

SKIRPSI

**EFEK EKSTRAK DAUN ZAITUN (*Olea europaea*) TERHADAP MEMORI
DAN KADAR MDA (MALONDIALDEHID) JARINGAN OTAK PADA TIKUS
PUTIH (*Rattus norvegicus*) YANG DIINDUKSI ALUMINIUM KLORIDA**



Penulis

Muhammad Nuh Ihsan

NIM: 011911133022

PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS AIRLANGGA

2022

SKIRPSI

**EFEK EKSTRAK DAUN ZAITUN (*Olea europaea*) TERHADAP MEMORI
DAN KADAR MDA (MALONDIALDEHID) JARINGAN OTAK PADA TIKUS
PUTIH (*Rattus norvegicus*) YANG DIINDUKSI ALUMINIUM KLORIDA**



Penulis

Muhammad Nuh Ihsan

NIM: 011911133022

PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS AIRLANGGA

2022

EFEK EKSTRAK DAUN ZAITUN (*Olea europaea*) TERHADAP MEMORI DAN
KADAR MDA (MALONDIALDEHID) JARINGAN OTAK PADA TIKUS PUTIH
(*Rattus norvegicus*) YANG DIINDUKSI ALUMINIUM KLORIDA

Skripsi

Untuk memenuhi persyaratan tahap sarjana Program Studi Kedokteran Fakultas
Kedokteran Universitas Airlangga

Penulis

Muhammad Nuh Ihsan

NIM. 011911133022

PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS AIRLANGGA

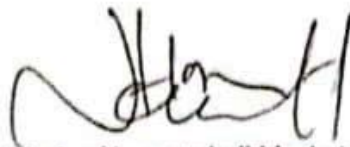
2022

LEMBAR PERSETUJUAN

Skripsi ini telah disetujui untuk diujikan

Tanggal 16 Desember 2022

Pembimbing I,



(Nurina Hasanatuludhhiyah dr., M.Si)

NIP. 198110062008012018

Pembimbing II,

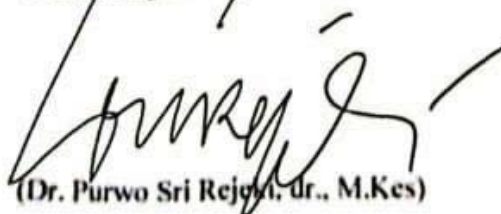


(Prof. Viskasari Pirtoko Kalanjati, dr., M.Kes, PA(K), Ph.D, Grad. Cert.AFA)

NIP. 197603262005012003

Mengetahui,

Ketua Program Studi Kedokteran



(Dr. Purwo Sri Rejeki, dr., M.Kes)

NIP. 197506122005012003

LEMBAR PENGESAHAN

EFEK EKSTRAK DAUN ZAITUN (*Olea europaea*) TERHADAP MEMORI DAN
KADAR MDA (MALONDIALDEHID) JARINGAN OTAK PADA TIKUS PUTIH
(*Rattus norvegicus*) YANG DIINDUKSI ALUMINIUM KLORIDA

Skripsi

Oleh :

Muhammad Nuh Ihsan

011911133022

Diajukan sebagai salah satu syarat untuk menyelesaikan Program Studi Kedokteran di
Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga Surabaya

Menyetujui,

Pembimbing I



Nurina Hasanatuludhhiyah dr., M.Si

NIP. 198110062008012018

Pembimbing II



Prof. Viskasari Pintoko Kalanjati dr.,

M.Kes, PA(K), Ph.D, Grad. Cert.AFA

NIP. 197603202005012003

LEMBAR PENGESAHAN PENGUJI

EFEK EKSTRAK DAUN ZAITUN (*Olea europaea*) TERHADAP MEMORI DAN
KADAR MDA (MALONDIALDEHID) JARINGAN OTAK PADA TIKUS PUTIH
(*Rattus norvegicus*) YANG DIINDUKSI ALUMINIUM KLORIDA

Skripsi

Oleh:

MUHAMMAD NUH IHSAN

011911133022

Disetujui dan diterima setelah diuji oleh Tim Penguji Program Studi Kedokteran
Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga Surabaya

Surabaya, 30 Desember 2022

Menyetujui,

Ketua Penguji



Dr. Arifa Mustika, dr., M.Si.

NIP. 197009151998022001

Pembimbing I



Nurina Hasanatuludhhiyah dr., M.Si

NIP. 198110062008012018

Pembimbing II



Prof. Viskasari Pntoko Kalanjati, dr.,

M.Kes, PA(K), Ph.D, Grad. Cert.AFA

NIP. 197603202005012003

LEMBAR PERNYATAAN ORISINALITAS

Yang bertanda tangan di bawah ini, saya:

Nama : Muhammad Nuh Ihsan
Tempat & Tanggal Lahir : Medan, 08 Oktober 2001
Prodi/ Fakultas : Kedokteran/ Kedokteran
Jenjang : Sarjana (S1)
NIM : 011911133022
E-mail/ No. Telepon : muhammad.nuh.ihsan-2019@fk.unair.ac.id/
089505956825

Judul Karya Akhir : EFEK EKSTRAK DAUN ZAITUN (*Olea europaea*)
TERHADAP MEMORI DAN KADAR MDA (MALONDIALDEHID) JARINGAN
OTAK PADA TIKUS PUTIH (*Rattus norvegicus*) YANG DIINDUKSI ALUMINIUM
KLORIDA

Dengan ini saya menyatakan bahwa karya tulis ilmiah yang saya buat benar-benar hasil karya saya sendiri dan bukan plagiarisme atau jiplakan karya orang lain, serta belum pernah dipublikasikan sebelumnya dalam segala bentuk jurnal di manapun. Apabila di kemudian hari tulisan karya saya tidak sesuai dengan pernyataan ini, maka secara otomatis naskah karya akhir saya dianggap gugur.

Demikian pernyataan ini dibuat dengan sebenar-benarnya.

Surabaya, 30 Desember 2022



Muhammad Nuh Ihsan

UCAPAN TERIMAKASIH

Puji syukur kehadiran Allah SWT karena atas limpahan rahmat dan karunia-Nya sehingga dapat terselesaikan skripsi dengan judul “EFEK EKSTRAK DAUN ZAITUN (*Olea europaea*) TERHADAP MEMORI DAN KADAR MDA (MALONDIALDEHID) JARINGAN OTAK PADA TIKUS PUTIH (*Rattus norvegicus*) YANG DIINDUKSI ALUMINIUM KLOORIDA”. Terwujudnya skripsi ini tidak lepas dari dukungan dan partisipasi beberapa pihak. Oleh karena itu, penulis mengucapkan terima kasih kepada:

1. Prof. Dr. Budi Santoso, dr., Sp.OG (K) selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga yang memberikan penulis kesempatan untuk bisa belajar dan melakukan penelitian di Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga.
2. Dr. Purwo Sri Rejeki, dr., M.Kes selaku Koordinator Program Studi yang telah memberikan dukungan, ijin, dan fasilitas untuk pengerjaan skripsi ini.
3. Dr. Pudji Lestari, dr., M.Kes selaku Penanggung Jawab Modul Penelitian yang telah membimbing dan memfasilitasi penelitian ini.
4. Nurina Hasanatuludhhiyah dr., M.Si selaku dosen pembimbing pertama dalam penelitian ini yang banyak mengeluarkan waktu, memberikan arahan, dan kesediaannya untuk membimbing penulis dalam mengerjakan skripsi ini.
5. Prof. Viskasari Pintoko Kalanjati, dr., M.Kes, PA(K), Ph.D, Grad. Cert.AFA selaku dosen pembimbing kedua sekaligus dokter penanggung jawab pasien yang memberikan arahan dalam menyusun konsep dan membimbing penulis dalam penelitian ini.
6. Dr. Arifa Mustika, dr., M.Si selaku dosen penguji yang sudah bersedia menguji hasil penelitian ini serta memberikan masukan dan saran yang membangun

7. Seluruh dosen Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga yang telah memberikan banyak pengalaman dan materi bagi penulis dalam mengerjakan skripsi ini.
8. Orang tua dan keluarga yang selalu memberikan motivasi dan semangat dalam menyelesaikan skripsi ini.
9. Seluruh teman-teman Angkatan 2019 COSTAE FK UNAIR yang memberikan semangat dan motivasi untuk penyelesaian skripsi ini.
10. Semua pihak yang tidak dapat disebutkan satu persatu yang telah membantu penulis dalam penelitian ini.

Penulis menyadari dalam penyusunan laporan akhir penelitian ini masih jauh dari kesempurnaan. Maka dari itu penulis juga mengharapkan kritik dan saran yang bersifat membangun untuk kemajuan wawasan ilmu pengetahuan di masa mendatang.

Surabaya, 13 Desember 2022

Muhammad Nuh Ihsan

RINGKASAN

Stres oksidatif adalah suatu kondisi yang dapat dipicu oleh berbagai hal termasuk Aluminium yang menyebabkan penurunan daya ingat dan dikaitkan dengan penyakit Alzheimer. Daun zaitun mengandung polifenol dalam jumlah yang tinggi dan beberapa penelitian menunjukkan daun zaitun memiliki potensi dalam melawan stres oksidatif di berbagai organ. Namun, belum ada yang meneliti terkait kemampuan ekstrak daun zaitun pada otak dalam mencegah penurunan memori. Oleh karena itu, Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh ekstrak daun zaitun (EDZ) terhadap memori spasial pada tikus Wistar jantan yang diinduksi $AlCl_3$. Sampel terdiri dari lima puluh satu ekor tikus dibagi menjadi 5 kelompok yaitu kelompok kontrol sehat, kelompok $AlCl_3$ yang diberi larutan $AlCl_3$ saja, kelompok EDZ 50, EDZ 100, dan EDZ 200 yang masing-masing kelompok diberi $AlCl_3$ dan ekstrak daun zaitun sebanyak 50, 100, dan 200 mg/kg BB. Pemberian ekstrak dan larutan aluminium diberikan secara peroral. Larutan aluminium klorida diberikan dalam dosis bertingkat yakni, 64 mg/kg selama 8 minggu pertama, kemudian 128 mg/kg selama 2 minggu berikutnya, dan 256 mg/kg pada 2 minggu terakhir. Penilaian memori di uji dengan Y-maze pada minggu ke 12 untuk menguji kerja dan memori referensi. Oksidasi stres di uji dengan pengukuran kadar MDA di jaringan otak. Pada penelitian ini, didapat hasil yang signifikan pada uji non-parametrik Kruskal-Wallis ($p < 0.05$). $AlCl_3$ menunjukkan hasil nilai terendah pada uji pergantian spontan, entri pertama, waktu yang dihabiskan pada *novel arm*, dan menunjukkan kadar MDA tertinggi jika dibandingkan dengan kelompok normal dan EDZ 100. Didapatkan perbedaan yang signifikan pada uji memori antara kelompok $AlCl_3$ dengan kelompok normal dan kelompok $AlCl_3$ dengan kelompok EDZ 100. Tidak ada perbedaan signifikan yang ditemukan antara $AlCl_3$ dan EDZ 50 dan antara kelompok EDZ 50 dan EDZ 100. Hampir semua tikus dalam kelompok EDZ 200 mati sebelum pengujian dan tersisa tikus sehingga kelompok tersebut dikeluarkan dari uji statistik. Penelitian ini menunjukkan daun zaitun menekan penurunan memori dan proses stres oksidatif yang diinduksi oleh $AlCl_3$.

ABSTRACT

Background: *Olive leaves contain high levels of polyphenols which have shown activity against oxidative stress in several studies and may potentially prevent Alzheimer's disease progressivity through its antioxidant capability.*

Objective: *This study was aimed to investigate effect of olive leaf ethanol extract (OLE) on spatial memory in AlCl₃-induced male Wistar rats.*

Methods: *Fifty-one rats were divided into 5 groups, i.e., healthy control given aquadest, AlCl₃ group pretreated with AlCl₃, OLE50, OLE100, and OLE200 groups given AlCl₃ and OLE 50 , 100, and 200 mg/kg B.W respectively. All treatments were given orally. Aluminum chloride solution was given in upgraded doses, 64 mg/kg for the first 8 weeks, then 128 mg/kg for 2 weeks, and 256 mg/kg within the last 2 weeks. Memory assessment utilizing Y-maze were performed. Stress oxidation are marked by testing MDA level in brain tissue.*

Results: *AlCl₃ showed the lowest results in the spontaneous alternation test, first entry, time spent on the novel arm, and highest MDA levels when compared to the normal and OLE 100 groups. No significant differences were found between AlCl₃ and OLE 50 and between OLE 50 and OLE 100 groups in term of memory assessment. However, significant differences were found in between OLE 100 and AlCl₃ groups in reference memory and spontaneous alternation ($p=0.019$, $p=0.028$, respectively). Almost all rats in OLE 200 group died before test except one rat. Therefore, OLE 200 was excluded in statistical test.*

Conclusion: *olive leaf suppresses memory declining and oxidative stress process induced by AlCl₃.*

Keywords: *Alzheimer; Malondialdehyde; Olive Leaf Extract; Oxidative Stress; Memory;*

DAFTAR ISI

Sampul depan.....	1
Sampul belakang.....	ii
Prasyarat gelar.....	iii
LEMBAR PERSETUJUAN	iv
LEMBAR PENGESAHAN PENGUJI	vi
LEMBAR PERNYATAAN ORISINALITAS	vii
UCAPAN TERIMA KASIH.....	viii
RINGKASAN	x
ABSTRACT.....	xi
DAFTAR ISI.....	xii
DAFTAR TABEL.....	xvi
DAFTAR GAMBAR	xvii
DAFTAR SINGKATAN	xviii
DAFTAR LAMPIRAN.....	xx
BAB 1 PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	4
1.3 Tujuan Penelitian.....	4
1.3.1 Tujuan Umum	4
1.3.2 Tujuan Khusus	4
1.4 Manfaat Penelitian.....	5
1.4.1 Manfaat Teoritis.....	5
1.4.2 Manfaat Praktis	5
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA	6

2.1 Tinjauan Tentang Zaitun (<i>Olea europaea</i>).....	6
2.1.1 Klasifikasi Zaitun (<i>Olea europaea</i>).....	6
2.1.2 Morfologi Zaitun (<i>Olea europaea</i>).....	6
2.1.3 Varietas Zaitun (<i>Olea europaea</i>).....	7
2.1.4 Kandungan Kimiawi dan Kegunaan Zaitun (<i>Olea europaea</i>).....	7
2.1.5 Penelitian Terkait Ekstrak Daun Zaitun	11
2.2 Tinjauan Tentang Aluminium	13
2.2.1 Manfaat Aluminium dan Kegunaannya.....	13
2.2.2 Efek Aluminium pada Tubuh Manusia dan Hewan Coba.....	13
2.2.3 Kasus Toksisitas Aluminium terhadap Gangguan Neurologis pada Manusia	16
2.3 Tinjauan Tentang Memori.....	17
2.3.1 Bagian Otak yang Berfungsi untuk Pembentukan Memori.....	17
2.3.2 Memori Secara Fisiologi dan Biokimia.....	18
2.3.3 Jenis-jenis Ingatan	21
2.3.4 Fase Terbentuknya Ingatan.....	22
2.3.5 Gangguan Memori pada Manusia.....	23
2.4 Tinjauan Tentang Malondialdehid	26
2.4.1 Karakteristik Malondialdehid	26
2.4.2 Malondialdehid pada Darah.....	26
2.4.3 Keterkaitan Malondialdehid dengan Jaringan Otak	27
2.4.4 Metode Pengukuran MDA.....	27
2.5 Tinjauan Metode Uji Memori pada Tikus.....	27
2.5.1 <i>Y Maze Test</i>	27
2.5.2 <i>Morris Water Maze Test</i>	28

BAB 3 KERANGKA KONSEPTUAL DAN HIPOTESIS PENELITIAN.....	30
3.1 Kerangka Konseptual	30
3.2 Hipotesis Penelitian.....	32
BAB 4 METODE PENELITIAN	33
4.1 Jenis Penelitian.....	33
4.2 Populasi, Besar Sampel, dan Teknik Pengambilan Sampel	33
4.2.1 Populasi	33
4.2.2 Sampel dan Besar Sampel	33
4.2.3 Teknik Pengambilan Sampel	33
4.3 Variabel Penelitian dan Definisi Operasional Variabel	33
4.3.1 Variabel Penelitian	33
4.3.2 Definisi Operasional Variabel	34
4.4 Bahan Penelitian.....	35
4.4.1 Ekstrak Daun Zaitun (<i>Olea europaea</i>)	35
4.4.2 Tikus	36
4.4.3 Aluminium Klorida.....	36
4.5 Instrumen Penelitian.....	36
4.5.1 Instrumen Ekstraksi (<i>Olea europaea</i>).....	36
4.5.2 Instrumen Perlakuan	36
4.5.3 Instrumen Uji Coba Memori.....	36
4.5.4 Instrumen Pengukuran Kadar MDA Jaringan Otak	36
4.6 Lokasi dan Waktu Penelitian.....	36
4.6.1 Lokasi Penelitian	36
4.6.2 Waktu Penelitian.....	37
4.7 Prosedur Penelitian.....	37

4.7.1 Tahap Pra Perlakuan	37
4.7.2 Tahap Perlakuan	38
4.7.3 Dekapitasi dan Persiapan Sampel Jaringan Otak	40
4.7.4 Pengukuran Kadar MDA dalam Jaringan Otak	41
4.8 Kerangka Operasional Penelitian	42
4.9 Cara Mengolah dan Analisis Data	43
4.10 Aspek Etik Penelitian	43
4.10.1 <i>Replacement</i>	43
4.10.2 <i>Reduction</i>	43
4.11.3 <i>Refinement</i>	43
BAB 5 HASIL PENELITIAN	45
BAB 6 PEMBAHASAN	50
6.1 Pengaruh AlCl ₃ Terhadap Memori Tikus	50
6.2 Pengaruh Pemberian Dosis Bertingkat Ekstrak Daun Zaitun pada Tikus yang Diinduksi dengan AlCl ₃	51
6.3 Keterbatasan Penelitian	53
BAB 7 PENUTUP	54
7.1 Kesimpulan	54
7.2 Saran	54
7.2.1 Saran Bagi Peneliti Berikutnya	54
7.2.2 Saran Bagi Masyarakat dan Tenaga Kesehatan	54
DAFTAR PUSTAKA	56
LAMPIRAN	67

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1 Kandungan Kimiawi dan Kegunaan Daun Zaitun	8
Tabel 2.2 Anatomi dan Fungsi dari Bagian Otak (Maren, 2017)	17
Tabel 4.1 Variabel Bebas dan Definisi Operasional	34
Tabel 4.2 Variabel Terikat dan Definisi Operasional	34
Tabel 4.3 Variabel Kontrol dan Definisi Operasional	35
Tabel 5.1 Hasil Analisis Deskriptif, Uji Parametrik (Shapiro-Wilk) dan Uji Non- Parametrik (Kruskal-Wallis) Test Memory Spontaneous Alternation.....	45
Tabel 5.2 Hasil Analisis Deskriptif, Uji Parametrik (Shapiro-Wilk) dan Uji Non- Parametrik (Kruskal-Wallis) Test Reference Memory Time Percentage at Novel Arm	45
Tabel 5.3 Hasil Analisis Deskriptif Test Reference Memory First Entry.....	46
Tabel 5.4 Hasil Analisis Deskriptif, Uji Parametrik (Shapiro-Wilk) dan Uji Non- Parametrik (Kruskal-Wallis) Kadar MDA.....	46

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Morfologi Pohon Zaitun Pohon Zaitun, Daun, dan Batang Zaitun.....	7
Gambar 2.2 Klasifikasi dari Memori Jangka Panjang Mamalia dan Fungsi Utama dari Amigdala sebagai Pembelajaran Emosional (Manns dan Squire, 2017)	18
Gambar 4.1 Posisi Label A B dan C pada Y-maze.....	40
Gambar 5.1 Grafik Rerata, Interval Kuartil, dan Kuantitas Secara Analisis Deskriptif dan Uji Post-Hoc Memori Kerja Spontan dan Reference Memory	47
Gambar 5.2 Grafik Rerata, Interval Kuartil, dan Kuantitas Secara Analisis Deskriptif dan Uji Post-Hoc Memori Kerja Spontan dan Reference Memory	49

DAFTAR SINGKATAN

ACh	: Asetilkolin
AChE	: Asetilkolinesterase
AD	: <i>Alzheimer Disease</i>
Al	: Aluminium
AlCl ₃	: Aluminium (III) klorida
ALT	: Alanin aminotransferase
AMPA	: <i>α-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid</i>
APP	: <i>Amyloid Plaques and Presenilins</i>
AST	: Aspartat aminotransferase
Aβ	: Amiloid beta
BMD	: <i>Bone mineral density</i>
cAMP	: <i>Cyclic adenosine monophosphate</i>
CAT	: <i>Catalase</i>
DC	: <i>Diene conjugate</i>
EDZ	: Ekstrak daun zaitun
EPSP	: <i>Excitatory postsynaptic potential</i>
GPx	: <i>Glutathione peroxidase</i>
HO-1	: <i>Heme oxygenase-1</i>
HT	: <i>Hydroxytyrosol</i>
MDA	: Malondialdehid
nAChR	: Nikotinik asetilkolin reseptor
NMDA	: <i>N-methyl-D-aspartate</i>
Nrf2	: <i>Nuclear factor erythroid 2</i>

OLE : *Olive Leaf Extract*

Hb : Hemoglobin

PCV : *Packed Cell Volume*

MCHC : *Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration*

MCV : *Mean Corpuscular Volume*

PS 1 : *Presenilin 1*

PS 2 : *Presenilin 2*

PSV2 : *Variant of Presenilins 2*

ROS : *Reactive Oxygen Species*

SOD : *Superoxide dismutase*

TBA : *Thiobarbituric acid*

TBARS : *Thiobarbituric acid reacting substances*

TBI : *Traumatic Brain Injury*

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1 : Sertifikat Etik Penelitian	67
Lampiran 2 : Dokumentasi Penelitian.....	68
Lampiran 3 : Uji Statistik Menggunakan SPSS	69