

SKRIPSI

AKTIVITAS EKSTRAK ETANOL 96% DAUN *Senna spectabilis* L. TERHADAP PENINGKATAN FUNGSI KOGNITIF PADA MENCIT MODEL PENYAKIT ALZHEIMER DENGAN METODE *MORRIS WATER MAZE*



ALISA SARI NASTITI

**FAKULTAS FARMASI UNIVERSITAS AIRLANGGA
DEPARTEMEN ILMU KEFARMASIAN
SURABAYA
2022**

SKRIPSI

AKTIVITAS EKSTRAK ETANOL 96% DAUN *Senna spectabilis* L. TERHADAP PENINGKATAN FUNGSI KOGNITIF PADA MENCIT MODEL PENYAKIT ALZHEIMER DENGAN METODE *MORRIS WATER MAZE*



ALISA SARI NASTITI

**FAKULTAS FARMASI UNIVERSITAS AIRLANGGA
DEPARTEMEN ILMU KEFARMASIAN
SURABAYA
2022**

Lembar Pengesahan

**Aktivitas Ekstrak Etanol 96% Daun *Senna spectabilis* L.
terhadap Peningkatan Fungsi Kognitif pada Mencit Model
Penyakit Alzheimer dengan Metode *Morris Water Maze***

SKRIPSI

**Dibuat untuk memenuhi syarat mencapai gelar Sarjana Farmasi pada
Fakultas Farmasi Universitas Airlangga**

2022

Oleh:

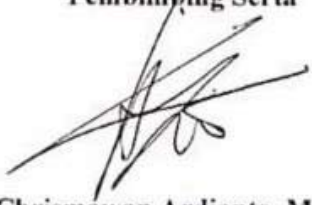
**Alisa Sari Nastiti
NIM : 051811133132**

**Skripsi ini telah disetujui pada
tanggal 15 Agustus 2022 oleh:**

Pembimbing Utama


apt. Suciati, S.Si., M.Phil., PhD.
NIP. 197911042005012001

Pembimbing Serta


apt. Chrismawan Ardianto, M.Sc., PhD.
NIP. 198402292008011003

SURAT PERNYATAAN

Yang bertanda tangan di bawah ini,

Nama : Alisa Sari Nastiti

NIM : 051811133132

adalah mahasiswa Fakultas Farmasi, Universitas Airlangga, menyatakan dengan sesungguhnya bahwa Naskah Tugas Akhir/Skripsi yang saya tulis dengan judul:

Aktivitas Ekstrak Etanol 96% Daun *Senna spectabilis* L. terhadap Peningkatan Fungsi Kognitif pada Mencit Model Penyakit Alzheimer dengan Metode *Morris Water Maze*

adalah benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri. Apabila di kemudian hari diketahui bahwa isi Naskah Skripsi ini merupakan hasil plagiasi, maka saya bersedia menerima sanksi berupa pembatalan kelulusan dan atau pencabutan gelar yang saya peroleh.

Demikian surat pernyataan ini saya buat untuk dapat dipergunakan sebagaimana mestinya.

Surabaya, 28 Juli 2022

Yang membuat pernyataan,



Alisa Sari Nastiti

NIM. 051811133132

SURAT PERNYATAAN

Yang bertanda tangan di bawah ini,

Nama : Alisa Sari Nastiti

NIM : 051811133132

menyatakan bahwa demi kepentingan perkembangan ilmu pengetahuan, saya menyetujui abstrak Skripsi yang saya tulis dengan judul:

Aktivitas Ekstrak Etanol 96% Daun *Senna spectabilis* L. terhadap Peningkatan Fungsi Kognitif pada Mencit Model Penyakit Alzheimer dengan Metode *Morris Water Maze*

untuk dipublikasikan atau ditampilkan di internet atau media lain yaitu Digital Library Perpustakaan Universitas Airlangga untuk kepentingan akademik, sebatas sesuai dengan Undang-Undang Hak Cipta.

Demikian surat pernyataan ini saya buat untuk dapat dipergunakan sebagaimana mestinya.

Surabaya, 28 Juli 2022

Yang membuat pernyataan,



Alisa Sari Nastiti

NIM. 051811133132

KATA PENGANTAR

Dengan mengucap puji syukur kehadirat Allah SWT yang senantiasa telah memberikan rahmat, taufiq, dan hidayahNya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul “**Aktivitas Ekstrak Etanol 96% Daun *Senna spectabilis* L. terhadap Peningkatan Fungsi Kognitif pada Mencit Model Penyakit Alzheimer dengan Metode *Morris Water Maze***” sebagai salah satu syarat untuk mencapai gelar Sarjana Farmasi pada Fakultas Farmasi Universitas Airlangga.

Penulis menyadari bahwa skripsi ini dapat terselesaikan atas bantuan, dukungan, bimbingan, dan nasehat dari banyak pihak. Oleh karena itu dengan segala kerendahan hati, penulis ingin mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. apt. Suciati, S.Si., M.Phil., Ph.D., selaku dosen pembimbing utama dan apt. Chrismawan Ardianto, S.Farm., M.Sc., Ph.D., selaku dosen pembimbing serta yang bersedia meluangkan waktu, mencurahkan tenaga dan pikiran, serta dengan penuh kesabaran memberikan pengarahan dan dukungan selama proses penelitian dan penyusunan skripsi ini.
2. Prof. Dr. Mohammad Nasih, SE., MT., Ak, selaku Rektor Universitas Airlangga yang telah memberikan kesempatan penulis untuk menempuh pendidikan program Sarjana.
3. Prof. Junaidi Khotib, S.Si., M.Kes., Ph.D. selaku Dekan Fakultas Farmasi Universitas Airlangga yang telah memberikan kesempatan dan segala fasilitas yang disediakan selama penulis menempuh pendidikan program Sarjana.
4. Prof. Dr. apt. Juni Ekowati, M.Si., selaku ketua Departemen Ilmu Kefarmasian yang telah memberikan kesempatan dan segala fasilitas yang disediakan selama penulis menempuh pendidikan program Sarjana.
5. Prof. Dr. apt. Mangestuti Agil, MS., dan apt. Tutik Sri Wahyuni, S.Si., M.Si., selaku dosen penguji yang telah bersedia memberikan kritik dan saran demi perbaikan skripsi ini.
6. Dr. apt. Wiwied Ekasari, M.Si., selaku dosen wali yang telah memberikan motivasi, bimbingan, dan nasihat selama penulis menempuh pendidikan program Sarjana di Fakultas Farmasi Universitas Airlangga.

7. Seluruh staf pengajar yang telah bersedia meluangkan waktu, tenaga dan pikiran untuk mendidik, membimbing, serta berbagi ilmu dan pengetahuan kepada penulis selama perkuliahan di Fakultas Farmasi Universitas Airlangga.
8. Kedua orang tua tercinta, Ayah Sarwo Utomo dan Ibu Titin Tri Kohinur, serta Mas Tisar, Mas Tori, Mbak Fitna, dan keponakan tersayang Kiera atas segala doa yang dipanjatkan, dukungan, dan perhatian yang selalu dicurahkan selama ini.
9. Sahabat-sahabat terbaik penulis Tea, Nadya, Fara, Amara, Ria, dan Nita yang telah hadir menjadi bagian perjalanan kehidupan baik suka maupun duka dan menjadi tempat berkeluh kesah untuk berbagi cerita.
10. Teman-teman seperjuangan skripsi topik Alzheimer (Silvi Arlily dan Tiara Nurul) yang tiada henti untuk saling memberikan dukungan dan telah berjuang bersama selama proses penelitian dan penyusunan skripsi hingga akhirnya tidak menyangka sampai di titik ini.
11. Teman-teman terdekat Alfi, Cesi, Vinka, dan Manis atas segala dukungan dan motivasi yang diberikan, serta senantiasa telah menjadi tempat berbagi cerita selama masa perkuliahan.
12. Mas Budi, Mbak Wachi, Cesi, Lailisa, Rozi, dan adik-adik tingkat yang telah membantu selama proses penelitian.
13. Teman-teman angkatan 2018 Fakultas Farmasi Universitas Airlangga terutama kelas D yang telah berbagi suka dan duka selama menempuh pendidikan.
14. Seluruh pihak yang telah membantu dalam menyelesaikan skripsi ini yang tidak bisa disebutkan satu persatu.

Semoga Allah SWT memberikan balasan yang berlipat ganda atas kebaikan yang telah diberikan. Penulis menyadari bahwa masih banyak kekurangan dari penelitian ini, maka dari itu setiap kritik ataupun saran yang bersifat membangun akan diterima dengan senang hati Penulis berharap semoga skripsi ini dapat memberikan manfaat bagi ilmu pengetahuan khususnya di bidang kefarmasian.

Penulis

RINGKASAN

Aktivitas Ekstrak Etanol 96% Daun *Senna spectabilis* L. terhadap Peningkatan Fungsi Kognitif pada Mencit Model Penyakit Alzheimer dengan Metode *Morris Water Maze*

Alisa Sari Nastiti

Penyakit Alzheimer didefinisikan sebagai penyakit dementia bertahap progresif yang mempengaruhi fungsi kognitif, perubahan perilaku, dan keadaan fungsional (DiPiro *et al.*, 2020). Fungsi kognitif mencakup berbagai aspek seperti persepsi, memori, pembelajaran, perhatian, pengambilan keputusan, dan kemampuan bahasa (Kiely, 2014). Hilangnya fungsi kognitif pada penderita Alzheimer sangat berkorelasi dengan pengurangan neurotransmisi kolinergik di otak, sehingga untuk menyeimbangkan input kolinergik secara teoritis harus meningkatkan memori dan kognisi (Craig *et al.*, 2011). Pada kondisi Alzheimer, produksi dan pelepasan asetilkolin (ACh) berkurang akibat dari *plaque* peptida *beta-amyloid* yang juga berpengaruh dalam mencegah transportasi aksonalnya melalui penghambatan transporter ACh vesikular dan mengganggu degradasinya (Nyakas *et al.*, 2011).

Semakin meningkatnya populasi usia lanjut membuat demensia Alzheimer mendapatkan perhatian dunia karena hingga saat ini belum ditemukan pengobatan yang efektif untuk menyembuhkan penyakit ini. Hingga saat ini tujuan utama pengobatan penyakit Alzheimer adalah untuk mengobati gejala kerusakan kognitif dan mempertahankan fungsi pasien selama mungkin (Alzheimer's Indonesia, 2019; Apostolova, 2016). Terapi pengganti kolinergik yang saat ini tersedia untuk pengobatan Alzheimer yaitu menggunakan asetilkolinesterase (AChE) inhibitor (Kihara & Shimohama, 2004). Penggunaan AChE inhibitor bertindak untuk meningkatkan fungsi kolinergik dengan memperpanjang aksi ACh yang dilepaskan secara endogen. Peningkatan ACh dapat mendorong perbaikan fungsi kognitif. Hal ini terjadi karena ACh terlibat dalam proses pembelajaran dan memori (Chen *et al.*, 2008; Martorana *et al.*, 2010).

Dari berbagai pengembangan obat Alzheimer yang berpotensi terhadap aktivitas penghambatan AChE adalah senyawa golongan alkaloid (Ng *et al.*, 2015). *Senna spectabilis* diketahui mempunyai metabolit sekunder utama yaitu alkaloid piperidin yang terdapat paling banyak pada daun (Selegato *et al.*, 2017). Pada penelitian yang dilakukan oleh Suciati *et al.* (2020), ekstrak etanol daun *S. spectabilis* diketahui memiliki aktivitas sebagai penghambat enzim AChE. Hal tersebut didukung dengan penelitian yang dilakukan oleh Viegas *et al.* (2005) dan Castro *et al.* (2008), menunjukkan bahwa turunan semisintetik dari (-)-*spectaline* yang diisolasi dari *S. spectabilis* diketahui dapat menghambat kolinesterase pada otak tikus. Permasalahan terkait efek pemberian ekstrak etanol 96% daun *S. spectabilis* terhadap fungsi kognitif pada mencit model penyakit Alzheimer menimbulkan suatu pertanyaan yang saat ini belum ada penelitian terkait. Maka dari itu, penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efek ekstrak etanol 96% daun *S. spectabilis* dalam meningkatkan fungsi kognitif pada mencit yang diinduksi scopolamin dengan metode *Morris Water Maze* (MWM).

Penelitian ini dimulai dari pembuatan ekstrak daun *S. spectabilis* dengan pelarut etanol 96%. Proses ekstraksi dilakukan dengan metode maserasi dengan persentase rendemen yang dihasilkan sebesar 8,23%. Pada penelitian ini digunakan hewan coba mencit yang terbagi dalam 6 kelompok, yaitu kontrol normal dan kontrol negatif (CMC Na 0,5%), kontrol positif (galantamin 4 mg/kg BB), serta kelompok ekstrak dalam berbagai dosis (100, 200, dan 500 mg/kg BB). Pemberian bahan uji baik CMC Na, galantamin maupun ekstrak dilakukan satu kali sehari secara per oral 60 menit sebelum pengujian selama 7 hari. Mencit diinduksi dengan scopolamin sebagai model penyakit Alzheimer yang diberikan secara intraperitoneal 30 menit sebelum pengujian pada hari ke-7. Pengukuran fungsi kognitif menggunakan metode MWM dilakukan pada hari ke-5 hingga hari ke-9. Fungsi kognitif yang diukur yaitu terkait kemampuan belajar dan memori spasial yang digambarkan dalam parameter *escape latency*, semakin rendah nilainya maka semakin baik pula fungsi kognitifnya.

Berdasarkan hasil penelitian yang diperoleh, kelompok kontrol normal tidak menunjukkan perbaikan fungsi kognitif seiring hari, sehingga dapat diartikan bahwa hewan yang sehat tidak representatif terhadap kondisi normal yang berarti hewan coba tersebut tidak menggambarkan proses belajar selama pengujian. Pada kelompok kontrol negatif tidak terjadi penurunan fungsi kognitif, sehingga diduga metode induksi yang digunakan belum mampu membentuk *disease* yang menggambarkan kondisi Alzheimer. Sementara itu, kelompok dengan pemberian ekstrak dosis 100 dan 200 mg/kg BB selama 7 hari belum mampu memberikan efek proteksi terhadap paparan scopolamin termasuk juga pada galantamin. Berbeda halnya pada kelompok dengan pemberian ekstrak dosis 500 mg/kg BB yang menunjukkan perbaikan fungsi kognitif dibandingkan dengan kontrol negatif pada hari ke-8, meskipun scopolamin tidak representatif dalam menunjukkan model penyakit Alzheimer.

Dari penelitian ini dapat disimpulkan bahwa pemberian ekstrak etanol 96% daun *S. spectabilis* dosis 500 mg/kg BB selama 7 hari dapat meningkatkan kemampuan belajar dan memori spasial secara independen yang dievaluasi dengan metode MWM. Berdasarkan hasil tersebut, maka untuk penelitian berikutnya yang menggunakan metode MWM dapat dilakukan pengukuran selain *escape latency* yaitu dengan parameter lain seperti panjang lintasan, kecepatan berenang, dan persentase waktu yang dihabiskan di kuadran target untuk menjamin kolerasi hasil penelitian. Selain itu, disarankan untuk melakukan peningkatan dosis dan lama pemberian scopolamin, begitu juga dengan dosis galantamin untuk mendapatkan hasil penelitian yang lebih representatif. Desain penelitian yang dibuat selanjutnya dapat dilakukan dengan memperpanjang *pretreatment* pemberian bahan uji agar mampu memberikan efek proteksi.

ABSTRACT

The Activity of 96% Ethanolic Extract of *Senna spectabilis* L. Leaves on the Improvement of Cognitive Function in Alzheimer's Disease-Model Mice using Morris Water Maze Method

Alisa Sari Nastiti

Alzheimer's disease (AD) is progressive dementia that affects cognitive function. Inhibition of acetylcholinesterase (AChE) might be a useful therapeutic target for AD. The ethanolic extract of *Senna spectabilis* leaves is known to have activity as AChE inhibitor. This study aim to determine the effect of 96% ethanolic extract of *S. spectabilis* leaves on improving cognitive function in scopolamine-induced mice as a model of AD using the Morris Water Maze (MWM) method. In this study, mice were divided into 6 groups. The normal control and negative control were given CMC Na 0,5%, the positive control was given galantamine 4 mg/kg BW, while the extract groups were given 100, 200, and 500 mg/kg BW of extract administered orally 60 minutes before each trial for 7 days. The animal model of AD was induced with scopolamine administered intraperitoneally 30 minutes before trial on day 7. Measurement of cognitive function using MWM was carried out on day 5 to day 9. The results showed that administration of 96% ethanolic extract of *S. spectabilis* leaves at a dose of 500 mg/kg BW for 7 days independently increases learning ability and spatial memory in mice evaluated by MWM. For further research with the MWM method, other parameters such as path length can be added to ensure the correlation of results. In addition, it is suggested to improve the dose of scopolamine and galantamine to obtain more representative results, while the administration of drugs and extracts should be extended to be able to provide a protective effect.

Keywords: *Senna spectabilis*, Alzheimer's disease, cognitive function, Morris Water Maze

DAFTAR ISI

	Halaman
Lembar Pengesahan	i
KATA PENGANTAR	v
RINGKASAN	vii
ABSTRACT.....	ix
DAFTAR ISI.....	x
DAFTAR TABEL.....	xiii
DAFTAR GAMBAR.....	xiv
DAFTAR LAMPIRAN.....	xv
DAFTAR SINGKATAN	xvi
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang Masalah.....	1
1.2 Rumusan Masalah	4
1.3 Tujuan Penelitian.....	4
1.4 Manfaat Penelitian.....	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	6
2.1 Tinjauan Tentang <i>Senna spectabilis</i> L.	6
2.1.1 Klasifikasi Tanaman	6
2.1.2 Deskripsi	6
2.1.3 Persebaran.....	7
2.1.4 Kandungan Senyawa dan Bioaktivitas	7
2.2 Tinjauan Tentang Penyakit Alzheimer.....	14
2.2.1 Penyakit Alzheimer.....	14
2.2.2 Klasifikasi Penyakit Alzheimer	15
2.2.3 Patofisiologi Penyakit Alzheimer	15
2.2.4 Fungsi Kognitif.....	17

2.2.5	Asetilkolin.....	17
2.2.6	Asetilkolinesterase	18
2.2.7	Mekanisme Asetilkolinesterase Inhibitor	18
2.2.8	Pengobatan Penyakit Alzheimer	19
2.3	Tinjauan Tentang Ekstraksi.....	21
2.4	Tinjauan Tentang Hewan Coba	21
2.4.1	Taksonomi Mencit	21
2.4.2	Cara Memegang (<i>handling</i>) Mencit.....	22
2.4.3	Pemberian Obat secara Oral	23
2.4.4	Pemberian Obat secara Intraperitoneal	23
2.4.5	Induksi Scopolamin	24
2.5	Tinjauan Tentang <i>Morris Water Maze</i>	25
2.5.1	<i>Visible Platform Trial</i>	25
2.5.2	<i>Hidden Platform Trial</i>	26
2.5.3	<i>Probe Trial</i>	26
BAB III KERANGKA KONSEPTUAL.....		27
3.1	Alur Kerangka Konseptual.....	27
3.2	Uraian Kerangka Konseptual	28
3.3	Hipotesis.....	29
BAB IV METODE PENELITIAN		30
4.1	Jenis Penelitian	30
4.2	Variabel Penelitian	30
4.3	Definisi Operasional.....	30
4.4	Rincian Sampel	30
4.5	Lokasi dan Waktu Penelitian.....	31
4.6	Bahan dan Alat Penelitian	31
4.6.1	Bahan Ekstraksi	31

4.6.2	Bahan Uji Aktivitas (<i>in vivo</i>)	31
4.6.3	Alat Ekstraksi.....	31
4.6.4	Alat Uji Aktivitas (<i>in vivo</i>)	31
4.7	Kerangka Operasional	32
4.8	Subjek Penelitian.....	33
4.9	Prosedur Penelitian.....	33
4.9.1	Pembuatan Simplisia Daun <i>Senna spectabilis</i>	33
4.9.2	Pembuatan Ekstrak Etanol 96% Daun <i>Senna spectabilis</i>	33
4.9.3	Pengelompokan Hewan Coba.....	35
4.9.4	Penyiapan Bahan Uji	35
4.9.5	Protokol Uji <i>Morris Water Maze</i>	41
4.10	Analisis Data	44
BAB V HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN		46
5.1	Hasil Penelitian	46
5.1.1	Hasil Ekstraksi Daun <i>Senna spectabilis</i> L.	46
5.1.2	Pengaruh Pemberian Ekstrak Etanol 96% Daun <i>Senna spectabilis</i> terhadap Fungsi Kognitif Mencit yang Diinduksi Scopolamin dengan Metode <i>Morris Water Maze</i>	46
5.1.3	Hasil Analisis Data	49
5.2	Pembahasan.....	49
BAB VI KESIMPULAN DAN SARAN		56
6.1	Kesimpulan.....	56
6.2	Saran.....	56
DAFTAR PUSTAKA		57
LAMPIRAN.....		63

DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
II.1 Senyawa beserta bioaktivitas dari <i>S. spectabilis</i>	8
IV.1 Pengelompokan hewan coba	35
IV.2 Perhitungan bahan uji	40
IV.3 Rancangan tabel analisis data	45
V.1 Hasil ekstraksi daun <i>S. spectabilis</i> dengan pelarut etanol 96%	46
V.2 Nilai rata-rata <i>escape latency</i> mencit yang diinduksi scopolamin sebagai model penyakit Alzheimer	47
V.3 Hasil uji normalitas dengan <i>Shapiro-Wilk test</i>	49
V.4 Hasil uji homogenitas dengan <i>Levene test</i>	49
V.5 Hasil uji parametrik dengan <i>Two Way ANOVA</i>	49

DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
2.1 A. Tanaman <i>Senna spectabilis</i> , B. Bagian bunga (FL), buah (F), dan daun (L) <i>Senna spectabilis</i>	6
2.2 Perbandingan otak normal dengan otak penderita Alzheimer	14
2.3 Skema representasi APP dan akumulasi A β	16
2.4 Mekanisme asetilkolinesterase inhibitor	19
2.5 Struktur kimia donepezil	20
2.6 Struktur kimia rivastigmin	20
2.7 Struktur kimia galantamin	20
2.8 Mencit (<i>Mus musculus</i>)	22
2.9 Cara memegang mencit	22
2.10 Pemberian obat secara oral	23
2.11 Pemberian obat secara intraperitoneal	24
2.12 Struktur kimia scopolamin	24
2.13 A. Hewan coba berenang mencari platform, B. Hewan coba mencapai platform	25
3.1 Skema kerangka konseptual penelitian	27
4.1 Kerangka operasional penelitian	32
4.2 Skema prosedur pembuatan ekstrak	34
4.3 Rancangan waktu pemberian bahan uji	41
4.4 Instrumen <i>Morris Water Maze</i>	42
5.1 Pengaruh pemberian ekstrak etanol 96% daun <i>S. spectabilis</i> terhadap fungsi kognitif mencit yang diinduksi scopolamin pada uji <i>Morris Water Maze</i> .	48

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran		Halaman
1	Tabel hasil perhitungan rata-rata <i>escape latency</i> menggunakan apparatus <i>Morris Water Maze</i>	64
2	Tabel hasil analisis data	65
3	Surat Identifikasi Tanaman <i>Senna spectabilis</i> L.	67
4	Keterangan Kelaikan Etik	68

DAFTAR SINGKATAN

A β	= <i>Beta-amyloid</i>
ACh	= Asetilkolin
AChE	= Asetilkolinesterase
AChEI	= Asetilkolinesterase Inhibitor
AD	= Alzheimer Disease
ANOVA	= <i>Analysis of Variance</i>
APOE	= Apolipoprotein E
APP	= <i>Amyloid Precursor Protein</i>
ChAT	= Kolin asetiltransferase
CMC Na	= <i>Carboxy Methyle Cellulose Sodium</i>
FDA	= <i>Food and Drug Association</i>
i.p	= Intraperitoneal
KgBB	= Kilogram Berat Badan
MMSE	= <i>Mini-Mental State Examination</i>
MWM	= <i>Morris Water Maze</i>
NFT	= <i>Neurofibrillary tangles</i>
NMDA	= <i>N-methyl-D-aspartate</i>
<i>p.a.</i>	= <i>pro analysis</i>
p.o	= per oral
Pusvetma	= Pusat Veteriner Farma
<i>S. spectabilis</i>	= <i>Senna spectabilis</i>
VACHT	= Transporter asetilkolin vesikular