

**POTENSI EKSTRAK JAHE MERAH (*Zingiber officinale* Roscoe var. *sunti*),
PEGAGAN (*Centella asiatica* (L.) Urb.) DANKAYU MANIS (*Cinnamomum*
Burmanni (C.Ness & T.Ness)) SEBAGAI HERBAL PENUNDA KEPIKUNAN**

**POTENTIAL EFFECT OF RED GINGER (*Zingiber officinale* Roscoe var. *sunti*),
GOTU KOLA (*Centella asiatica* (L.) Urb.) AND CINNAMON (*Cinnamomum*
Burmanni (C.Ness & T.Ness)) AS HERB FOR DEMENTIA PREVENTION**

Gerardine Emerald¹, Soraya Riyanti^{1*}, Yenni Karlina¹

¹Kelompok Keilmuan Biologi Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Jenderal Achmad Yani
Cimahi, Indonesia 40285

*Corresponding author email : anti.piper81@gmail.com

Abstrak

Demensia atau kepikunan merupakan sindrom yang disebabkan oleh gangguan di otak. Sebanyak 60-70% demensia disebabkan oleh penyakit alzheimer. Penyakit alzheimer disebabkan oleh adanya penurunan asetilkolin (ACh) karena dihidrolisis oleh enzim asetilkolinesterase (AChE). Penghambatan aktivitas enzim AChE digunakan sebagai terapi penyakit alzheimer. Tanaman herbal memiliki potensi untuk menghambat enzim asetilkolinesterase karena memiliki banyak kandungan kimia. Tujuan dari penelitian ini adalah menentukan aktivitas penghambatan enzim AChE dari 3 jenis tumbuhan yang ada di Indonesia yaitu jahe merah (*Zingiber officinale* Roscoe var. *sunti*), pegagan (*Centella asiatica* (L.) Urb.), dan kayu manis (*Cinnamomum burmanni* (C.Ness & T.Ness)) serta kombinasi masing-masing ekstrak. Proses ekstraksi simplisia menggunakan metode maserasi dalam etanol 96%. Pengujian aktivitas penghambat asetilkolinesterase (AChE) menggunakan metode *Ellman*. Hasil penelitian menunjukkan ekstrak etanol herba pegagan, dan kulit kayu manis berturut-turut sebesar 818,011 µg/mL dan 186,737 µg/mL, sedangkan ekstrak etanol jahe merah memiliki nilai $IC_{50} > 1000$ µg/mL. Nilai IC_{50} zat aktif donepezil adalah 0,277 µg/mL. Ekstrak etanol kulit kayu manis menunjukkan aktivitas penghambatan enzim AChE paling baik. Kombinasi ekstrak rimpang jahe merah dan kulit kayu manis dengan nilai IC_{50} 293,166 µg/mL lebih lemah dari ekstrak tunggalnya, diduga sifat kombinasi kedua ekstrak tersebut antagonis. Ekstrak etanol kulit kayu manis paling berpotensi untuk dikembangkan lebih lanjut sebagai herbal penunda kepikunan.

Kata kunci : Kepikunan, jahe merah, pegagan, kayu manis.

Abstract

*Dementia is a syndrome caused by a variety of brain disorder. About 60-70% dementia is caused by alzheimer disease. Decrease in acetylcholine level led by the hydrolysis of acetylcholinesterase enzym (AChE) has been the common cause of Alzheimer disease. Inhibitory activity of AChE enzyme is used in the alzheimer disease therapy. Herbal plants have the potential as the AChE inhibitor because it contains a lot of chemical compounds. This study aims at studying the inhibitory activity of acetylcholinesterase enzyme of three plants existing in Indonesia, namely Red Ginger (*Zingiber officinale* Roscoe var. *sunti*),*

Gotu Kola (Centella asiatica (L.) Urb.) and Cinnamon (Cinnamomum burmanni (C.Ness & T.Ness)) as well as the combination of their respective extracts. Simplicia was extracted with maceration method using ethanol 96%. AChE inhibitory activity was tested using Ellman method. The results show that IC₅₀ value of ethanolic extracts of Gotu Kola and Cinnamon herbs are 818.011 µg/mL and 186.737 µg/mL respectively, while for red ginger is > 1000 µg/mL. The IC₅₀ value of donepezil active substance is 0.277 µg/mL. Ethanolic extract of Cinnamon was found to have the best inhibitory activity of AChE enzyme. Combined extracts of red ginger and cinnamon with the IC₅₀ value of 293.166 µg/mL has been the most effective inhibitor of AChE enzyme. Cinnamon ethanolic extract has the greatest potential for further development in the herbal extracts for dementia prevention.

Keywords : dementia, red ginger, gotu kola, cinnamon.

PENDAHULUAN

Daya ingat merupakan salah satu hal terpenting dalam kehidupan manusia sebagai penunjang untuk melakukan aktivitas sehari-hari. Semakin bertambahnya usia, ada gangguan umum yang sering dialami manusia salah satunya adalah demensia (Gustri, 2019). Demensia merupakan suatu sindrom progresif yang disebabkan oleh berbagai penyakit otak yang dapat mempengaruhi daya ingat, pemikiran, perilaku dan kemampuan untuk melakukan aktivitas sehari-hari. Meskipun demensia sering menyerang orang tua, akan tetapi hal tersebut bukan bagian normal dari penuaan (WHO, 2012).

Angka kejadian demensia akan terus bertambah, jumlah total penderita demensia di seluruh dunia akan bertumbuh hampir 2 kali lipat setiap 2 tahun. Hasil penelitian juga menyebutkan bahwa akan ada satu kasus baru disetiap empat detik. Sebanyak 60-70% demensia disebabkan oleh penyakit alzheimer (WHO, 2012). Penyakit alzheimer disebabkan oleh penurunan jumlah asetilkolin (ACh) pada otak atau adanya peningkatan aktivitas enzim

asetilkolinesterase (AChE) (Liesener et al., 2007). Enzim AChE berperan dalam pengaturan jumlah ACh pada saat proses transmisi sinyal di otak dengan cara memecah ACh menjadi kolin dan asetat. Aktivitas penghambatan enzim asetilkolinesterase digunakan sebagai pendekatan pada terapi penyakit alzheimer yang merupakan penyebab utama dari demensia atau kepikunan (Gunawan, Setiabudy, Nafrialdi, & Elyabeth, 2007; Wiesner, Kriz, Kuca, Jun, & Koca, 2007).

Sebagian besar obat penyakit alzheimer adalah penghambat enzim asetilkolinesterase akan tetapi keberhasilan pengobatannya masih terbatas karena masih adanya efek samping yang dihasilkan (Sharma, 2019). Indonesia merupakan negara yang kaya akan rempah-rempah. Selain digunakan untuk sumber makanan, tanaman juga digunakan sebagai obat tradisional. Sebanyak 70% populasi dunia masih mengandalkan herbal untuk menjaga kesehatannya dan banyak yang mengharapkan adanya efek lebih baik yang muncul dari kombinasi herbal (Che, Wang, Chow, & Lam, 2013). Sudah banyak tanaman yang diuji

aktivitas penghambatan enzim asetilkolinesterase karena memiliki banyak kandungan kimia yang potensial. Senyawa kimia yang memiliki aktivitas penghambatan enzim AChE adalah alkaloid, flavonoid, steroid, saponin, terpenoid, polifenol, tanin, minyak atsiri (Bui & Nguyen, 2017; Natarajan, Shunmugiah, & Kasi, 2013). Tujuan dari penelitian ini adalah menguji tanaman yang ada di Indonesia yaitu jahe merah, pegagan dan kayu manis serta kombinasinya terhadap aktivitas penghambatan enzim AChE secara *in vitro* menggunakan metode *Ellman*. Aktivitas penghambatan enzim AChE yang diperoleh dapat dijadikan pendekatan dalam mengembangkan produk herbal penunda kepikunan.

METODE PENELITIAN

Bahan

Simplisia rimpang jahe merah (*Zingiber officinale* Roscoe var. *sunti*), simplisia herba pegagan (*Centella asiatica*) dan simplisia kulit kayu manis (*Cinnamomum Burmanni*) diperoleh dari Kebun Tanaman Obat Bumi Herbal Dago, Bandung.

Tahapan Penelitian

Preparasi Ekstrak Pengujian

Dilakukan pegujian standarisasi simplisia dan penapisan fitokimia sebelum simplisia diolah menjadi ekstrak. Pembuatan ekstrak etanol dilakukan menggunakan metode maserasi. Ekstrak cair yang diperoleh kemudian dipekatkan dengan menggunakan alat penguap vakum putar.

Uji Aktivitas Inhibitor Asetilkolinesterase

Pengujian aktivitas inhibitor asetilkolinesterase menggunakan metode kromogenik yang merujuk pada metode *Ellman* tahun 1961 dengan sedikit modifikasi. Bahan yang digunakan diantaranya enzim asetilkolinesterase (AChE) yang berasal dari *Electrophorus electricus* (C3389, Sigma Aldrich), substrat asetiltiokolina iodida (ATCI) (A5751, Sigma Aldrich), 5-5'-dithiobis-2-nitrobenzoic acid (DTNB) (D8130, Sigma Aldrich), larutan dapar Tris-HCl 50 mM pH 8 dan donepezil HCl sebagai inhibitor asetilkolinesterase.

Ekstrak etanol ketiga tanaman uji dibuat variasi konsentrasi. Dimasukkan 60 µL larutan ekstrak dan 20 µL AChE 0,26 U/mL kedalam *96-microwell plate* kemudian diinkubasi selama 5 menit pada suhu 25°C. Setelah itu, ditambahkan 20 µL ATCI 15 mM dan diinkubasi kembali selama 15 menit pada suhu 25°C. Reaksi enzimatik kemudian dihentikan dengan penambahan 100 µL DTNB 3 mM. Absorbansi sampel diukur menggunakan *Elisareader* pada panjang gelombang 405 nm (Balkis, Tran, Lee, & Ng, 2015; Nuria, Sukandar, Suganda, & Insanu, 2019).

Aktivitas inhibitor asetilkolinesterase dapat diamati secara visual dari warna larutan yang dihasilkan, semakin bening warna kuning yang dihasilkan maka aktivitas inhibitor asetilkolinesterase semakin besar. Selanjutnya dilakukan perhitungan % penghambatan dengan menggunakan rumus dibawah ini:

$$\% \text{ Penghambatan} = \frac{[\text{Abs. kontrol} - \text{Abs. BL} - 1] - [\text{Abs. kontrol} - \text{Abs. BL} - 2]}{[\text{Abs. kontrol} - \text{Abs. BL} - 1]} \times 100\%$$

Keterangan:

Abs.kontrol : Absorbansi untuk kontrol 100% aktivitas enzim (enzim + ATCI + DTNB)

Abs.sampel : Absorbansi untuk aktivitas enzim dengan penghambatan
(sampel+enzim+ATCI+DTNB)

Abs BL-1 : Absorbansi blangko tanpa penghambat (enzim + DTNB)

Abs BL-2 : Absorbansi blangko dengan penghambat (sampel + enzim + DTNB)

HASIL DAN PEMBAHASAN

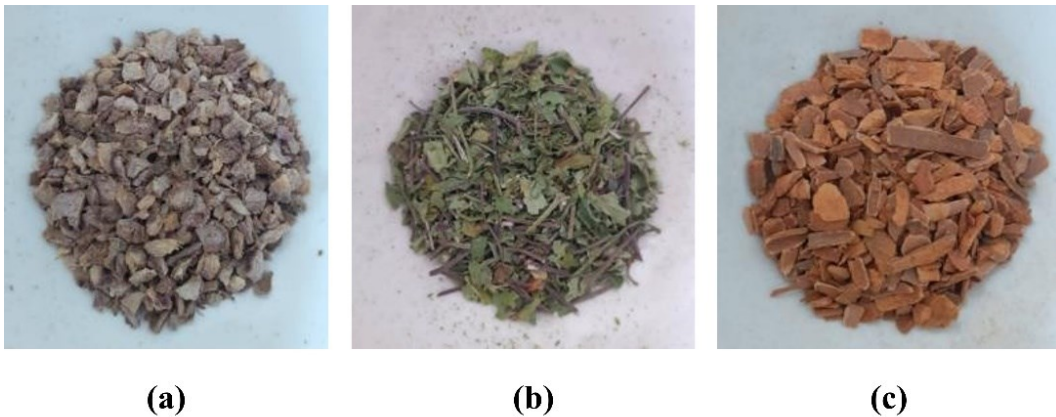
Pada tahap awal penelitian, dilakukan pemeriksaan karakterisasi dan standarisasi simplisia untuk memastikan simplisia yang diuji memenuhi standarisasi yang menjamin kualitas simplisia. Pemeriksaan yang dilakukan meliputi pemeriksaan makroskopis dan mikroskopis, penentuan kadar air, kadar sari larut air dan larut etanol, kadar abu total. Hasil yang diperoleh kemudian dibandingkan dengan hasil yang terdapat

Hasil pengamatan tersebut sesuai dengan yang tertulis dalam FHI. Hasil

pada literatur rujukan yang digunakan yaitu Farmakope Herbal Indonesia (FHI, 2008).

Simplisia jahe merah (a) berwarna putih kekuningan, berbau khas aromatis, berbentuk serbuk yang tidak terlalu keras, simplisia pegagan (b) berwarna hijau, berbau aromatis lemah, berbentuk serbuk halus dan simplisia kayu manis (c) berwarna coklat kekuningan, berbau khas aromatis dan berbentuk serbuk keras.

pengamatan makroskopis dapat dilihat pada Gambar 1.



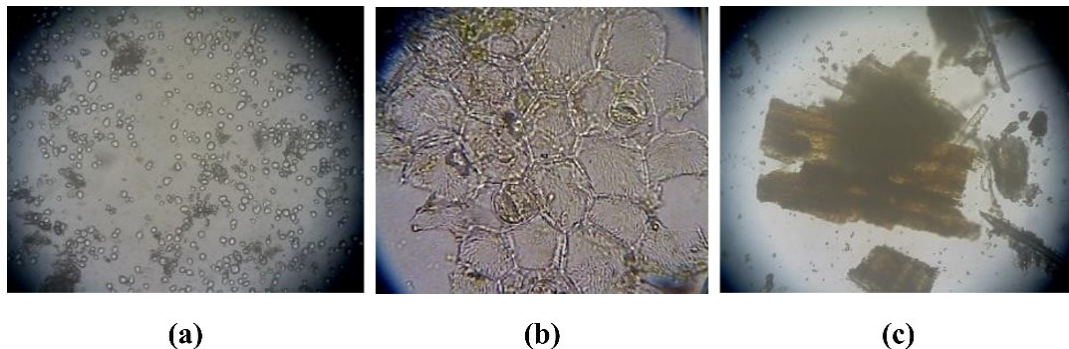
Gambar 1. Hasil pengamatan maksroskopis simplisia uji: Simplisia jahe merah (a), simplisia pegagan (b) dan simplisia kayu manis (c).

Fragmen pengenal yang ada pada jahe merah adalah butir pati, pada pegagan adalah stomata jenis anomositik dan pada kayu manis adalah parenkim

yang mengandung sel minyak (Depkes RI, 2008). Pada pengamatan mikroskopis didapatkan fragmen pengenal yang sesuai dengan FHI. Hasil pengamatan

mikroskopis dari fragmen pengenalan ketiganya tanaman uji dapat dilihat pada

Gambar 2.



Gambar 2. Hasil pengamatan mikroskopis simplisia uji, (a) butir pati jahe merah, (b) Stomata tipe anomositik pegangan, dan (c) parenkim kayu manis.

Hasil pemeriksaan standarisasi simplisia berikutnya dapat dilihat pada Tabel 1. Simplisia yang diperoleh juga diuji kandungan bahan aktifnya

melalui proses penapisan fitokimia. Kandungan bahan aktif yang terkandung dalam simplisia dapat dilihat pada Tabel 2.

Tabel 1. Hasil pemeriksaan standarisasi simplisia.

Parameter	Sampel	Hasil (%)	Syarat Mutu (%) (Depkes RI, 2008)
Kadar air (v/b)	Jahe merah	5	≤ 10
	Pegagan	5	≤ 11
	Kayu manis	5	≤ 12,5
Kadar sari larut air (b/b)	Jahe merah	16,480 ± 1,005	≥ 15,6
	Pegagan	27,840 ± 0,950	≥ 28,3
	Kayu manis	17,149 ± 1,587	≥ 4,0
Kadar sari larut etanol (b/b)	Jahe merah	7,891 ± 0,812	≥ 4,3
	Pegagan	26,000 ± 0,276	≥ 2,1
	Kayu manis	23,040 ± 0,215	≥ 16,0
Kadar abu total (b/b)	Jahe merah	4,133 ± 0,086	≤ 5,0
	Pegagan	8,076 ± 0,150	≤ 18,05
	Kayu manis	2,438 ± 0,103	≤ 10,5

Ekstraksi dilakukan menggunakan metode maserasi untuk mengurangi kerusakan bahan aktif yang tidak tahan panas. Setelah ekstrak etanol didapatkan, dilakukan pengukuran % rendemen ekstrak dan bobot jenis ekstrak (Tabel 3). Ekstrak etanol yang

didapatkan kemudian dipantau kembali kandungan bahan aktifnya melalui penapisan fitokimia sebelum digunakan pada pengujian. Pemantauan tersebut bertujuan untuk melihat senyawa aktif apa saja yang masih terkandung pada sampel setelah melewati proses ekstraksi

yang diperkirakan memiliki aktivitas dalam pengujian penghambatan enzim asetilkolinesterase. Hasil penapisan

fitokimia untuk ketiga ekstrak dapat dilihat pada Tabel 2.

Tabel 2. Hasil penapisan fitokimia.

Golongan Senyawa	Jahe Merah		Pegagan		Kayu Manis	
	S	E	S	E	S	E
Alkaloid	-	-	-	-	-	-
Tanin	-	-	+	-	+	+
Polifenol	+	+	+	+	+	+
Flavonoid	+	+	+	+	+	+
Kuinon	+	+	+	+	+	+
Saponin	-	-	+	-	+	-
Steroid dan Triterpenoid	+	+	+	+	+	-
Monoterpenoid dan Seskuiterpenoid	+	+	+	-	+	+

Keterangan : S=Sampel, E=Ekstrak

Tabel 3. Hasil pengukuran rendemen dan bobot jenis ekstrak etanol sampel uji.

Sampel	Rendemen ekstrak (%)	Bobot Jenis (g/mL)
Ekstrak etanol jahe merah	18	0,809
Ekstrak etanol pegagan	43,5	0,809
Ekstrak etanol kayu manis	52	0,817

Tabel 4. Nilai IC_{50} sampel uji

Sampel	IC_{50} ($\mu\text{g/mL}$)
Donepezil HCl	0,278
Jahe merah	>1000
Pegagan	818,011
Kayu manis	186,737
Jahe merah + pegagan (kombinasi A)	555,139
Jahe merah + kayu manis (kombinasi B)	293,166
Pegagan + kayu manis (kombinasi C)	349,792
Jahe merah + pegagan + kayu manis (kombinasi D)	643,917

Ekstrak etanol dari ketiga tanaman dan kombinasinya diuji aktivitas penghambatan enzim AChE menggunakan metode Ellman. Donepezil HCl digunakan sebagai pembanding

dalam pengujian aktivitas penghambatan enzim AChE. Tujuan digunakan pembanding adalah untuk validasi metode yang digunakan. Hasil IC_{50} dari pembanding dan sampel uji ditampilkan

pada Tabel 4.

Suatu bahan dinyatakan berpotensi sebagai inhibitor AChE jika nilai IC_{50} yang dihasilkan lebih kecil dari 1000 $\mu\text{g/mL}$ (Nuria et al., 2019). Ekstrak dinyatakan memiliki potensi yang tinggi sebagai penghambat AChE jika $IC_{50} < 20 \mu\text{g/mL}$, potensi sedang pada $20 < IC_{50} < 200 \mu\text{g/mL}$ dan potensi rendah pada $200 < IC_{50} < 1000 \mu\text{g/mL}$ (Dos Santos, Gomes, Pinto, Camara, & De Andrade Paes, 2018). Data hasil pengujian aktivitas penghambatan enzim AChE menunjukkan bahwa hanya ekstrak (Mukherjee, Kumar, & Houghton, 2007). Adanya perbedaan nilai aktivitas penghambatan bila dibandingkan dengan penelitian ini, hal tersebut bisa disebabkan oleh perbedaan pelarut yang digunakan dalam proses ekstraksi.

Jika diurutkan dari yang paling berpotensi sebagai penghambat enzim AChE berdasarkan nilai IC_{50} nya, kayu manis memiliki potensi yang paling besar kemudian disusul dengan kombinasi B, kombinasi C, kombinasi A, kombinasi D dan pegagan tunggal. Senyawa kimia yang memiliki aktivitas penghambatan enzim AChE adalah alkaloid, flavonoid, steroid, saponin, terpenoid, polifenol, tanin, esensial oil (Bui & Nguyen, 2017; Natarajan et al., 2013). Pada penelitian ini, senyawa yang diduga berperan dalam menghasilkan aktivitas sebagai inhibitor AChE adalah tanin, polifenol, flavonoid, steroid, terpenoid dan minyak atsiri. Data hasil penapisan fitokimia menunjukkan bahwa ketiga ekstrak mengandung flavonoid.

Sejumlah flavonoid telah diisolasi dari tumbuhan untuk dilihat potensi penghambatan AChE nya. Flavonoid

etanol jahe merah yang tidak memiliki aktivitas penghambatan enzim AChE karena memiliki nilai $IC_{50} > 1000 \mu\text{g/mL}$. Pada penelitian terdahulu ekstrak air rimpang jahe putih dan rimpang jahe merah menunjukkan kedua rimpang tersebut memiliki aktivitas penghambatan enzim AChE serta hasil kombinasi kedua jenis jahe tersebut menghasilkan efek sinergis (Obloh, Ademiluyi, & Akinyemi, 2012). Ekstrak hidro alkohol *Centella asiatica* juga sudah diteliti dapat menghambat 50% aktivitas AChE pada konsentrasi 100-150 $\mu\text{g/mL}$ yang diisolasi dari *Syzygium samarangense* yaitu senyawa 2',4'-dihidroksi-6'-metoksi-3',5'-dimetil-dihidroalkon menunjukkan aktivitas penghambatan sangat besar yaitu 98,5% pada konsentrasi 0,25 mM (Khan, Marya, Amin, Kamal, & Patel, 2018). Jenis flavonoid lain yang memiliki potensi sebagai penghambat enzim AChE adalah quersetin yang didapatkan dari *Agrimonia pilosa* dengan nilai IC_{50} sebesar 19,8 μM (Jung & Park, 2007). Ekstrak etanol kayu manis memiliki aktivitas yang paling baik jika dibandingkan dengan ekstrak tanaman lain karena memiliki nilai IC_{50} sebesar 186,737 $\mu\text{g/mL}$. Senyawa yang diduga berperan aktif dalam proses penghambatan enzim AChE pada kayu manis adalah tanin dan minyak atsiri yang dimiliki oleh kayu manis. Hal tersebut didukung dengan data penapisan fitokimia ekstrak yang diperoleh yang menunjukkan tanin positif pada ekstrak etanol kayu manis saja dan aroma khas kayu manis pada ekstrak yang dimiliki ekstrak etanol kayu manis. Beberapa minyak atsiri juga telah diteliti memiliki

aktivitas penghambatan AChE yaitu minyak atsiri dari *Cinnamomum zeylanicum*, *Aframomum melegueta* yaitu sebesar 45,88 dan 28,97 $\mu\text{g/mL}$ (Estevam Ribeiro et al., 2019; Owokotomo, Ekundayo, Abayomi, & Chukwuka, 2015).

Pada pengujian kombinasi tanaman hanya kombinasi A yang menunjukkan adanya efek sinergis. Efek sinergis dapat diartikan jika nilai kombinasi antara satu atau lebih komponen lebih baik dibandingkan nilai tunggalnya (Zhou et al., 2016). Hal tersebut dilihat dari nilai IC_{50} jahe merah yaitu $IC_{50} > 1000 \mu\text{g/mL}$, akan tetapi bila jahe merah dikombinasikan dengan pegagan maka aktivitasnya menjadi lebih baik dibandingkan dengan aktivitas dari jahe merah dan pegagan tunggal. Pada pengujian kombinasi lainnya tidak menghasilkan aktivitas yang lebih baik daripada aktivitas kayu manis tunggal. Hal tersebut bisa terjadi karena dalam kombinasi ekstrak mengandung banyak senyawa kimia sehingga aktivitas yang dihasilkan merupakan hasil dari interaksi dari senyawa-senyawa yang ada. Kemungkinan interaksi yang muncul dalam kombinasi sampel yang digunakan bersifat antagonis (saling meniadakan). Sifat antagonis dapat diartikan bila hasil yang muncul dari kombinasi menghasilkan nilai yang lebih rendah (Borgert, Borgert, & Findley, 2005). Meskipun demikian, kombinasi ekstrak yang dibuat masih memiliki potensi untuk dikembangkan lebih lanjut sebagai penghambat enzim AChE karena memiliki nilai $IC_{50} < 1000 \mu\text{g/mL}$

KESIMPULAN

Hasil penelitian menunjukkan nilai IC_{50} untuk ekstrak herba pegagan, dan kulit kayu manis berturut-turut sebesar 818,011 $\mu\text{g/mL}$ dan 186,737 $\mu\text{g/mL}$, sedangkan ekstrak jahe merah memiliki nilai $IC_{50} > 1000 \mu\text{g/mL}$. Nilai IC_{50} zat aktif donepezil adalah 0,277 $\mu\text{g/mL}$. Ekstrak etanol kulit kayu manis menunjukkan aktivitas penghambatan enzim AChE paling baik. Kombinasi ekstrak uji memberikan hasil yang lebih lemah bila dibandingkan dengan ekstrak kayu manis, diduga dari kombinasi sampel uji tersebut terdapat interaksi kimia yang menimbulkan efek antagonis. Berdasarkan hasil penelitian ini, ekstrak kayu manis berpotensi dikembangkan sebagai penghambat asetilkolinesterase dan memerlukan pengujian lebih lanjut secara *in vivo* pada hewan coba.

UCAPAN TERIMA KASIH

Peneliti mengucapkan terima kasih kepada PT. Indofood Sukses Makmur Tbk. atas pendanaan penelitian yang diberikan melalui program Indofood Riset Nugraha tahun 2019-2020.

DAFTAR PUSTAKA

- Balkis, A., Tran, K., Lee, Y. Z., & Ng, K., 2015. Screening Flavonoids for Inhibition of Acetylcholinesterase Identified Baicalein as the Most Potent Inhibitor. *Journal of Agricultural Science*, 7(9), 26–35.
- Borgert, C. J., Borgert, S. A., & Findley, K. C., 2005. Synergism, antagonism, or additivity of dietary supplements: Application of theory to case studies. *Thrombosis Research*, 117(1–2), 123–132.

- Bui, T. T., & Nguyen, T. H., 2017. Natural product for the treatment of Alzheimer's disease. *Journal of Basic and Clinical Physiology and Pharmacology*, 28(5), 413–423.
- Che, C. T., Wang, Z. J., Chow, M. S. S., & Lam, C. W. K. (2013). Herb-herb combination for therapeutic enhancement and advancement: Theory, practice and future perspectives. *Molecules*, 18(5), 5125–5141.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia, 2008. Farmakope Hebal Indonesia.
- Dos Santos, T. C., Gomes, T. M., Pinto, B. A. S., Camara, A. L., & De Andrade Paes, A. M., 2018. Naturally occurring acetylcholinesterase inhibitors and their potential use for Alzheimer's disease therapy. *Frontiers in Pharmacology*, 9(OCT), 1–14.
- Estevam Ribeiro, P. R., De Carvalho Neto, M. F., Chagas, E. A., Chagas, P. C., Takahashi, J. A., De Melo, A. C. G. R., De Melo Filho, A. A., 2019. Acetylcholinesterase inhibitory potential in cinnamon seed oil (*cinnamomum zeylanicum* nees) lauraceae from Roraima, Brazil. *Chemical Engineering Transactions*, 75(March), 361–366.
- Gunawan, S. G., Setiabudy, R., Nafrialdi, & Elysbeth., 2007. Farmakologi dan Terapi, Edisi. Jakarta: Departemen Farmakologi dan Terapeutik, FKUI.
- Gustri, L., 2019. Hubungan Asupan Zat Gizi dengan Kejadian Demensia. *Journal of Nutrition and Health*, 7(2), 39–42.
- Jung, M., & Park, M., 2007. Acetylcholinesterase inhibition by flavonoids from *Agrimonia pilosa*. *Molecules*, 12(9), 2130–2139.
- Khan, H., Marya, Amin, S., Kamal, M. A., & Patel, S., 2018. Flavonoids as acetylcholinesterase inhibitors: Current therapeutic standing and future prospects. *Biomedicine and Pharmacotherapy*, 101 (October 2017), 860–870.
- Liesener, A., Perchuc, A. M., Schöni, R., Schebb, N. H., Wilmer, M., & Karst, U., 2007. Screening of acetylcholinesterase inhibitors in snake venom by electrospray mass spectrometry. *Pure and Applied Chemistry*, 79(12), 2339–2349.
- Mukherjee, P. K., Kumar, V., & Houghton, P. J., 2007. Screening of Indian Medicinal Plants for Acetylcholinesterase Inhibitory Activity. *Phytother Res*, 21(12), 1142–1145.
- Natarajan, S., Shunmugiah, K. P., & Kasi, P. D., 2013. Plants traditionally used in age-related brain disorders (dementia): An ethanopharmacological survey. *Pharmaceutical Biology*, 51(4), 492–523.
- Nuria, M. C., Sukandar, E. Y., Suganda, A. G., & Insanu, M., 2019. Aktivitas Inhibisi Asetilkolinesterase Empat Jenis Sayuran Secara in Vitro. *JIFFK : Jurnal Ilmu Farmasi Dan Farmasi Klinik*, 16(01), 43.
- Oboh, G., Ademiluyi, A., & Akinyemi, A., 2012. Inhibition of Acetylcholinesterase Activities and Some Pro-Oxidant Induced Lipid

- Peroxidation in Rat Brain by Two Varieties of Ginger (*Zingiber officinale*). *National Center of Biologcal Information*.
- Owokotomo, I. A., Ekundayo, O., Abayomi, T. G., & Chukwuka, A. V., 2015. In-vitro anti-cholinesterase activity of essential oil from four tropical medicinal plants. *Toxicology Reports*, 2, 850–857.
- Sharma, K., 2019. *Cholinesterase inhibitors as Alzheimer's therapeutics (Review)*. 1479–1487.
- WHO. 2012. *Dementia, a public health priority*.
- Wiesner, J., Kříz, Z., Kuca, K., Jun, D., & Koca, J., 2007. Acetylcholinesterases - The structural similarities and differences. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, 22(4), 417–424.
- Zhou, X., Seto, S. W., Chang, D., Kiat, H., Razmovski-Naumovski, V., Chan, K., & Bensoussan, A., 2016. Synergistic effects of Chinese herbal medicine: A comprehensive review of methodology and current research. *Frontiers in Pharmacology*, 7, 1–16