

**EFEK EKSTRAK ETANOL DAUN SIRSAK (*Annona muricata* L.)
TERHADAP MEMORI SPASIAL, KADAR MALONDIALDEHID DAN
JUMLAH SEL PIRAMIDAL HIPOKAMPUS AREA CA1 DAN CA2-CA3
YANG MENGALAMI KERUSAKAN PADA MENCIT MODEL
DEMENSIA**

TESIS

**Diajukan untuk memenuhi sebagian persyaratan
mencapai derajat Sarjana Strata 2**



**Oleh:
Hengky Dwi Cahyono
SBF 121710147**

**PROGRAM STUDI S2 ILMU FARMASI
FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS SETIA BUDI
SURAKARTA
2019**

PENGESAHAN TESIS

Berjudul:

**EFEK EKSTRAK ETANOL DAUN SIRSAK (*Annona muricata* L.)
TERHADAP MEMORI SPASIAL, KADAR MALONDIALDEHID DAN
JUMLAH SEL PIRAMIDAL HIPOKAMPUS AREA CA1 DAN CA2-CA3
YANG MENGALAMI KERUSAKAN PADA MENCIT MODEL
DEMENSIA**

Oleh:

Hengky Dwi Cahyono
SBF 121710147

Dipertahankan di hadapan Dewan Penguji Tesis
Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi
Pada tanggal : 20 April 2019

Mengetahui :

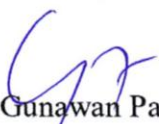
Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi

Dekan.

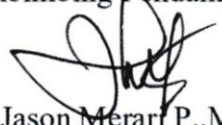


Prof. Dr. R.A. Oetari, SU., MM., M.Sc., Apt

Pembimbing Utama,


Dr. Gunawan Pamudji W, M.Si., Apt.

Pembimbing Pendamping,


Dr. Jason Merari P., MM., M.Si., Apt

Dewan penguji:

1. Dr. Ika Purwidyaningrum, M.Sc., Apt
2. Dr. Nunung Yuniarti, M.Si., Apt
3. Dr. Jason Merari P., M.Si., MM., Apt
4. Dr. Gunawan Pamudji W, M.Si., Apt.


1.


2.


3.


4.

PERNYATAAN

Saya menyatakan bahwa tesis ini hasil pekerjaan saya sendiri dan tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu Perguruan Tinggi dan sepanjang pengetahuan saya tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah ditulis atau diterbitkan oleh orang lain, kecuali yang secara tertulis diacu dalam naskah ini dan disebutkan dalam daftar pustaka.

Surakarta, April 2019



Hengky Dwi Cahyono

KATA PENGANTAR

Puji syukur saya panjatkan kehadirat ALLAH SWT, atas segala karunia dan limpahan rahmat-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan Tesis yang berjudul **“Efek Ekstrak Etanol Daun Sirsak (*Annona muricata* L.) Terhadap Memori Spasial, Kadar Malondialdehid Dan Jumlah Sel Piramidal Hipokampus Area CA1 Dan CA2-CA3 Yang Mengalami Kerusakan Pada Mencit Model Demensia”**. Penelitian ini merupakan salah satu syarat dalam menyelesaikan studi S-2 Ilmu Farmasi Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi Surakarta.

Terlaksananya penelitian sampai dengan penulisan tesis ini adalah berkat bantuan dari berbagai pihak, maka dalam kesempatan ini penulis mengucapkan terimakasih dan penghargaan setinggi-tingginya kepada:

1. Dr. Djoni Tarigan, MBA, selaku Rektor Universitas Setia Budi Surakarta.
2. Prof. Dr. R.A.Oetari, SU., MM., M.Sc., Apt, selaku Dekan Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi, Surakarta.
3. Dr. Gunawan Pamudji Widodo, M.Si., Apt selaku Dosen Pembimbing Utama yang telah memberikan pengarahan, saran, kritik, dorongan dan bimbingan mulai dari persiapan proposal sampai dengan penulisan tesis ini.
4. Dr. Jason Merari P., MM., M.Si., Apt selaku Dosen Pembimbing kedua yang telah memberikan arahan, nasehat, bimbingan dan motivasi yang mendorong penulis untuk terus maju dalam penyelesaian tesis ini.
5. Dr. Ika Purwidyaningrum, M.Sc., Apt dan Dr. Nunung Yuniarti, M.Si., Apt selaku Dosen penguji yang telah bersedia memberikan arahan, masukan, dan saran yang berarti pada tesis ini.
6. Segenap dosen karyawan dan staff Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi yang telah banyak membantu demi kelancaran dan sempurnanya tesis ini.

7. Segenap Staf Laboratorium Farmakologi Universitas Setia Budi Surakarta dan Staf Laboratorium Pusat Studi Pangan dan Gizi Universitas Gadjah Mada Yogyakarta.
8. Staf Perpustakaan Universitas Setia Budi.
9. Kedua orang tua saya, Bapak (Alm) dan Ibu serta kedua Bapak Ibu Mertua yang selalu memberi kekuatan, cinta, doa, dukungan, semangat, dan motivasi.
10. Istri tercinta, terima kasih atas segala pengertian, kesabaran, doa dan semangat yang tiada henti serta kakak-kakak dan seluruh keluarga atas doa dan semangatnya.
11. Rekan-rekan Program Studi S-2 Ilmu Farmasi Universitas Setia Budi
12. Semua pihak yang tidak bisa saya sebutkan satu per satu, yang telah membantu pelaksanaan hingga selesainya tesis ini

Penulis menyadari banyak kekurangan dan masih jauh dari sempurna, oleh karena itu penulis mengharap segala saran dan kritik yang bersifat membangun. Penulis berharap semoga apa yang telah penulis kemukakan akan berguna baik bagi penulis khususnya dan bagi pembaca umumnya.

Surakarta, Juli 2019

Penulis

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL	i
PENGESAHAN TESIS	ii
PERNYATAAN	iii
KATA PENGANTAR	iv
DAFTAR ISI	vii
DAFTAR GAMBAR	vii
DAFTAR TABEL	ix
DAFTAR LAMPIRAN	x
DAFTAR SINGKATAN KATA	xi
INTISARI	xii
ABSTRACT	xiii
 BAB I PENDAHULUAN	1
A. Latar Belakang	1
B. Perumusan Permasalahan	3
C. Tujuan Penelitian	4
D. Manfaat Penelitian	4
E. Keaslian Penelitian	4
 BAB II TINJAUAN PUSTAKA	6
A. Pendahuluan.....	6
B. Memori dan Fungsi Kognitif	6
C. Memori Kerja dan Hipokampus	8
D. Demensia	15
E. Stress Oksidatif	15
F. Radikal Bebas	16
G. Malondialdehid	17
H. Antioksidan	18
I. Plumbum Asetat	19
J. Kuersetin	21
K. Daun sirsat (<i>Anona muricata</i> L.)	22
L. Landasan Teori	23
M. Kerangka Konsep	26
N. Hipotesis	28
 BAB III METODE PENELITIAN	29
A. Rancangan Penelitian	29
B. Subyek dan Lokasi Penelitian.....	29
C. Populasi dan Sampel	29
D. Variabel Penelitian	30
1. Klasifikasi variabel penelitian	30

2. Definisi operasional variabel penelitian	30
E. Bahan, Alat dan Hewan Percobaan	31
F. Jalannya Penelitian.....	33
1. Pembuatan Suspensi Ekstrak Etanol Daun Sirsak	33
2. Pembuatan Larutan Plumbum Asetat	33
3. Penyiapan larutan pembanding kuersetin	33
4. Pengujian Memori Spasial dengan Uji Morris Water Maze	33
5. Pengujian Kadar Malondialdehid (MDA)	34
6. Perhitungan Jumlah Sel Piramidal CA1 dan CA2-CA3	35
G. Analisis Hasil.....	36
1. Analisis Data Memori Spasial.....	36
2. Analisis Data Kadar Malondialdehid (MDA) dan Perhitungan Jumlah Sel Pyramidal Hipokampus yang Mengalami Kerusakan di Area CA1 Dan CA2-CA3	36
H. Alur Penelitian	38
 BAB IV HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN	39
A. Identifikasi Ekstrak Etanol Daun Sirsak	39
B. Hasil Pengujian Memori Spasial dengan Uji <i>Morris Water Maze</i>	39
1. Tahap <i>Acquisition Trial</i>	39
2. Tahap <i>Probe Trial</i>	43
3. Tahap Kemampuan Sensori-Motorik	45
C. Uji Kadar Malondialdehid (MDA)	49
D. Perhitungan Jumlah Sel Pyramidal Hipokampus yang Mengalami Kerusakan di Area CA1 dan CA2- CA3	52
 BAB V KESIMPULAN DAN SARAN	59
A. Kesimpulan	59
B. Saran	59
 BAB VI RINGKASAN	60
 DAFTAR PUSTAKA	64
 LAMPIRAN	72

DAFTAR GAMBAR

Gambar		Halaman
Gambar 1.	Struktur Hipokampus	11
Gambar 2.	Kolam <i>Morriz Water Maze</i>	14
Gambar 3.	Hipokampus Manusia	15
Gambar 4.	Mekanisme terjadinya stress oksidatif akibat logam berat ...	20
Gambar 5.	Struktur Kuersetin	22
Gambar 6.	Daun Sirsat (<i>Annona muricata</i> L.)	23
Gambar 7.	Kerangka Teori Pegaruh Induksi Plumbum Asetat terhadap	26
Gambar 8.	Kerangka Konsep	27
Gambar 9.	Profil waktu latensi pada <i>aquasition trial</i> latihan (T0), pra perlakuan (T1) dan pasca perlakuan (T2)	41
Gambar 10.	Profil persentase daya penurunan waktu latensi pada <i>acquisition trial</i>	42
Gambar 11.	Profil waktu latensi pada <i>probe trial</i> latihan (T0), pra perlakuan (T1) dan pasca perlakuan (T2)	44
Gambar 12.	Profil persentase daya peningkatan waktu latensi pada <i>probe trial</i>	45
Gambar 13.	Profil waktu latensi pada uji sensoris motorik latihan (T0), pra perlakuan (T1) dan pasc aperlakuan (T2)	47
Gambar 14.	Profil persentase daya penurunan waktu latensi pada uji sensoris-motoris	47
Gambar 15.	Profil uji kadar MDA otak mencit	50
Gambar 16.	Gambaran mikroskopis hipokampus area CA1 dengan pewarnaan <i>hematoxillin-eosin</i> perbesaran 400x	55
Gambar 17.	Gambaran mikroskopis hipokampus area CA2-CA3 dengan pewarnaan <i>hematoxillin-eosin</i> perbesaran 400x	56
Gambar 18.	Profil persentase daya kerusakan sel pyramidal hipokampus di sel area CA1.....	57
Gambar 19.	Profil persentase daya kerusakan sel pyramidal hipokampus di sel area CA2-CA3	57

DAFTAR TABEL

Tabel		Halaman
Tabel 1.	Data tahap uji <i>acquisition trial</i> saat latihan (T0) dan pra perlakuan (T1)	40
Tabel 2.	Waktu latensi dan penurunan waktu latensi pada <i>acquisition trial</i>	40
Tabel 3.	Data tahap uji <i>Probe trial</i> saat latihan (T0) dan pra perlakuan (T1)	43
Tabel 4.	Waktu latensi dan peningkatan waktu latensi pada <i>probe trial</i>	43
Tabel 5.	Data tahap uji sensori- motoris saat latihan (T0) dan pra perlakuan (T1)	46
Tabel 6.	Waktu latensi dan Persentase Daya Penurunan waktu latensi pada Uji sensoris motoris	46
Tabel 7.	Persentase Daya Perbaikan Memori Spasial	48
Tabel 8.	Rata- rata kadar MDA otak mencit	50
Tabel 9.	Rata-rata jumlah sel pyramidal hipokampus yang mengalami kerusakan di area CA1 dan CA2-CA3	52

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran		Halaman
Lampiran 1.	Surat Keterangan Ekstrak Daun Sirsak	72
Lampiran 2.	Surat Keterangan <i>Ethical Clearance</i>	75
Lampiran 3.	Surat Keterangan Uji MDA	76
Lampiran 4.	Gambar Ekstrak Daun Sirsak	77
Lampiran 5.	Gambar Alat Uji Memori <i>Morris Water Maze</i>	78
Lampiran 6.	Penentuan Dosis Ekstrak Etanol Daun Sirsak	79
Lampiran 7.	Pemberian Sediaan Uji Ekstrak Etanol Daun Sirsak	82
Lampiran 8.	Pembuatan Larutan Kuersetin dan Plumbum Acetat ...	83
Lampiran 9.	Gambar Pengambilan Otak Pada Mencit	86
Lampiran 10.	Data Hasil Pengujian	87
Lampiran 11.	Hasil Signifikasi Data Uji Memori Spasial dan Gambaran Hispatologi Hipokampus	94
Lampiran 12.	Hasil Uji LSD – TUKEY	95

DAFTAR SINGKATAN KATA

ATPase	= <i>adenosin triphosphatase</i>
BB	= Berat Badan
CA1	= <i>Cornu Ammonis 1</i>
CMC-Na	= <i>Carboxy Methyl Celulose Natrii</i>
EEDS	= Ekstrak Etanol Daun Sirsak
DNA	= <i>deoxyribose nucleic acid</i>
g	= gram
kg	= kilogram
l	= liter
LSD	= <i>least significant difference</i>
MDA	= <i>malondialdehyde</i>
mg	= milligram
ml	= milliliter
nm	= nanometer
p	= taraf kepercayaan
rpm	= <i>revolutions per minute</i>
TBARs	= <i>thiobarbituric acid-reactive substance</i>

INTISARI

CAHYONO,H.D.,2019.,EFEK EKSTRAK ETANOL DAUN SIRSAK (*Annona muricata* L.) TERHADAP MEMORI SPASIAL, KADAR MALONDIALDEHID DAN JUMLAH SEL PIRAMIDAL HIPOKAMPUS AREA CA1 DAN CA2-CA3 YANG MENGALAMI KERUSAKAN PADA MENCIT MODEL DEMENSIA, TESIS, FAKULTAS FARMASI, UNIVERSITAS SETIA BUDI, SURAKARTA

Demensia merupakan gangguan otak bersifat kronik ditandai dengan penurunan fungsi memori. Penyebab utama demensia adalah kematian sel-sel saraf (neuron) di bagian otak terutama pada hipokampus yang diakibatkan radikal bebas. Daun sirsak (*Annona muricata* L.) mempunyai kandungan senyawa fenolik yang dianggap sebagai *phytochemical* utama bertanggungjawab atas aktivitas antioksidan. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui kemampuan ekstrak etanol daun sirsak (EEDS) dapat memperbaiki memori spasial, menurunkan kadar malondialdehid, dan menurunkan jumlah sel pyramidal CA1 dan CA2-CA3 yang mengalami kerusakan pada mencit yang diinduksi plumbum asetat.

Penelitian ini menggunakan 30 ekor mencit yang terbagi menjadi 6 kelompok, yang terdiri dari kelompok normal (CMC-Na 1%), kelompok control positif (kuersetin 50 mg/KgBB), kelompok kontrol negatif (plumbum asetat 50 mg/KgBB), dan kelompok IV, V dan VI diberi ekstrak etanol daun sirsak dengan dosis berturut-turut 100, 200, dan 400 mg/kgBB. Data uji memori spasial *Morris water maze*, data kadar malondialdehid dan perhitungan jumlah sel piramidal area CA1 dan CA2-CA3 yang mengalami kerusakan dianalisis secara statistic dengan ANOVA satu jalan dilanjutkan uji *Post Hoc* LSD dengan taraf kepercayaan 95 %. Mencit dilatih selama 7 hari, kemudian pada hari ketujuh diberikan induksi plumbum asetat 50 mg/ kg secara I,p dan diberikan sediaan uji secara bersamaan.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa efek ekstrak etanol daun sirsak terhadap uji memori spasial mencit, uji kadar malondialdehid dan perhitungan jumlah sel piramidal area CA1 dan CA2-CA3 terdapat perbedaan bermakna antara kelompok control negative dan kelompok EEDS 400 mg/kgBB ($p<0,05$). Kesimpulan dari penelitian ini adalah pemberian ekstrak etanol daun sirsak dosis 400 mg/kgBB dapat memperbaiki memori spasial, menurunkan kadar malondialdehid, dan menurunkan jumlah sel pyramidal CA1 serta CA2-CA3 yang mengalami kerusakan pada mencit model demensia.

Kata kunci: *Annona muricata* L., demensia, plumbum asetat, antioksidan

ABSTRACT

CAHYONO, H.D., 2019, THE EFFECTS OF SOURSOP LEAF ETHANOL EXTRACT (*Annona muricata* L.) ON SPATIAL MEMORY, CONTENT OF PYRAMIDAL MALONDIALDEHYD AND CELL AMOUNT OF HIPPOCAMPUS AREA CA1 AND CA2-CA3 DAMAGED IN DEMENTIA MICE MODELS

Dementia is a chronic brain disorder characterized by a decrease in memory function. The main cause of dementia is the death of nerve cells (neurons) in the part of the brain, especially in the hippocampus caused by free radicals. Soursop leaves (*Annona muricata* L.) contain phenolic compounds which are considered as the main phytochemicals responsible for antioxidant activity. This study aimed to determine the ability of soursop leaf ethanol extract to improve spatial memory, reduce malondialdehyde levels, and reduce the number of pyramidal CA1 and CA2-CA3 cells that were damaged in plumbum acetate-induced mice.

This research used 30 mice which were divided into 6 groups, consisting of the normal group (CMC-Na 1%), positive control group (quercetin 25 mg / KgBW), negative control group (plumbum acetate 50 mg / KgBW), and group IV, V and VI were given soursop leaves ethanol extract with doses of 100, 200 and 400 mg/kgBB respectively. The Morris water maze spatial memory test data, malondialdehyde level data and calculation of pyramidal cell counts of CA1 and CA2-CA3 damaged areas were analyzed statistically by one-way ANOVA followed by LSD Post Hoc test with a level of trust 95 %. Mice were trained for 7 days, then on the seventh day plumbum acetate 50 mg/ Kg BW was given i.p and the test preparation given simultaneously.

Results displaying the effect of soursop leaf ethanol extract on spatial memory tests of mice, malondialdehyde test and calculation of the number of pyramidal cells in CA1 and CA2-CA3 areas were significantly different between the negative control group and EEDS 400 mg/kgBW ($p < 0.05$). The conclusion of this study shows that the administration of soursop leaf ethanol extract at a dose of 400 mg/kgBW can improve spatial memory, reduce malondialdehyde levels, and reduce the number of pyramidal CA1 and CA2-CA3 cells that have been damaged in dementia mice.

Keywords: *Annona muricata* L, dementia, plumbum acetate , antioxidants

BAB I.

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Alzheimer merupakan penyakit neurodegeneratif pada otak yang paling sering menyebabkan demensia dan terjadi pada usia lebih dari 65 tahun (Seeley, *et al*, 2015). Berdasarkan data dari *Alzheimer Disease International*, jumlah penderita Alzheimer di seluruh dunia pada tahun 2015 mencapai 44 juta jiwa yang diprediksikan akan terus meningkat setiap tahunnya. Jumlah penderita Alzheimer di Indonesia telah mencapai 1 juta jiwa menurut data WHO (WHO, 2015).

Demensia adalah sekelompok gejala yang memiliki sejumlah penyebab. Gejala khas demensia adalah kesulitan dalam mengingat, bahasa, memecahkan permasalahan dan keterampilan kognitif lainnya yang mempengaruhi kemampuan seseorang untuk melakukan aktivitas sehari-hari. Kesulitan-kesulitan ini terjadi karena sel-sel saraf (neuron) di bagian otak yang terlibat dalam fungsi kognitif telah rusak atau hancur. Pada penyakit Alzheimer, neuron di bagian lain otak akhirnya rusak atau hancur juga, termasuk seseorang tidak dapat melakukan fungsi tubuh, seperti berjalan dan menelan (Alzheimer's Association, 2018).

Hilangnya sinapsis di daerah otak yang terkena berkorelasi terbaik dengan kognitif gangguan pada penderita Alzheimer dan telah dianggap sebagai mekanisme awal yang mendahului kehilangan neuronal. Stres oksidatif diketahui sebagai faktor yang berkontribusi dalam penuaan dan dalam perkembangan berbagai penyakit neurodegeneratif termasuk penyakit Alzheimer (Tonnie and Trushina, 2017). Stres oksidatif dapat disebabkan oleh radikal bebas jika keberadaan radikal-radikal bebas dalam tubuh melampaui atau tidak seimbang dengan kapasitas antioksidan yang terdapat di dalam tubuh. Stres oksidatif yang berlangsung terlalu lama dapat menimbulkan kerusakan mulai dari tingkat molekul seperti DNA (*dioxyribo nucleic acid*), protein, lipid sampai dengan kerusakan pada tingkat seluler, jaringan dan organ yang menyebabkan disfungsi, luka sel (*cell injury*), degenerasi, penurunan fungsi dan akhirnya dapat memicu

terjadinya penyakit degeneratif seperti penyakit jantung, kanker, autoimun dan penuaan (Sunarno, 2009).

Hipokampus terutama bagian *cornu ammonis* merupakan bagian otak yang paling cepat mengalami penurunan fungsi akibat stres. Hipokampus mempunyai peran penting dalam fungsi kognitif, mengontrol umpan balik pada respons stres, dan proses belajar dan mengingat. Sel-sel di hipokampus memiliki ciri-ciri yang spesifik, yaitu berbentuk piramida terutama di bagian *cornu ammonis* (CA). Bagian *cornu ammonis* hipokampus terdiri atas CA1, CA2, dan CA3. Lapisan CA3 dan CA1 memiliki fungsi *learning and memory*, sedangkan fungsi lapisan CA2 belum diketahui. Sel-sel piramida di *cornu ammonis* rentan dari pengaruh stres. Stres berkepanjangan dapat mengakibatkan depresi yang diikuti degenerasi neuron pada kedua lapisan di hipokampus tersebut (Liu *et al.* 2010).

Timbal (Pb) yang merupakan logam berat diketahui dapat menginduksi produksi *Reactive Oxygen Species* (ROS) yang berlebihan dan mengakibatkan stress oksidatif di tingkat sel. ROS adalah produk sampingan dari reaksi degeneratif di berbagai jaringan, yang akan mempengaruhi metabolisme regular melalui merusak komponen selular yaitu membran sel, protein dan DNA. Hal inilah yang diperkirakan menjadi faktor yang paling dominan untuk menyebabkan cedera dan menyebabkan kerusakan di tingkat selular (Arifuddin, *et al.* 2016). Pb dapat melewati *blood-brain barrier* dikarenakan kemampuannya untuk mensubstitusikan ion kalsium sehingga dapat menyebabkan kerusakan pada bagian otak. Kerusakan akibat induksi Pb merusak *prefrontal cerebral cortex*, hipokampus, dan cerebellum dan dapat menyebabkan berbagai kelainan neurologis seperti kerusakan otak, retardasi mental, perubahan perilaku, kerusakan saraf, Alzheimer, *Parkinson's disease*, bahkan skizofrenia (Liu *et al.*, 2013).

Stres oksidatif merupakan ketidakseimbangan antara radikal bebas (pro oksidan) dan antioksidan yang dipicu oleh dua kondisi umum yaitu kurangnya antioksidan dan kelebihan produksi radikal bebas. Paparan radikal bebas yang terjadi setiap saat menyebabkan masyarakat menjadi lebih protektif, sehingga muncul *trend* mengkonsumsi antioksidan dalam bentuk suplemen herbal sebagai

upaya *preventif* karena dianggap lebih praktis dan tanpa efek samping. Antioksidan mampu bertindak sebagai penyumbang radikal hidrogen atau dapat bertindak sebagai akseptor radikal bebas, sehingga dapat menunda tahap inisiasi pembentukan radikal bebas (Tonnie & Trushina, 2017). Terjadinya stres oksidatif dapat mempengaruhi peningkatan peroksidasi lipid yang menghasilkan terbentuknya malondialdehid (MDA).

Daun sirsak (*Annona muricata* L.) merupakan salah satu bahan yang digunakan sebagai suplemen herbal dan sangat populer di pasaran karena kaya akan kandungan antioksidan. Daun sirsak adalah tanaman yang mengandung senyawa flavonoid, tannin, fitosterol, kalsium oksalat, dan alkaloid (Puspitasari, *et al*, 2016). Menurut Ratu, *et al* (2016) ekstrak daun sirsak mempunyai aktivitas penghambatan asetilkolinesterase dengan metode Elmann yang dimodifikasi dengan kromatografi lapis tipis (KLT).

Berdasarkan latar belakang yang sudah dikemukakan maka perlu dilakukan penelitian mengenai efek ekstrak etanol daun sirsak (*Annona muricata* L.) terhadap memori spasial, kadar malondialdehid, dan jumlah sel piramidal hipokampus pada mencit model demensia yang diinduksi plumbum asetat.

B. Perumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang yang telah dijelaskan, maka permasalahan penelitian adalah:

1. Apakah ekstrak etanol daun sirsak pada dosis 100, 200, dan 400 mg/KgBB dapat memperbaiki memori spasial dan menurunkan kadar malondialdehid pada mencit model demensia yang diinduksi dengan plumbum asetat ?
2. Berapakah dosis ekstrak etanol daun sirsak yang dapat memperbaiki memori spasial, menurunkan kadar malondialdehid, dan menurunkan jumlah sel piramidal CA1 serta CA2-CA3 yang mengalami kerusakan pada mencit model *demensia* yang diinduksi dengan plumbum asetat?
3. Bagaimana pengaruh pemberian ekstrak etanol daun sirsak terhadap jumlah sel piramidal CA1 dan CA2-CA3 hipokampus pada mencit model *demensia* yang diinduksi dengan plumbum asetat ?

C. Tujuan Penelitian

Tujuan dari penelitian ini adalah:

1. Menunjukkan dosis ekstrak etanol daun sirsak yang dapat memperbaiki memori spasial dan menurunkan kadar malondialdehid pada mencit model yang diinduksi dengan plumbum asetat..
2. Mengetahui kemampuan ekstrak etanol daun sirsak pada dosis 100, 200, dan 400 mg/KgBB yang dapat memperbaiki memori spasial, menurunkan kadar malondialdehid, dan menurunkan jumlah sel piramidal CA1 serta CA2-CA3 yang mengalami kerusakan pada mencit model *demensia* yang diinduksi dengan plumbum asetat.
3. Mengetahui pengaruh pemberian ekstrak etanol daun sirsak terhadap jumlah sel piramidal CA1 dan CA2-CA3 hipokampus pada mencit model *demensia* yang diinduksi dengan plumbum asetat .

D. Manfaat Penelitian

Hasil penelitian ini diharapkan dapat menambah manfaat antara lain:

1. Memberikan informasi pendukung untuk penggunaan daun sirsak sebagai peningkat memori spasial.
2. Meningkatkan nilai guna sumber daya alam yang ada di Indonesia, khususnya tanaman buah-buahan dapat digunakan sebagai tanaman obat
3. Memberikan motivasi masyarakat dalam upaya pembudidayaan tanaman obat tradisional

E. Keaslian Penelitian

Penelitian tentang pengaruh ekstrak etanol daun sirsak pada mencit model *demensia* yang diinduksi plumbum asetat belum pernah dilakukan. Adapun penelitian terdahulu menunjukkan adanya aktivitas kinetika inhibisi

asetikolinesterase oleh fraksi etanol daun sirsak (Ratu *et al*, 2017). Selain itu adanya penelitian uji simplisia daun sirsak (*Annona muricata* L.) terhadap kompleksitas dendrit hipokampus dan kinerja memori spasial mencit (*mus musculus*) (Juliandi *et al*, 2018). Daun sirsak (*Annona muricata* L.) merupakan tanaman yang mengandung senyawa fenolik. Senyawa fenolik penting yang ditemukan dalam daun sirsak dianggap sebagai *phytochemical* utama yang bertanggung jawab atas aktivitas antioksidan (Gavamukulya *et al*, 2017).