

BAB I

PENDAHULUAN

I.1 Latar Belakang Penelitian

Alopesia merupakan gangguan dermatologis yaitu kondisi berkurangnya rambut di bagian kepala berupa kerontokan di atas 120 helai/hari yang mempengaruhi sebagian besar pria dan sekitar 30% wanita (Paus and George, 1999; Randall, 2008; Blume *et.al.*, 2008). Alopesia dapat mempengaruhi kepercayaan diri, fobia sosial dan tekanan psikologis berupa depresi dan kecemasan yang sangat berpengaruh pada mental dan produktifitas penderitanya (KOO *et.al.*, 1994; Gupta and Gupta, 1998; Hunt and McHale, 2007; Karia *et.al.*, 2015).

Jenis alopesia menurut *American Society of Hair Loss Association* yaitu alopesia androgenetik (AGA), alopesia areata (AA) dan *chemotherapy-induced alopecia* (CIA). AGA sering digunakan untuk menggambarkan alopesia secara umum, karena lebih dari 90% alopesia disebabkan oleh AGA (Stough and John, 1997; Rebora, 2001; Santos *et.al.*, 2015). AGA ditandai dengan kehilangan rambut dari kulit kepala secara progresif. Angka kejadian AGA sekitar 60-70% populasi di seluruh dunia dan insidennya meningkat secara bertahap berdasarkan usia. AGA sering disebut 'pola kebotakan pria' yang dapat mempengaruhi hingga 70% pria, namun dapat juga mempengaruhi 40% wanita. Insiden tertinggi pada orang kulit putih, kedua di Asia dan Afrika-Amerika, dan terendah pada penduduk asli Amerika dan Eskimo (Swee *et.al.*, 2000; Higgins and Christiano, 2014; Huang

and Zhou, 2015). Prevalensi pada Populasi Kaukasia adalah sekitar 30% untuk laki-laki pada usia 30-an, 40% untuk pria berusia 40-an dan 50% untuk pria berusia 50-an. (Norwood, 2001; Wang *et.al.*, 2010). Studi berbasis populasi di India terhadap 1005 subjek menunjukkan 58% prevalensi AGA pada laki-laki berusia 30-50 tahun (Shankar *et.al.*, 2009). Prevalensi yang lebih rendah telah ditunjukkan pada ras oriental adalah 21,3% dan Korea adalah 14,1% (Wang *et.al.*, 2010).

AGA disebabkan oleh kelebihan produksi hormon androgen, yaitu testosteron (T) dan 5 α -dihidrotestosteron (5 α -DHT) di folikel rambut, terutama di sel papila dermal (DP) sebagai pengatur pertumbuhan rambut (Azzouni *et.al.*, 2012; Otberg *et.al.*, 2007). DHT dibentuk melalui konversi hormon testosteron menjadi 5 α -DHT dengan bantuan enzim 5 α -reduktase tipe 2. Kelebihan produksi 5 α -DHT merupakan faktor utama penyebab AGA (Imperato *et.al.*, 1975; Dinh and Rodney, 2007; Sonthalia, 2016).

Pengobatan alopecia androgenetik yang disetujui oleh FDA (*Food and Drug Administration*) yaitu minoksidil dan finasterid (Hamada *et.al.*, 1996). Kedua obat tersebut memiliki efek samping dan efektif pada pasien kurang dari 50%. Minoksidil dapat memperpendek fase telogen, mempercepat fase telogen-eksogen, dan meningkatkan ukuran folikel rambut (Wang *et.al.*, 2005). Finasterid bekerja menghambat 5- α reduktase tipe II sehingga testosteron tidak berubah menjadi bentuk aktifnya berupa DHT (van Royen *et.al.*, 2012). Kedua obat tersebut dapat mengurangi kerontokan rambut dan merangsang pertumbuhan

rambut baru, namun khasiatnya kurang optimal, hal ini berdasarkan penelitian yang telah dilaporkan oleh (Beato *et.al.*, 1995) bahwa setelah satu tahun empat bulan pemberian finas 5% secara topikal, hanya sekitar 38,6% menunjukkan perkembangan pertumbuhan rambut. Iritasi kulit kepala yang dapat terjadi akibat penggunaan minoksidil topikal, selain efikasi yang kurang optimal, merupakan beberapa alasan pasien mencari pengobatan alternatif dengan menggunakan tanaman berkhasiat obat (Thornton *et.al.*, 2003). Berdasarkan hal tersebut untuk mengatasi masalah alopecia, penggunaan tanaman obat bisa menjadi solusi alternatif dalam terapi alopecia.

Tanaman yang secara tradisional telah digunakan untuk mengatasi alopecia yaitu daun lidah mertua (*Sansevieria trifasciata* P.) (Rahmatullah *et.al.*, 2012). *Sansevieria trifasciata* P. merupakan tanaman dari famili Agavaceae yang berasal dari Afrika Barat. Lidah mertua dikenal sebagai tanaman hias yang banyak dimanfaatkan sebagai obat dan penyerap polutan (Irhamni *et.al.*, 2018). Daun lidah mertua memiliki banyak manfaat dalam terapi pengobatan diantaranya sebagai antimikroba (Lombogia *et.al.*, 2016; Pradipta, 2011), antiinflamasi, analgesic, antipiretik (Anbu *et.al.*, 2009) dan antidiabetes (Laimeheriwa *et.al.*, 2014).

Sansevieria trifasciata P. mengandung senyawa golongan terpenoid, steroid dan flavonoid (Dewatisari *et.al.*, 2018), saponin (Thu *et.al.*, 2015), glikosida (Anbu *et.al.*, 2009; Mimaki *et.al.*, 1997), tanin, polifenol dan alkaloid (Anbu *et.al.*, 2009). Studi fitokimia sebelumnya telah dilakukan isolasi flavonoid yaitu

trifasciatine A dan *trifasciatine B* (Tchegnitegni *et.al.*, 2015), steroid saponin (González *et.al.*, 1972; Mimaki *et.al.*, 1996) berupa *25S-ruscogenin* dan *sansevierigenin* (González *et.al.*, 1972), *pyranoisoflavon*, asam palmitat, *quinolone*, *campesterol*, *pyridine*, *phytol*, *cycloeucareol*, *tocopherol* dan asam linoleat (Yumna *et.al.*, 2018). Kandungan senyawa metabolit sekunder yang dimiliki *Sansivieria trifasciata* P. yang kemungkinan memiliki aktivitas antialopesia adalah dari golongan flavonoid, steroidal saponin, asam lemak, alkaloid (Luo *et.al.*, 2018; Jain and De-Eknamkul 2014; Danilenko *et.al.*, 1996; Purwantini, 2008). Golongan flavonoid dan steroidal saponin kemungkinan memiliki aktivitas sebagai antialopesia melalui interaksinya terhadap reseptor androgen (Jain and De-Eknamkul, 2014). Berdasarkan kandungan senyawa yang telah dilaporkan *Sansevieria trifascita* P. berpotensi sebagai antialopesia, namun hal ini perlu dibuktikan dengan melakukan penelusuran aktivitasnya melalui pendekatan *Bioassay Guided Isolation*.

Pengujian praklinis dilakukan sebagai arah untuk menemukan obat baru salah satunya berupa pengujian *in vivo* dengan pendekatan *bioassay guided isolation* sampai diperoleh senyawa bioaktif *Sansevieria trifasciata* P. sebagai antialopesia. Hewan uji yang digunakan untuk pengujian alopesia salah satunya adalah kelinci (Whiteley, 1958; Schmitt *et.al.*, 1996). Agen penginduksi yang diberikan untuk menilai aktivitas antialopesia yaitu testosteron (Matias *et.al.*, 1989; Pandit *et.al.*, 2008; Patel *et.al.*, 2014; Patel *et.al.*, 2015) dan DHT. Pendekatannya bahwa testosteron dapat diubah menjadi DHT yang diperantarai oleh enzim 5α -reductase

(Shapiro dan Price 1998), sehingga pemodelan dengan pemberian DHT akan mempercepat proses terjadinya alopecia.

Target potensial untuk terapi alopecia androgenetik (AGA) yaitu reseptor androgen (Jain and De-Eknamkul, 2014). Salah satu mekanisme terbaik untuk mengobati AGA adalah dengan menghambat reseptor androgen (AR) pada sel papila dermal (Yun *et.al.*, 2022). AR diekspresikan pada sel papila dermal (DP), menyebabkan penurunan fungsi faktor pertumbuhan rambut sehingga terjadi miniaturisasi rambut dan seiring waktu terjadi kerontokan rambut (Chanprapaph *et.al.*, 2021). Ketika terikat pada ligan (T atau 5α -DHT), AR akan menurunkan regulasi gen sensitif androgen dalam sel DP dan menyebabkan kerontokan rambut. Oleh karena itu, cara lain untuk mengurangi efek androgen pada kerontokan rambut AGA adalah dengan menghambat interaksi antara androgen dan reseptornya (Inui dan Itami., 2011; Hamada *et.al.*, 1996). Oleh karena itu, pencarian obat baru berdasarkan mekanisme kerja androgen masih diperlukan.

Penelitian aktivitas antialopesia daun *Sansivieria trifasciata* P. belum dilaporkan berdasarkan penelusuran pustaka yang telah dilakukan, baik menggunakan metode Tanaka yang dimodifikasi maupun metode Matias menggunakan penginduksian DHT. Selain itu pada penelitian ini dilakukan identifikasi senyawa bioaktif daun *Sansevieria trifasciata* P. yang bertanggungjawab sebagai antialopesia melalui analisis LC-MS/MS, dilanjutkan dengan komputasi senyawa untuk mengkaji interaksi antara senyawa yang diperoleh dengan targetnya secara *in silico*, yaitu berupa studi penambatan molekul dan simulasi molekular dinamik

terhadap reseptor androgen (AR). Hasil ini diharapkan dapat memberikan data ilmiah tentang senyawa bioaktif yang terkandung dalam daun *Sansevieria trifasciata* P. yang berperan sebagai antialopesia.

I.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang di atas, maka rumusan masalah dalam penelitian ini adalah:

1. Bagaimana aktivitas antialopesia ekstrak, fraksi dan subfraksi daun lidah mertua (*Sansevieria trifasciata* P.) pada kelinci secara *in vivo*?
2. Senyawa bioaktif manakah yang terkandung dalam daun lidah mertua (*Sansevieria trifasciata* P.) menggunakan LC-MS/MS?
3. Bagaimana mekanisme molekular senyawa bioaktif yang terkandung dalam daun lidah mertua (*Sansevieria trifasciata* P.) dalam menghambat reseptor androgen yang berperan sebagai antialopesia secara *in silico*?

I.3 Tujuan Penelitian

Tujuan penelitian adalah sebagai berikut:

1. Membuktikan aktivitas antialopesia ekstrak, fraksi dan subfraksi daun lidah mertua (*Sansevieria trifasciata* P.) pada kelinci secara *in vivo*.
2. Menentukan senyawa bioaktif yang terkandung pada daun lidah mertua (*Sansevieria trifasciata* P.) menggunakan LC-MS/MS.

3. Mengungkap mekanisme molekular daun lidah mertua (*Sansevieria trifasciata* P.) dalam menghambat reseptor androgen yang berperan sebagai antialopesia secara *in silico*.

I.4 Kegunaan Penelitian

I.4.1 Aspek Teoritis

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan kontribusi terhadap bidang ilmu farmakologi dan kimia medisinal khususnya terhadap upaya pencarian dan pengembangan obat baru yang berperan sebagai antialopesia, yang sampai saat ini masih terbatas dengan efektivitas yang kurang optimal.

I.4.2 Aspek Praktis

1. Penelitian ini diharapkan dapat memberikan data ilmiah tentang aktivitas dan mekanisme molekular senyawa bioaktif yang terkandung dari daun lidah mertua (*Sansivieria trifasciata* P.) yang berperan sebagai antialopesia.
2. Data yang diperoleh dari penelitian ini dapat dijadikan dasar bagi penelitian selanjutnya tentang potensi senyawa bioaktif yang terkandung dalam daun lidah mertua (*Sansevieria trifasciata* P.) sebagai kandidat baru obat antialopesia dalam menghambat reseptor androgen secara molekular.