuk pengobatan sebagai diuretik, astringen, koagulan, dan juga mengatasi hiperurisemia. Tidak hanya di Indonesia, AI juga digunakan untuk pengobatan terutama di wilayah India. Tumbuhan AI digunakan pada praktik pengobatan Ayurveda sejak dahulu kala sehingga penelitian dan publikasi tentang manfaat AI banyak yang berasal dari wilayah India.⁹ Dari berbagai mekanisme kerja tersebut di atas, benarkah AI terbukti memiliki aktivitas pada proses penuaan dan MG berdasarkan beberapa hasil penelitian.

Acalypha Indica

Acalypha indica L (AI) atau *indian copperleaf* merupakan tumbuhan yang termasuk ke dalam famili Euphorbiaceae serta genus *Acalypha*. Genus *Acalypha* merupakan genus terbesar ketiga pada famili Euphorbiaceae dengan jumlah spesies sekitar 450 spesies.¹⁰ *Acalypha indica* dikenal dengan nama lain anting-anting atau akar kucing oleh masyarakat Indonesia yang biasanya dapat ditemukan tumbuh liar di pinggir jalan, lahan tidak terpakai, atau lereng gunung dan dianggap juga sebagai gulma.¹¹ Senyawa kimia yang terkandung dalam tumbuhan ini di antaranya glikosida *acalyphin*, *acalyphamide*, *aurantiamide*, alkaloid *flindersin*, tanin dan saponin.¹² Pengujian fitokimia terhadap ekstrak AI yang dilakukan oleh Kumar dan Rani (2016) menunjukkan bahwa ekstrak etanol mengandung alkaloid, glikosida, fenol, tanin, saponin, dan steroid.¹³ Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Tasmim (2021), diketahui bahwa tiap bagian tumbuhan AI memiliki kandungan senyawa yang berbeda. Hasil pengujian yang dilakukan Tasmim (2021) dapat dilihat pada Tabel 1.¹⁴

Tabel 1. Kandungan Kimia pada Beberapa Bagian Tumbuhan *Acalypha indica* L¹⁴

No	Senyawa Kimia	Bagian Tumbuhan			
		Akar	Batang	Daun	Bunga
1	Saponin	+	+	+++	++
2	Tanin	+	+	+++	++
3	Flavonoid	+	++	+++	++
4	Glikosida	-	-	+	-
5	Alkaloid	+	+	+	+

Hipoksia dan Inflamasi

Pada proses penuaan, kondisi hipoksia memiliki peran terhadap penurunan fungsi fisiologi. Substansi yang berperan dalam reg-

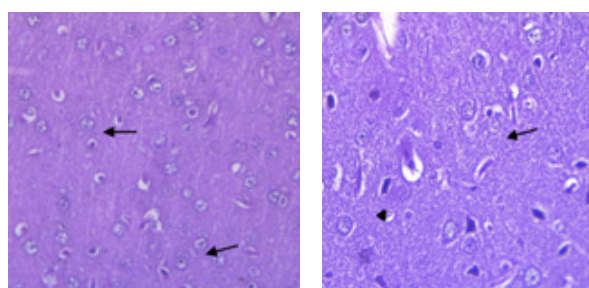
ulasi hipoksia adalah *Hypoxia-inducible factors* (HIF)-1 yang dapat menginduksi inflamasi melalui TNF-alfa. Pada kondisi normal, konsentrasi HIF-1 rendah dan mengalami peningkatan saat hipoksia akibat terbentuknya *Reactive Oxygen Stress* (ROS) dan NFkB.¹⁵ Kondisi hipoksia rentan terjadi pada otak meskipun berat otak hanya 2% dari total berat tubuh keseluruhan. Hal ini dikarenakan sistem saraf pusat sangat sensitif terhadap kondisi hipoksia dan sel saraf menggunakan 75-80% dari total energi yang digunakan pada sistem saraf pusat. *Brain-derived Neurotrophic Factor* (BDNF) merupakan faktor pertumbuhan yang ada pada hipokampus. Saat kondisi hipoksia, BDNF mengalami peningkatan dengan tujuan untuk memodulasi *neuronal cell survival*.¹⁶

Efek Neuroprotektif *Acalypha Indica*

Sebuah penelitian dilakukan oleh Ibrahim (2012) untuk membuktikan efek neuroprotektif dari ekstrak akar *Acalypha indica* terhadap sel kultur dari hipokampus tikus yang hipoksia. Hasil uji MTT dengan dosis masing-masing 10mg/mL; 15mg/mL dan 20mg/mL menunjukkan nilai berturut-turut sebesar 326,3%; 411,7% dan 445,9%. Nilai dari proliferasi sel dengan 5-bromo 2'-deoxy-uridine (BrdU) memberikan hasil serapan masing-masing 0,10; 0,12 dan 0,13. Selain itu, hasil penentuan kadar *Brain-derived Neurotrophic Factor* (BDNF) dengan ELISA menunjukkan terdapat peningkatan kadar BDNF. Dari penelitian tersebut disimpulkan bahwa ekstrak etanol akar AI dapat memperbaiki viabilitas sel hipokampus dan meningkatkan kadar BDNF pada kondisi hipoksia.¹⁷ Sejalan dengan penelitian Ibrahim (2012), dari hasil pengujian yang dilakukan Zulkifli (2018) terhadap tikus jantan tua *Sprague-Dawley*, diketahui bahwa setelah pemberian ekstrak etanol AI dosis 250mg/KgBB terjadi peningkatan konsentrasi BDNF. Hal ini menunjukkan bahwa ekstrak etanol AI memiliki efek antioksidan yang berperan dalam peningkatan konsentrasi BDNF. Namun, masih diperlukan penelitian lanjutan untuk mengetahui mekanisme ekstrak AI terhadap peningkatan BDNF.¹⁸ Penelitian lain yang dilakukan oleh Brigitta (2018) menunjukkan bahwa kombinasi ekstrak etanol *Acalypha indica* (AI) dan *Centella asiatica* (CA) memiliki efek neuroproteksi pada sel neuron korteks serebrum pasca-hipoksia. Selain sel neuron hipokampus, sel neuron korteks serebri juga sensitif terhadap kondisi hipoksia. Induksi hipoksia

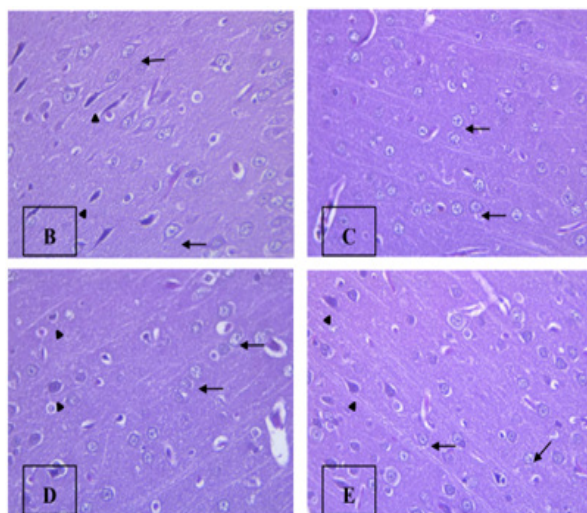
dilakukan selama 7 hari, kemudian dilakukan Analisis Gas Darah yang menunjukkan bahwa tikus jantan *Sprague-Dawley* telah mengalami hipoksia. Tikus diberi kombinasi AI dan CA dengan 2 dosis berbeda yaitu kombinasi 1 (AI 200 mg/kgBB-CA 150 mg/kgBB) serta kombinasi 2 (AI 250 mg/kgBB-CA 100 mg/kgBB). Jaringan otak kemudian diperiksa secara histopatologi dengan pewarnaan H-E untuk menghitung rerata persentase sel normalnya. Dari hasil penelitian diketahui terjadi peningkatan rerata persentase sel neuron normal dibanding kontrol negatif (3,3%) dengan hasil pada kombinasi 2 sebesar 15,43% dan kombinasi 1 sebanyak 11,46%. Hasil pewarnaan H-E dapat dilihat pada Gambar 1.¹⁹

Pada Gambar 1. gambaran histopa-



Kontrol Normal

Kontrol Negatif



Gambar 1. Gambaran Histopatologi Tiap Kelompok pada Perbesaran 400x

tologi sel neuron korteks serebrum hidup ditandai dengan anak panah hitam, sedangkan neuron mati dengan segitiga hitam. Terlihat pada kelompok kontrol normal (tanpa induksi hipoksia + tanpa perlakuan) didominasi oleh sel neuron yang hidup. Berbeda dengan kontrol negatif yang didominasi oleh sel neuron mati. Pada kelompok (hipoksia+kombinasi 1 (ekstrak etanol AI 200 mg/kg BB + CA 150 mg/kg BB)), dan D (hipoksia+tunggal 2 (ek-

strak etanol CA 100 mg/kg BB)) terlihat sel hidup dan sel matidalam komposisi yang cukup seimbang. Kelompok C (hipoksia+ kombinasi 2 (ekstrak etanol AI 250 mg/kg BB + CA 100 mg/kgBB)).

Efek neuroproteksi pada sel korteks serebri dari tikus *Sprague-Dawley* yang sama di atas juga telah diuji dengan metode pewarnaan AgNOR. Kombinasi AI dan CA dengan dosis masing-masing AI 200 mg/Kg/BB-CA 150 mg/Kg/BB (kombiasi 1); AI 250 mg/Kg/BB -CA 100 mg/Kg/BB; (kombinasi 2) selama 7 hari pascahipoksia. Sebagai kontrol adalah kontrol normal; kontrol negatif (hipoksia-aquades); dan kontrol positif (vit C 100 mg/Kg BB). Hasil pengujian menunjukkan bahwa kombinasi ekstrak etanol AI 250 mg/Kg/BB -CA100 mg/Kg/BB (kombinasi 2) memiliki efek mengurangi kerusakan neuron korteks serebrum secara histopatologi lebih baik daripada kombinasi 1. Selain itu tampilan histopatologi kombinasi 2 dan positif menyerupai gambaran kontrol normal. Efek neuroproteksi ini kemungkinan karena aktivitas antioksidan dari senyawa yang terkandung pada AI dan CA.¹⁹

Efek Antioksidan *Acalypha Indica*

Salah satu sitokin utama yang berperan dalam inflamasi pada proses penuaan adalah IL-6.4 Ekstrak etanol AI telah diketahui mampu menurunkan kadar IL-6. Penelitian dilakukan oleh Nathanael (2019), untuk mengetahui dampak pemberian 250mg/KgBB ekstrak AI pada tikus jantan *Sprague-Dawley* tua terhadap konsentrasi IL-6 dengan Vitamin E (6 IU) sebagai pembanding. Dari penelitian ini terbukti bahwa ekstrak etanol AI adalah kandidat antioksidan yang potensial untuk mencegah proses penuaan. Selain IL-6, TNF-alfa juga berperan dalam proses kronik inflamasi penuaan.²⁰ Berdasarkan hasil penelitian Sutanto (2021), ekstrak AI memiliki efek antioksidan yang dapat menurunkan konsentrasi TNF-alfa.²¹ Penelitian tersebut dilakukan pada tikus *Sprague-Dawley* jantan yang dibagi menjadi 4 kelompok. Kelompok 1 merupakan kelompok kontrol negatif (plasebo), kelompok 2 adalah kontrol positif vitamin E 6 IU, kelompok 3 adalah kelompok yang mendapat ekstrak AI 250 mg/kg BB dan kelompok terakhir merupakan tikus muda. Setelah 28 hari tikus diterminasi lalu dihitung konsentrasi TNF-alfa pada hati dan ginjal dengan ELISA. Dari hasil perhitungan diketahui terdapat penurunan konsentrasi TNF-alfa pada ginjal dan hati dibandingkan kontrol negatif, namun belum signifikan kare-

na durasi penelitian yang singkat sehingga diperlukan penelitian dengan durasi yang lebih lama. Akan tetapi, dari penelitian ini dapat diketahui ekstrak AI memiliki potensi sebagai anti-inflamasi dan antipenuaan.²¹

Efek *Acalypha Indica* Bagi *Myasthenia Gravis*

Selain proses penuaan, MG merupakan penyakit autoimun akibat terganggunya sistem sinaps antara sel saraf dan otot (*neuromuscular junction*). Pada sistem sinaps tersebut, terdapat neurotransmitter asetilkolin (ACh) yang berperan dalam komunikasi antara sel saraf dan otot. Pada pasien MG, diproduksi antibodi reseptor asetilkolin (anti-AChR) yang menyebabkan penurunan jumlah reseptor ACh (AChR). Pada lansia diagnosis MG sulit untuk ditegakkan karena kondisi lansia yang sudah mengalami penurunan fungsi tubuh dan perubahan penampilan fisik karena penuaan.²² Penelitian yang dilakukan oleh Adamczyk-Sowa (2017), memberikan hasil bahwa terjadi perubahan stres oksidatif pada pasien MG sehingga antioksidan dapat digunakan dalam terapi MG.²³ Penelitian untuk menemukan terapi alternatif atau adjuvan untuk MG dari herbal semakin banyak dilakukan. Berdasarkan hasil *systemic review* dan *meta-analysis* diketahui bagian akar pada *Chinese Herbal Medicine* banyak digunakan untuk alternatif terapi MG.²⁴ *Acalypha indica* telah dijelaskan sebelumnya mengandung senyawa fenolik dan flavonoid yang memiliki efek antioksidan sehingga dapat dimanfaatkan untuk MG.

Beberapa penelitian untuk mengetahui manfaat ekstrak AI pada kondisi MG telah dilakukan. Purwaningsih (2010) melakukan pengujian terhadap 6 katak *Bufo melanotictus* yang telah diinjeksi pankuronium bromida secara subkutan. Ekstrak air AI diberikan secara oral kepada katak tersebut dalam dosis yang berbeda yaitu 200 mg/Kg/BB, 300mg/Kg/BB, 400 mg/Kg/BB dan 500mg/Kg/BB. Parameter yang dihitung adalah durasi paralisis dan waktu *recovery*. Sebagai kontrol positif digunakan piracetam. Dari penelitian ini didapatkan kesimpulan bahwa ekstrak AI memiliki efek neuroprotektif terutama pada dosis 400-500mg/Kg/BB.²⁵ Gangguan pada jantung dapat ditemui pada pasien MG di antaranya perubahan EKG, *myocarditis*, gangguan konduksi, gagal jantung hingga kematian. Pada pasien MG, ditemukan antibodi yang mengenali epitop pada aktin, miosin dan filamin. Antibodi ini diperkirakan dapat menjadi

biomarker dari MG.²⁶ Penelitian Adidharma (2017) menunjukkan ekstrak AI memberikan efek penstabil denyut jantung yang lebih baik daripada neostigmine, meskipun konsentrasi reseptor ACh setelah pemberian neostigmine maupun ekstrak AI tidak menunjukkan perbedaan bermakna.²⁷ Penelitian lain yang dilakukan oleh Krisnamurti et. al 2018 menunjukkan bahwa tikus Sprague-Dawley jantan yang diinjeksi dengan pelumpuh otot, rokuronium i.p (10mg/Kg/BB) kemudian diberikan ekstrak etanol 70% dengan dosis 150mg/Kg/BB per oral, terjadi penurunan denyut jantung. Penurunan denyut jantung setelah pemberian ekstrak sama seperti pada kontrol positif yaitu prostigmin 10mg/Kg BB. Efek penurunan denyut jantung antara kelompok yang menerima ekstrak AI dengan prostigmin tidak signifikan dibandingkan denyut jantung setelah pemberian rokuronium.²⁸

Ringkasan

Dari hasil studi literatur dapat disimpulkan bahwa ekstrak akar *Acalypha indica* memiliki potensi sebagai anti-inflamasi, neuroproteksi, dan/atau antioksidan pada proses penuaan dan/atau *Myasthenia gravis*. Penelitian manfaat ekstrak AI pada *Myasthenia gravis* masih sangat terbatas sehingga diperlukan penelitian lebih lanjut, terutama mendapatkan model hewan coba *Myasthenia gravis* yang saat ini sedang berproses.

Daftar Pustaka

1. Badan Pusat Statistik. Statistik penduduk lanjut usia. 2021 [Internet]. Jakarta: 2021[diakses pada 15 Juli 2022]. Tersedia dari www.bps.go.id/publication/2021/12/21/c3fd9f27372f6ddcf7462006/statistik-penduduk-lanjut-usia-2021.html
2. Pusat Data dan Informasi Kementerian Kesehatan RI. Situasi dan analisis lanjut usia [Internet]. Jakarta:2016 [diakses pada 15 Juli 2022]. Tersedia dari www.pusdatin.kemkes.go.id
3. Jaul E, Barron J. Age-related diseases and clinical and public health implications for the 85 years old and over population. *Frontiers in Public Health* [Internet]. 2017 [diakses 15 Juli 2022];5(335). Tersedia dari : <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpubh.2017.00335/full>
4. Carr A, Cardwell C, McCarron P, McConville J. A systematic review of pop-

- ulation based epidemiological studies in *Myasthenia Gravis*. *BMC Neurology*. 2010;10(1).
5. Franceschi C, Campisi J. Chronic Inflammation (Inflammaging) and Its Potential Contribution to Age-Associated Diseases. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*. 2014;69(Suppl 1):S4-S9.
 6. Pun F, Leung G, Leung H, Liu B, Long X, Ozerov I, et al. Hallmarks of aging-based dual-purpose disease and age-associated targets predicted using PandaOmics AI-powered discovery engine. *Aging*. 2022;14(6):2475-506.
 7. Uzawa A, Kanai T, Kawaguchi N, Oda F, Himuro K, Kuwabara S. Changes in inflammatory cytokine networks in *myasthenia gravis*. *Scientific Reports*. 2016;6(1).
 8. Candore G, Caruso C, Jirillo E, Magrone T, Vasto S. Low grade inflammation as a common pathogenetic denominator in age-related diseases: novel drug targets for anti-ageing strategies and successful ageing achievement. *Curr Pharm Des*. 2010;16:584-96.
 9. Chekuri S, Lingfa L, Panjala S, Bindu K, Anupalli R. *Acalypha indica* L. - an Important Medicinal Plant: A Brief Review of Its Pharmacological Properties and Restorative Potential. *European Journal of Medicinal Plants*. 2020;:1-10.
 10. Saha, Ahmed. Phytochemical constituents and pharmacological activities of *acalyphus indica* linn. *IJPSR*. 2011. 2(8): 1900-4.
 11. Sagun VG, Levin GA, Welzen PC van. 2010. Revision and phylogeny of *acalypha* (euphorbiaceae) in malesia. *Blumea* 55: 21-60.
 12. Duke, J.A. List of chemicals of *Acalypha australis* L. In; *Phytochemical and Ethnobotanical Databases*. 2009. Available online at <http://sun.arsgrin.gov:8080/npgspub/>
 13. Kumar N and Rani AR. Antimicrobial, antioxidant activity and phytochemical screening of *Acalypha indica* crude leaf extract. *International Journal of Pharmaceuticals and Clinical Research*. 2016. 8(6): 583-8.
 14. E Tasmim M., Nasiruddin M., Islam M., Sultana R. Phytochemical analysis of different parts of *acalypha indica* L. *Journal of Bio-Science*. 2021;29(1):69-77.
 15. Bonello S, Zähringer C, BelAiba RS, Djordjevic T, Hess J, Michiels C, et al. Reactive oxygen species activate the HIF-1 α promoter via a functional NF κ B site. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol*. 2007;27:755-61.
 16. Hartman W, Helan M, Smelter D, Sathish V, Thompson M, Pabelick C, et al. Role of Hypoxia-Induced Brain Derived Neurotrophic Factor in Human Pulmonary Artery Smooth Muscle. *PLOS ONE*. 2015;10(7):e0129489.
 17. Ibrahim N, Rahadian J, Suniarti D. Linn root extract improved hippocampal cell viability and increased brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in hypoxic condition. *Medical Journal of Indonesia*. 2012;21(3):141.
 18. Zulkifli C, Jonlean R, Dwijayanti A, Krisnamurti D, Purwaningsih E, Hakim R. Anti-Oxidative Potential of *Acalypha indica* L. Root Extract on Brain-Derived Neurotrophic Factor Levels in Old Sprague-Dawley Rats. *Proceedings of BROMO Conference*; 2018
 19. Brigitta. Efek kombinasi ekstrak etanol *acalypha indica* dan *centella asiatica* pada gambaran histopatologi neuron korteks serebrum tikus pascahipoksia sistemik dengan pewarnaan he (skripsi). Jakarta: Universitas Indonesia; 2018.
 20. Nathanael M, Hakim R, Farida S, Purwaningsih E, Krisnamurti D. Reduction of blood IL-6 level on aged Sprague-Dawley rats treated with *Acalypha indica* Linn ethanolic extract. *AIP Conference Proceedings*. 2019;2092(1).
 21. Sutanto R, Purwaningsih E, Krisnamurti D. Antiaging effects of *Acalypha indica* L. extract administration on tumor necrosis factor- α (TNF- α) protein level in major organs of aged Sprague-Dawley rats. *The 5th Biomedical Engineering's Recent Progress In Biomaterials, Drugs Development, And Medical Devices: Proceedings of the 5th International Symposium of Biomedical Engineering (ISBE)*;2020:2344(1).
 22. Hernandez Fustes O, Arteaga Rodriguez C, Hernandez Fustes O. *Myasthenia Gravis with Elderly Onset at Advanced Age*. *Cureus*. 2020;12(1).
 23. Adamczyk-Sowa M, Bieszczad-Bedrejczuk E, Galiniak S, Rozmiłowska I, Czyżewski D, Bartosz G, et al. Oxidative modifications of blood serum proteins in *myasthenia gravis*. *Journal of Neuroimmunology*. 2017;305:145-53.
 24. Chen S, Xu M, Zhou X, Rong P, Jin T, Zheng G. *Chinese Herbal Medicine for*

- Myasthenia Gravis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in Pharmacology*. 2018;9.
25. Purwaningsih EH, Ibrahim N, Zain H. The nerve protection and in vivo therapeutic effect of *Acalypha indica* extract in frogs. *Med J Indones* [Internet]. 2010May1 [cited 2023Jan.6];19(2):96-102. Available from: <https://mji.ui.ac.id/journal/index.php/mji/article/view/389>.
26. Suzuki S, Nagane Y, Uzawa A, Imai T, Murai H, Nakahara J, et al. Anti-striational antibodies: Expanding their clinical significance. *Clinical and Experimental Neuroimmunology*. 2020;11(4):218-24.
27. Adidharma, Peter. Efek pemberian ekstrak akar *acalypha indica* sebagai pencegahan progresi myasthenia gravis pada model binatang sprague-dawley (skripsi). Jakarta: Universitas Indonesia. 2017.
28. Krisnamurti D, Hakim R, Antarianto R, Farida S, Purwaningsih E, Purba J. The role of *acalypha indica* linn. extract on heart rates with myasthenia gravis rat model. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*. 2018;11(1):257.

