

**PENGARUH EKSTRAK PEGAGAN (*Centella asiatica*)  
TERHADAP DAYA INGAT MENCIT (*Mus musculus*) YANG  
DIINDUKSI STREPTOZOTOCIN (STZ)**

**SKRIPSI**

**Oleh:  
INDAH SURYANTI  
NIM. 16620117**



**PROGRAM STUDI BIOLOGI  
FAKULTAS SAINS DAN TEKNOLOGI  
UNIVERSITAS ISLAM NEGERI MAULANA MALIK IBRAHIM  
MALANG  
202**

**PENGARUH EKSTRAK PEGAGAN (*Centella asiatica*)  
TERHADAP DAYA INGAT MENCIT (*Mus musculus*) YANG  
DIINDUKSI STREPTOZOTOCIN (STZ)**

**SKRIPSI**

**Diajukan Kepada:  
Fakultas Sains dan Teknologi  
Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang  
untuk Memenuhi Salah Satu Persyaratan  
dalam Memperoleh Gelar Sarjana Sains (S.Si)**

**Oleh:  
INDAH SURYANTI  
NIM. 16620117**

**PROGRAM STUDI BIOLOGI  
FAKULTAS SAINS DAN TEKNOLOGI  
UNIVERSITAS ISLAM NEGERI MAULANA MALIK IBRAHIM  
MALANG  
2021**

PENGARUH EKSTRAK PEGAGAN (*Centella asiatica*) TERHADAP DAYA INGAT  
MENCIT (*Mus musculus*) YANG DIINDUKSI STREPTOZOTOCIN (STZ)

SKRIPSI

Oleh:  
INDAH SURYANTI  
NIM. 16620117

Telah Dipertahankan  
di Depan Dewan Penguji Skripsi dan Dinyatakan diterima sebagai  
Salah Satu Persyaratan untuk Memperoleh Gelar Sarjana Sains (S.Si.)  
Tanggal: 22 Desember 2021

Penguji Utama	:Prof. Dr. Retno Susilowati, M.Si. (.....)
	NIP. 196711131994022001
Ketua Penguji	:Fitriyah, M.Si. (.....)
	NIP. 198607252019032013
Sekretaris Penguji	:Prof. Dr. drh. Bayyinatul M, M.Si. (.....)
	NIP. 197410182003122002
Anggota Penguji	:Mujahidin Ahmad, M.Sc. (.....)
	NIP. 198605122019031002

Mengesahkan,  
Ketua Program Studi Biologi



Dr. Evika Sandi Savitri, M.P.  
NIP. 197410182003122002

**PENGARUH EKSTRAK PEGAGAN (*Centella asiatica*) TERHADAP DAYA INGAT  
MENCIT (*Mus musculus*) YANG DIINDUKSI STREPTOZOTOCIN (STZ)**

**SKRIPSI**

Oleh:  
**INDAH SURYANTI**  
NIM. 16620117

Telah Dipertahankan  
di Depan Dewan Penguji Skripsi dan Dinyatakan diterima sebagai  
Salah Satu Persyaratan untuk Memperoleh Gelar Sarjana Sains (S.Si.)  
Tanggal: 22 Desember 2021

Penguji Utama	: Prof. Dr. Retno Susilowati, M.Si. (.....)
	NIP. 196711131994022001
Ketua Penguji	: Fitriyah, M.Si. (.....)
	NIP. 198607252019032013
Sekretaris Penguji	: Prof. Dr. drh. Bayyinatul M, M.Si. (.....)
	NIP. 197410182003122002
Anggota Penguji	: Mujahidin Ahmad, M.Sc. (.....)
	NIP. 198605122019031002



Mengesahkan,  
Ketua Program Studi Biologi

**Dr. Evika Sandi Savitri, M.P.**  
NIP. 197410182003122002

## HALAMAN PERSEMBAHAN

Alhamdulillahirobbilalamin,

Syukur alhamdulillah kepada Allah karena berkat rahmat-Nya dan karunia-Nya saya bisa menyelesaikan tugas akhir berupa skripsi ini. Semoga dengan selesainya tugas akhir ini dapat memberikan manfaat terhadap apa yang sudah saya dapatkan selama belajar di bangku kuliah juga menjadi keberkahan untuk kedepan dalam melanjutkan jenjang berikutnya. Saya persembahkan tugas akhir ini kepada:

1. Bapak, Ibu dan Kakak saya tercinta yang telah memberikan banyak nasehat dan dengan doanya dapat memotivasi saya
2. Pembimbing 1 yaitu Ibu Prof. Dr. drh. Bayyinatul Muchtaromah, M.Si Yang dengan telaten dan sabar dalam menghadapi saya serta Pembimbing 2 yaitu itu Bapak Mujahidin Ahmad, M.Sc
3. Dewan penguji yaitu Prof. Dr. Retno Susilowati, M.Si dan Fitriyah M.Si Yang telah memberikan arahan kepada saya dalam proses penyelesaian tugas akhir ini
4. Laboran Fisiologi Hewan yaitu Muhammad Basyaruddin, M.Si yang telah banyak membantu saya selama proses penelitian
5. Teman-teman yang telah memberikan banyak dukungan dan menambah kepercayaan diri saya.

Semoga Allah Subhanahu Wa Ta'ala memberi balasan kepada kalian semua dan semoga tugas akhir ini dapat bermanfaat untuk saya dan kemudian nantinya. Amin.

### PERNYATAAN KEASLIAN TULISAN

Saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Indah Suryanti

NIM : 16620117

Program Studi : Biologi

Fakultas : Sains dan Teknologi

Judul Penelitian: Pengaruh Ekstrak Pegagan (*Centella asiatica*) terhadap Daya Ingat Mencit (*Mus musculus*) yang Diinduksi Streptozotocin (STZ)

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa skripsi yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya sendiri, bukan merupakan pengambil alihan data, tulisan atau pikiran orang lain yang saya akui sebagai hasil tulisan atau pikiran saya sendiri, kecuali dengan mencantumkan sumber cuplikan pada daftar pustaka. Apabila di kemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan skripsi ini hasil jiplakan maka saya bersedia menerima sanksi akademik maupun hukuman atas perbuatan tersebut.

Malang, 08 Desember 2021  
Yang membuat pernyataan



Indah Suryanti  
NIM. 16620117

## **PEDOMAN PENGGUNAAN SKRIPSI**

Skripsi ini tidak dipublikasikan namun terbuka untuk umum dengan ketentuan bahwa hak cipta ada pada penulis. Daftar pustaka diperkenankan untuk dicatat, tetapi pengutipan hanya dapat dilakukan seizin penulis dan harus disertai kebiasaan ilmiah untuk menyebutkannya. Segala puji bagi Allah Subhanahu Wa Ta'ala yang telah memberi rahmat dan karunia-Nya kepada penulis, sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul "Pengaruh Ekstrak Pegagan (*Centella asiatica*) terhadap Daya Ingat Mencit (*Mus musculus*) yang Diinduksi Streptozotocin.

**PENGARUH EKSTRAK PEGAGAN (*Cantella asiatica*)  
TERHADAP DAYA INGAT MENCIT (*Mus musculus*) YANG  
DIINDUKSI STREPTOZOTOCIN (STZ)**

Indah Suryanti, Bayyinatul Muchtaromah, Mujahidin Ahmad

Program Studi Biologi, Fakultas Sains dan Teknologi,  
Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang

**ABSTRAK**

Pegagan (*Cantella asiatica*) termasuk dalam famili Apiaceae yang telah digunakan secara tradisional sebagai obat peningkatan kognitif, selain itu juga bermanfaat sebagai neural antioksidan serta efek mitoprotektif, merevitalisasi sel-sel syaraf dan otak, serta peningkatan konsentrasi. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh ekstrak pegagan (*Cantella asiatica*) terhadap daya ingat mencit (*Mus musculus*) yang diinduksi streptozotocin (STZ). Jenis penelitian ini merupakan penelitian eksperimental menggunakan Rancangan Acak Lengkap (RAL) dengan 6 perlakuan dan 4 ulangan. Hewan coba dibagi menjadi 6 kelompok. 1 kelompok tidak diberi perlakuan apapun, hanya pelarut aquades (K-). Kelompok 2 sampai kelompok 5 diinjeksi STZ 40 mg/kg BB dan 60 mg/kg BB secara intraperitoneal selama 5 hari dan dibiarkan hingga 9 hari kemudian agar didapat mencit yang mengalami diabetes kronis. Kelompok tersebut dibagi menjadi 4 kelompok yaitu K+ (STZ 40 mg/kg BB dan 60 mg/kg BB). P1 (STZ + ekstrak pegagan 120 mg/kg BB). P2 (STZ + ekstrak pegagan 180 mg/kg BB). P3 (STZ + ekstrak pegagan 240

mg/kg BB). Kelompok 6 yaitu M (STZ + metformin 25 mg/kg BB). Pemberian terapi dilakukan selama 28 hari. Parameter dalam penelitian ini berupa daya ingat mencit yang meliputi proses belajar dan mengingat dapat dilihat melalui rentang waktu belajar atau *learning time* (tahap pertama proses mengingat berupa *encoding*, penyandian atau mencatat informasi) dan *retention time* (tahap kedua proses mengingat untuk menyimpan informasi yang telah diperoleh). Data yang normal dan homogen dilakukan uji one-way ANOVA, apabila terdapat pengaruh maka dilakukan uji lanjut.

Kata kunci: *pegagan, STZ, metformin, daya ingat*

**THE EFFECT OF COLLECTIBLE EXTRACT (*Cantella Asiatica*)  
ON THE MEMORY OF MICE (*Mus musculus*) INDUCED BY  
STREPTOZOTOCIN (STZ)**

Indah Suryanti, Bayyinatul Muchtaromah, Mujahidin Ahmad

Biology Program Study, Faculty of Science and Technology,  
State Islamic University of Maulana Malik Ibrahim Malang

**ABSTRACT**

Gotu kola (*Cantella asiatica*) belongs to the Apiaceae family which has been used traditionally as a cognitive-enhancement drug, besides uses a neural antioxidant and cytoprotective effect, revitalizes nerve and brain cells, and increases concentration. This study aimed to determine the effect of gotu kola (*Cantella asiatica*) extract on the memory of mice (*Mus musculus*) induced by streptozotocin (STZ). This type of research is an experimental study using a completely randomized design (CRD) which involve 6 treatments and 4 replications. Mice were divided into 6 groups, Group 1 was only treated with distilled water (K-). Groups 2 until 5 were injected with STZ 40 mg/kg BW and 60 mg/kg BW intraperitoneally for 5 days and left for 9 days later to obtain mice with chronic diabetes. The 4 groups were each given treatment, namely K+ (STZ 40 mg/kg BW and 60 mg/kg BW). P1 (STZ + gotu kola extract 120 mg/kg BW). P2 (STZ + gotu kola extract 180 mg/kg BW). P3 (STZ + gotu kola extract 240 mg/kg BW). Group 6 is M (STZ + metformin 25 mg/kg BW). Treatment lasted for 28 days. The parameters in this study is mice's memory which include the process of learning and remembering can be through

learning period or learning time (the initial stage of the process remembering from a password or information record) and retention time (final stage process of remembering in storing information that has been obtained). Analysis of data that is fairly normal and homogeneous is carried out by ANOVA test, if a significant effect is obtained, further tests are carried out.

Keywords: *Gotu kola, STZ, metformin, memory*

تأثير فاغاغان (*Centella asiatica*) الى تذكر فأر (*Mus musculus*) المحث

خلاصة

الستربتوزوتوسين (STZ)

إذناه سوريدان تي، داي، ينات، ول مموغ تارو، المجاهون أحمد

ب برنامج دراسة علم لأحياء، كلية العلوم والتكنولوجيا  
جامعة مولانا مالك الإسلام، ريهيما، الحكومة، مالانج

مستخلص البحث

فاغاغان (*Centella asiatica*) مدخول في عائلة أبياسيا المعمول بالتقليدي مدخول كدواء ارتفاع الإدراكي، خلاف ذلك منتفع ك العصب المضاد للأكسدة مع تأثير ميتوبروتيكيني، يحیی خلية عصب و عقل، مع ارتفاع الإكترات. هذا البحث يتعمد لمعرفة تأثير الخلاصة فاغاغان (*Centella asiatica*) الى تذكر (*Mus musculus*) فأر المحث (STZ). الستربتوزوتوسين هذا النوع من البحث الإختباري بإستعمال خطة جزاف كامل بإستعمال ٦ معاملة و ٤ اربعة مكررات فأر مقسم الى ٦ فرقة، الفرقة الأول موهوبة بمعاملة ماء (ك-)، الفرقة الثانية حتى الفرقة الخامسة تعطيم ب STZ ٤٠ ملغم / كغم ب و ٦٠ ملغم / كغم ب ب تعطيم في بطن الفأر مدة خمسة أيام و منخدل حتى تسعة أيام لكي تواجد فأر يخضع بالسكري المزمن. ٤ فرقة ذلك لكلها موهوبة بالمعاملة هي ك + (STZ ٤٠ ملغم / كغم ب ب و ٦٠ ملغم / كغم ب ب). (١ف + STZ) خلاصة فاغاغان ١٢٠ ملغم / كغم ب ب. (٢ف + STZ) خلاصة فاغاغان ١٨٠ ملغم / كغم ب ب. (٣ف + STZ) خلاصة فاغاغان ٢٤٠ ملغم / كغم ب ب. (الفرقة الستة هي م م د ت فورمين) مدقون ٢٥ ملغم / كغم ب ب) تجري موهوبة المعاملة مدة ٢٨ أيام. المعامل في هذا البحث يعنى تذكر فأر محيط بطريقة التعلم و مذكر بمنظور من فترة الدراسة او learning time (المرحلة الأول في طريقة التذكرة شفرة أو كتابة المعلومات) و retention time (المرحلة الآخر في طريقة التذكرة في كتم الإخباري المكتشف). تحليل البيانات العادي و تجانس مفتعل بتجربة ANOVA اذا وجد تأثير تافه إذن ملاحق بتجربة التكملة.

الكلمات المفتاحية: STZ, مبدئ فورمين, تدنر, فاعاغان

## KATA PENGANTAR

*Assalamu'alaikum Wr. Wb*

Segala puji bagi Allah Subhanahu Wa Ta'ala yang telah memberi rahmat dan karunia-Nya kepada penulis, sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul “Pengaruh Ekstrak Pegagan (*Centella asiatica*) terhadap Daya Ingat Mencit (*Mus musculus*) yang Diinduksi Streptozotocin”.

Penulis ingin berterima kasih kepada semua pihak yang telah membantu dalam skripsi ini terutama kepada:

1. Prof.Dr. H. M. Zainuddin , MA selaku Rektor Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang
2. Dr. Sri Harini, M. Si selaku Dekan Fakultas Sains dan Teknologi Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang
3. Dr. Evika Sandi Savitri, M.P, selaku ketua Program Studi Biologi Fakultas Sains dan Teknologi UIN Maulana Malik Ibrahim Malang.
4. Prof. Dr. drh. Bayyinatul Muchtaromah,M.Si dan Mujahidin Ahmad, M.Sc selaku dosen pembimbing yang telah memberi banyak nasehat, bimbingan dan juga arahan kepada penulis.
5. Seluruh dosen, laboran, dan staff administrasi di jurusan biologi yang membantu memberikan kemudahan dalam penyusunan proosal skripsi ini.
6. Seluruh teman-teman memberikan motivasi dan juga bantuan dalam menulis proposal skripsi ini.

7. Bapak, Ibu dan Kakakku yang selalu memberi nasehat dan dukungan kepada peneliti
8. Teman-teman yang selalu mengingatkan dan sering kutitipi doa-doa

Penulis berharap segala bentuk saran serta masukan dan juga kritik dari berbagai pihak. Semoga skripsi ini dapat digunakan sebagai proses berlanjutnya penulisan skripsi. Penulis meminta maaf apabila ada kesalahan dan kelemahan pada skripsi ini.

Malang, 8 Desember 2021

## DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	i
HALAMAN PERSETUJUAN.....	ii
HALAMAN PENGESAHAN.....	ii
HALAMAN PERSEMBAHAN.....	iv
HALAMAN PERNYATAAN KEASLIAN TULISAN.....	v
HALAMAN PEDOMAN PENGGUNAAN SKRIPSI.....	vi
ABSTRAK.....	vii
ABSTRACT.....	ix
مسد تخلص ال بحث.....	xi
KATA PENGANTAR.....	xiii
DAFTAR ISI.....	xv
DAFTAR TABEL.....	xviii
DAFTAR GAMBAR.....	xix
DAFTAR LAMPIRAN.....	xx
<b>BAB I. PENDAHULUAN.....</b>	<b>1</b>
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah.....	6
1.3 Tujuan Penelitian.....	6
1.4 Hipotesis Penelitian.....	7
1.5 Manfaat Penelitian.....	7
1.6 Batasan Masalah.....	7
<b>BAB II. TINJAUAN PUSTAKA.....</b>	<b>8</b>
2.1 Deskripsi Pegagan.....	8
2.1.1 Morfologi.....	8

2.1.2	Klasifikasi.....	11
2.1.3	Kandungan Bahan Aktif .....	12
2.1.4	Khasiat Tanaman Pegagan.....	13
2.2	Tinjauan tentang Mencit ( <i>Mus musculus</i> ) .....	15
2.3	Otak dan Hipokampus .....	19
2.3.1	Otak .....	19
2.3.2	Hipokampus.....	22
2.4	Daya Ingat (Memori) .....	19
2.4.1	Memori Jangka Pendek (STM).....	28
2.4.2	Memori Jangka Panjang (LTM) .....	29
2.5	Hubungan STZ, Diabetes Melitus dan Penurunan Daya Ingat .....	31
2.6	Kerusakan (Nekrosis) Hipokampus .....	39
<b>BAB III</b>	<b>METODE PENELITIAN .....</b>	<b>41</b>
3.1	Rancangan Penelitian .....	41
3.2	Waktu dan Tempat Penelitian .....	41
3.3	Variabel Penelitian.....	41
3.4	Populasi dan Sampel.....	42
3.5	Alat dan Bahan .....	43
3.6	Prosedur Penelitian .....	43
3.6.1	Pembuatan Ekstrak Pegagan.....	43
3.6.2	Persiapan Hewan Model .....	44
3.6.3	Pembagian Kelompok Sampel .....	44
3.6.4	Pembuatan Mencit Model Nekrosis Otak .....	45
3.6.5	Prosedur Pemberian Terapi .....	46
3.6.6	Pengambilan Sampel .....	46
3.7	Analisis Data.....	47

<b>BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN .....</b>	<b>49</b>
<b>BAB V PENUTUP .....</b>	<b>61</b>
5.1 Kesimpulan .....	61
5.2 Saran .....	61
<b>DAFTAR PUSTAKA.....</b>	<b>62</b>
<b>LAMPIRAN.....</b>	<b>79</b>

## DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
2.1 Fisiologi Normal Mencit .....	18
4.1 Hasil Rerata Daya Ingat Mencit.....	49

## DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
2.1 Morfologi Pegagan .....	10
2.2 Bagian Otak .....	20
2.3 Letak Hipokampus .....	24
2.4 Model STM Atkinson dan Shiffin .....	29
2.5 Model LTM Baddeley dan Hitch .....	30
2.6 Skematis Komplikasi Diabetes .....	33
2.7 Mekanisme Penginduksi STZ.....	36
2.8 Mekanisme STZ Mempengaruhi Disfungsi Kognitif .....	37
2.9 Cara Kerja STZ Menyebabkan Alzheimer.....	38
4.1 Nilai Rerata Daya Ingat Pada Mencit Yang Diinduksi STZ ...	50

## DAFTAR LAMPIRAN

1. Perhitungan Dosis STZ, Ekstrak Dan Metformin.....	79
2. Alur Penelitian.....	81
3. Analisis Data SPSS Daya Ingat.....	82
4. Foto Proses Penelitian.....	86
5. Kartu Konsultasi 1.....	88
6. Kartu Konsultasi 2.....	89
7. Bukti Cek Plagiasi.....	90

# **BAB I**

## **PENDAHULUAN**

### **1.1 Latar Belakang**

Permasalahan kesehatan menjadi pusat perhatian semenjak zaman dahulu, terbukti adanya relief candi yang menggambarkan adanya tumbuhan sebagai obat tradisional. Sebagian masyarakat Jawa dan seluruh masyarakat Indonesia telah lama memanfaatkan obat tradisional pada keadaan berbagai penyakit dari yang ringan sampai ke yang berat (Sumarni *et al.* 2019). Berdasarkan adanya data yang dikeluarkan WHO (World Health Organization), sekitar 70 - 80 persen warga negara berkembang telah mengkonsumsi obat tradisional dalam perawatan kesehatan (Chung *et al.*, 2021). WHO juga menambahkan bahwa pengobatan tradisional mengandung makna pengetahuan dan keyakinan serta praktik kesehatan yang memadukan tumbuhan, mineral, hewan, kekuatan spiritual serta teknik khusus dalam proses pengobatan, pendiagnosis dan memelihara kesehatan (Telles *et al.*, 2014).

Pengonsumsi obat tradisional cenderung meningkat tiap tahunnya disebabkan oleh fakta bahwa pada usia itu dapat mengidap lebih dari satu penyakit (Jo *et al.*, 2013). Namun, terdapat faktor lain yang harus dipertimbangkan ialah kondisi fisik yang mengalami penurunan seiring bertambahnya usia, imunitas yang mulai melemah, serta menurunnya fungsi organ-organ dalam yang akan meningkat jika efek samping dari obat kimia terus berlanjut (Luo *et al.*, 2013). Obat tradisional menjadi pilihan alternatif masyarakat Indonesia karena adanya anggapan ingin

menghilangkan efek samping dari obat kimia, selain itu obat tradisional dirasa lebih mudah mendapatkannya, lebih terjangkau serta lebih efektif dalam mengkonsumsinya (Triratnawati, 2016). Obat tradisional disini dapat diartikan obat tanpa resep dokter yang dijual bebas di toko obat. Obat tradisional memiliki kandungan herbal yang biasanya dapat diminum dalam bentuk kapsul, tablet, kaplet, bubuk, emulsi, campuran, suspensi ataupun dalam bentuk olahan yang dapat direbus (Ismail, *et al.*, 2005).

Salah satu tanaman yang banyak digunakan di wilayah Asia yaitu pegagan (*Centella asiatica*) termasuk dalam famili apiaceae yang telah digunakan secara tradisional sebagai obat peningkatan kognitif (Gray *et al.*, 2018), selain itu juga bermanfaat sebagai neural antioksidan serta efek mitoprotektif (Gray *et al.*, 2018), merevitalisasi sel-sel syaraf dan otak, peningkatan rentang konsentrasi (Gohil *et al.*, 2010). Bagian tanaman dan hasil produknya telah digunakan sebagai perawatan sejak lama pada era masyarakat kita sebab kandungan dari tanaman ini yaitu saponosida triterpen, asam asiatic, madecassic serta golongannya (Orhan, 2012).

Pegagan memiliki banyak manfaat untuk manusia yang dapat digunakan sebagai tumbuhan obat. Seperti yang telah tercermin dalam surah 'Abasa ayat 24-32:

﴿فَلْيَنْظُرِ الْإِنْسَانُ إِلَى طَعَامِهِ﴾ ﴿٢٤﴾ أَنَا صَبَبْنَا الْمَاءَ صَبًّا ﴿٢٥﴾ ثُمَّ شَقَقْنَا الْأَرْضَ شَقًّا ﴿٢٦﴾  
 فَانْبَثْنَا فِيهَا حَبًّا ﴿٢٧﴾ وَعَعَبْنَا وَقَضَبًّا ﴿٢٨﴾ وَزَيَّنُّونَا وَمُخَلًّا ﴿٢٩﴾ وَحَدَائِقَ غُلْبًا ﴿٣٠﴾ وَفَاكِهَةً وَأَبًّا ﴿٣١﴾  
 ﴿٣٢﴾ مَتَاعًا لَّكُمْ وَلَا تَعْمَلُمْ ﴿٣٣﴾ (عبس/80: 24-32)

*“Maka hendaklah manusia itu memperhatikan makanannya. Sesungguhnya Kami benar-benar telah mencurahkan air (dari langit), kemudian Kami belah bumi dengan sebaik-baiknya, lalu Kami tumbuhkan biji-bijian di bumi itu, anggur dan sayur-sayuran, zaitun dan kurma, kebun-kebun (yang) lebat, dan buah-buahan serta rumput-rumputan, untuk kesenanganmu dan untuk hewan-hewan ternakmu ( Q.S ‘Abasa [80]: 24-32).*

Kata **فَضِيًّا** dalam buku tafsir Ath Thabari memiliki arti sayuran dari semua jenis tumbuhan yang terdapat di Makkah yang diperlukan untuk makanan ternak serta kebutuhan kalori dan vitamin bagi manusia (Ath-Thabari, 2008). Q.S ‘Abasa ayat 24-32 tersebut menjelaskan bahwa Allah telah menurunkan air hujan yang kemudian mendatangkan berbagai macam tumbuhan. Kehidupan di bumi akan terasa kurang jika tidak adanya tumbuhan. Tumbuhan adalah salah satu ciptaan Allah, adanya tumbuhan di bumi juga memiliki manfaat tersendiri untuk manusia. Tumbuhan memiliki banyak manfaat bagi manusia diantaranya untuk kelangsungan hidup dan kesehatan manusia melalui pengolahan bahan tumbuhan menjadi obat (Rizal, 2020).

Makanan dapat memberikan tenaga untuk hidup serta dapat menyuplai unsur hara yang ada dalam tubuh juga membantu memperbarui sel yang rusak. Bekerja melewati sawar darah otak untuk menginduksi aktivitas antimuskarinik yang menyebabkan defisit cholinergic dan kehilangan memori. Penurunan fungsi memori terkait usia dianggap menonjol karena gangguan neurotransmisi kolinergik, sering diterapkan untuk menginduksi demensia eksperimental untuk menilai obat baru gangguan pembelajaran dan memori.

Surah tersebut juga terdapat arti kata “kesenangan” yang berarti Allah telah tumbuhkan berbagai macam tumbuh-tumbuhan yang dibutuhkan manusia maupun hewan (Shabuni, 2011). Berawal dari penurun air hujan kemudian ditumbuhkan tumbuh-tumbuhan yang akan dikonsumsi manusia. Adanya tumbuh-tumbuhan dapat dijadikan berbagai kebutuhan yang salah satunya yaitu sebagai kebutuhan pangan baik hewan maupun manusia serta sebagai nikmat yang tak terhitung ataupun terlihat yang demikian termasuk tanda kesempurnaan nikmat Allah.

Pasien Diabetes Melitus (DM) selalu ada peningkatan seiring bertambahnya waktu, disebabkan oleh beberapa alasan diantaranya jumlah penduduk, bertambahnya bobot tiap individu, umur serta kurangnya aktivitas (Artanti, *et al.*, 2015). Menurut perkiraan IDF (International Diabetes Federation) (2019) jumlah pasien DM di Indonesia yang awalnya 10,7 juta jiwa pada tahun 2019 akan mengalami peningkatan 13,7 juta jiwa di tahun 2030 serta akan mengalami peningkatan lagi secara mendunia sejumlah 700,2 juta jiwa di tahun 2045. Hal ini dikelompokkan menurut usia tua pada pasien DM yaitu antara usia 55-74 tahun (Milita *et al.*, 2021).

Prakash dan Anil (2013) melaporkan bahwa tikus yang diinduksi  $\text{AlCl}_3$  dengan ekstrak aquades pegagan menggunakan dosis 150 mg/kgBB dan 300 mg/kgBB pada tikus secara signifikan dapat meningkatkan kerja memori dan penurunan aktivitas enzim yang mendegradasi neurotransmitter asetilkolin, menurunkan kadar stres oksidatif dimana, dosis 300 mg/kg BB memberikan hasil yang lebih baik. Veerendra dan Gupta (2003)

melaporkan bahwa tikus model yang diinduksi streptozotocin dosis 3 mg/kgBB pada hari pertama dan ketiga dengan ekstrak aquades pegagan dosis 100, 200 dan 300mg/kgBB selama 21 hari, hasil menunjukkan peningkatan perilaku kognitif pada tiap dosisnya, dimana dosis 300 mg/kg BB memberikan hasil yang lebih baik pada peningkatan hasil kognitif.

Penelitian yang dilakukan Xu *et al.*, (2012) melaporkan bahwa tikus setelah poses kelahiran diinduksi 2,5 mg/g monosodium glutamat selama 7 sampai 13 hari dengan pemberian dosis pegagan 100 mg/kgBB pada tikus terpapar glutamat secara signifikan mengurangi defisit kognitif dan memulihkan aktivitas antioksidan di hipokampus dan korteks serta dosis 50 mg/kgBB dan 100 mg/kgBB berfungsi dapat melemahkan kerusakan saraf di area CA1 dan CA3 hipokampus, dimana dosis 100 mg/kgBB adalah dosis yang kuat dalam peningkatan daya ingat.

Kognitif dapat didefinisikan sebagai proses mental yang meliputi pengalaman, pemikiran dan indera sedangkan fungsi kognitif mengarah pada perhatian dan konsentrasi, fungsi eksekutif, kecepatan memproses informasi, bahasa, ketrampilan visuospatial, memori kerja, memori verbal serta memori visual. Serangan penyakit, penggunaan obat-obatan dan bahan kimia, faktor genatika dan penuaan dapat menyebabkan penurunan kemampuan kognitif yang akhirnya menimbulkan gangguan kognitif. Gangguan kognitif dapat menyebabkan demensia atau alzheimer (Puttarak *et al.*, 2017).

Model gangguan kognitif yang diinduksi streptozotocin telah disamakan dengan alzheimer pada tikus (Sharma dan Ashok, 2010). Alzheimer ditandai dengan penurunan yang sangat progresif dalam fungsi kognitif termasuk belajar dan mengingat (Deshmukh *et al.*, 2009). Penyebab kerusakan fungsi kognitif juga dapat disebabkan oleh penyakit diabetes, hal ini dikarenakan bahwa penurunan memori pada penderita diabetes mungkin berasal dari neurokimia, neurofisiologis, kematian neuron dan kelainan struktural saraf (Shahavi dan Rahul, 2016).

Berdasarkan uraian latar belakang, peneliti bermaksud untuk mengetahui pengaruh ekstrak pegagan (*Centella asiatica*) terhadap daya ingat mencit (*Mus musculus*) yang diinduksi streptozotocin (STZ). STZ sendiri berfungsi dalam merusak sel neuron otak dan sel  $\beta$  pankreas. Daya ingat yang diukur meliputi lama retensi yang dihasilkan dari waktu lama belajar dan mengingat pada uji jarvik, oleh karena itu penelitian ini dilakukan.

### **1.2 Rumusan Masalah**

Berdasarkan paparan yang terdapat pada latar belakang penelitian maka, bagaimana pengaruh ekstrak pegagan (*Centella asiatica*) terhadap daya ingat mencit (*Mus musculus*) yang diinduksi streptozotocin (STZ) ?

### **1.3 Tujuan Penelitian**

Tujuan diadakannya penelitian ini yaitu untuk mengetahui pengaruh ekstrak pegagan (*Centella asiatica*) terhadap daya ingat mencit (*Mus musculus*) yang diinduksi streptozotocin (STZ).

#### **1.4 Hipotesis Penelitian**

Hipotesis dari penelitian ini yaitu ekstrak pegagan (*Centella asiatica*) berpengaruh terhadap daya ingat mencit (*Mus musculus*) yang diinduksi streptozotolin (STZ).

#### **1.5 Manfaat Penelitian**

Manfaat yang diperoleh dari penelitian yaitu:

##### 1. Teoritis

Dapat memberikan informasi tentang pengaruh ekstrak pegagan (*Centella asiatica*) terhadap daya ingat mencit (*Mus musculus*) yang diinduksi streptozotolin (STZ).

##### 2. Aplikatif

Diharapkan pembaca tahu obat tradisional yang rendah efek samping serta perubahan yang mampu memberikan terobosan baru dalam hal peningkatan kognitif

#### **1.6 Batasan Masalah**

Batasan masalah yang digunakan pada penelitian ini yaitu:

1. Hewan coba yang digunakan yaitu mencit (*Mus musculus*) jantan galur BALB/C, Umur 2-3 bulan, dengan bobot 25-30 gr.
2. Perlakuan ekstrak pegagan dengan dosis 120 mg/kg BB, 180 mg/kg BB dan 240 mg/kg BB.
3. Parameter yang diamati yaitu kemampuan daya ingat yang meliputi proses belajar dan mengingat dapat dilihat melalui rentang waktu belajar atau *learning time* (tahap awal proses mengingat berupa sandi atau catatan informasi) dan *retention time* (tahap akhir proses mengingat dalam menyimpan informasi yang didapat).

## BAB II TINJAUAN PUSTAKA

### 2.1 Deskripsi Pegagan

#### 2.1.1 Morfologi

*Centella asiatica* atau yang memiliki nama lain *Hydrocotyle asiatica* dan umumnya dikenal sebagai Indian Pennywort atau brahmi berasal dari famili apiacea yang biasanya digunakan sebagai bahan masakan serta juga sebagai ramuan obat, beberapa manfaat *Centella asiatica* diantaranya untuk mengobati masalah kulit, penyembuh luka, merevitalisasi saraf dan sel otak, antioksidan, antiinflamasi, peningkatan daya ingat serta telah dikenal di pasar perdagangan tanaman obat India dengan sebutan “Brain Food” (Kat *et al.*, 2019).

*Centella asiatica* telah terdaftar dalam IUCN (International Union for Conservation of Nature and Natural Resources) sebagai tanaman yang telah punah karena adanya eksploitasi besar-besaran serta kurangnya budidaya tanaman ini. Manusia seharusnya memperhatikan dan merenungkan kekuasaan Allah Swt. Sebagaimana tertulis dalam Q.S Al-Baqarah ayat 164 yaitu sebagai berikut :

﴿إِنَّ فِي خَلْقِ السَّمَوَاتِ وَالْأَرْضِ وَاخْتِلَافِ اللَّيْلِ وَالنَّهَارِ وَالْفُلْكِ الَّتِي تَجْرِي فِي الْبَحْرِ بِمَا يَنْفَعُ النَّاسَ وَمَا أَنْزَلَ اللَّهُ مِنَ السَّمَاءِ مِنْ مَّاءٍ فَأَحْيَا بِهِ الْأَرْضَ بَعْدَ مَوْتِهَا وَبَثَّ فِيهَا مِنْ كُلِّ دَابَّةٍ ۗ وَتَضْرِبُ الرِّيحُ السَّحَابَ الْمُسَخَّرَ بَيْنَ السَّمَاءِ وَالْأَرْضِ لَآيَاتٍ لِقَوْمٍ يَعْقِلُونَ﴾ (البقرة/2: 164)

“Sesungguhnya dalam penciptaan langit dan bumi, silih bergantinya malam dan siang, bahtera yang berlayar di laut

*membawa apa yang berguna bagi manusia, dan apa yang Allah turunkan dari langit berupa air, lalu dengan air itu dia hidupan bumi sesudah mati (kering)-nya dan Dia sebarkan di bumi itu segala jenis hewan, dan pengisaran angin dan awan yang dikendalikan antara langit dan dan bumi; sungguh (terdapat) tanda-tanda (keesaan dan kebesaran Allah) bagi kaum yang memikirkan “ (Q.S Al-Baqarah [2]:164)*

Ayat Al-quran pada surah Al-Baqarah ayat 164 dapat memberikan motivasi dan juga ide dalam perkembangan ilmu pengetahuan dan teknologi. Allah mendorong ciptaan-Nya untuk selalu berpikir atas tanda-tanda dan bukti kekuasaannya terhadap lingkungan sekitar (Azhar, 2016). Allah Swt. memberi kehidupan setelah pergantian musim yang kemudian menghasilkan biji-bijian hingga makhluk hidup dapat mengkonsumsi hasil tersebut. Makhluk hidup dari berbagai kalangan dapat merasakan manfaat dari yang maha kuasa, mulai dari perbedaan warna, perbedaan ukuran dan bentuk dari setiap makhluk (Rana dan Abid, 2017). Turunnya hujan menjadi penyokong kehidupan bagi seluruh makhluk Allah yang menjadi bukti bahwa Allah sebagai sang pencipta satu-satunya.

*Centella asiatica* adalah tanaman tahunan yang tumbuh menjalar, mempunyai stolon (geragih), tingginya mencapai 15 cm, batangnya tidak bercabang, memiliki lurik dan terdapat nodus pada tiap batangnya. Habitat dari tanaman ini biasanya pada tempat-tempat teduh, lembab dan basah meliputi sawah, ladang, tepi sungai serta rawa yang populasinya sangat meluas, dan juga beregenerasi di tanah liat, lempung berpasir. Daunnya berjumlah 1- 3 pada tiap batangnya, terdapat tangkai daun yang panjang, panjang daun antara 2-6 cm dan lebarnya 1,5-5 cm, daun berbentuk bundar dan terdapat pangkal daun yang terselubung,

tepinya bergerigi. Bunga *Centella asiatica* ini berada dalam satu umbel yang tiap umbelnya terdiri dari 3-4 bunga. Bunga bermacam-macam warna mulai dari warna putih, ungu atau merah muda. Perbungaannya terjadi di setiap bulan April sampai Juni. Buahnya memiliki panjang kira-kira 2 inci, berbentuk lonjong dengan diameter bulat dan pericarp yang tebal (Seevaratnam *et al.*, 2012).

*Centella asiatica* terdapat di seluruh daerah tropis dan subtropis hingga ketinggian 600 meter, bahkan menurut laporan tumbuhan ini juga berada pada ketinggian 1550 m di Sikkim dan 1200 m di gunung abu (Rajasthan). Tanaman ini berasal dari Asia Tenggara, India, Sri Lanka, Cina Laut Selatan, dan Kepulauan Barat, Madagaskar, Afrika Selatan Meksiko Venezuela Colombia dan Amerika Selatan serta Bagian Timur (Singh *et al.*, 2010).



**Gambar 2.1** Morfologi pegagan (Azerad, 2016)

### 2.1.2 Klasifikasi

Klasifikasi pegagan menurut Kant *et al.* (2019) adalah sebagai berikut:

Kingdom Embryophyta

Sub-kingdom Spermatophyta

Division Spermatophyta

Sub-division Angiospermae

Class Dicotyledonae

Sub-class Rosidae

Order Araliales

Sub-order Aralians

Family Apiaceae

Sub-family Hydrocotyle

Genus *Centella*

Species *Centella asiatica*

*Centella asiatica* juga memiliki nama sebutan lain dari berbagai tempat dan belahan dunia antara lain: thankuni (Bengali); mandookaparni (Hindi); pegagan (Malay); kodam (Malayalam); gotukola (Sinhalese); vallarai (Tamil); bekaparanamu (Telugu) (Kirtikar dan Basu, 1987). marsh pennyworth (USA); pohe kula (Hawaii); kapukapu (Cook Islands); totodro (Fiji); fo-ti-tieng (China); ghod tapre (Nepal); tohetupou (Tahiti); tonu (Samoa); Dhol manik (Bangladesh) (Varries dan Kotkal, 1997). *Centella asiatica* di Indonesia juga memiliki nama yang bervariasi diantaranya pegagan (Minangkabau); antanan rambat (Sunda); dogakue; sandanan (Irian Jaya); kolotidi monera (Ternate); kori-kori (Halmahera); kos tekosan (Madura); pegagan, gagan-gagan (Jawa); taidah (Bali); balele (Nusa Tenggara);

tungke-tungke (Bugis); hisu-hisu (Sulawesi); wisu-wisu (Makassar) (Lasmadiwati, 2003).

### **2.1.3 Kandungan Bahan aktif**

*Centella asiatica* memiliki bahan aktif triterpen yang terdiri dari senyawa asam asiatic, asam medecassic, asiaticosside, madecassoside, brahmoside, brahmic acid, brahminoside, isothankunisode, centelloside, madasiatic acid, centic acid dan cenellicacid (Zhang *et al.*, 2007). Senyawa aktif biologis yang paling penting adalah asam asiatic, asam madecassic, asiaticosside, madecassoside yang telah digunakan penelitian biomarker pada kualitas dari tanaman *C. asiatica*, akan tetapi bahan aktif triterpen ditemukan paling banyak pada bagian daun dan paling sedikit pada akar, serta pertumbuhan tanaman ini juga dipengaruhi oleh kondisi asal lingkungan tanaman tersebut (James dan Dubery, 2009; Susen *et al.*, 2017).

Selain triterpen, *C. asiatica* juga mengandung sejumlah fenolik tinggi yang berasal dari golongan flavonoid seperti quercetin, kaempferol, catechin, rutin, apigenin dan naringin serta golongan minyak atsiri seperti caryophyllene, farnesol dan elemene (Chong dan Aziz, 2011). *C. asiatica* juga mengandung lebih dari 70 bahan kimia beberapa diantaranya yaitu, polyacetylenes, sterol, lipid dan flavon serta secara fitokimia mengandung asam amino, asam lemak, alkaloid, garam organik sterol (Miti, 2020). *Centella asiatica* juga kaya akan vitamin C, vitamin B1, vitamin B2, vitamin A, niasin, karoten. Total kadar abu yang terdapat pada tanaman ini yaitu klorida, sulfat, fosfat, besi, kalsium, magnesium, natrium dan kalium (Bhavana dan Jyoti, 2011).

*C. asiatica* juga memiliki sejumlah makronutrien diantaranya herba yang rendah protein sekitar 2,4%, karbohidrat 6,7%, dan lemak 0,2%. Beberapa laporan yang telah terdapat bahwa *C. asiatica* mengandung kelembaban sekitar 87,7%, serat makan tidak larut 5,4% dan serat makan larut 0,49%, serta 17,0 mg/100 g fosfor, 14,9 mg/100 g zat besi dan 107,8 mg/100 g natrium. Konsumsi asupan serat makan yang cukup berdampak pada kesehatan tubuh yang salah satunya mengurangi resiko pengembangan diabetes. Total kalori dalam 100 g *C. asiatica* adalah 37,0 kkal serta mengandung kalium yang tinggi yaitu sebesar 345 mg dan kalsium sebesar 171 mg. *C. asiatica* juga kaya akan vitamin C sebesar 48,5 mg/100 g, B1 sebesar 0,09 mg/100 g, B2 sebesar 0,19mg/100 g, niasin sebesar 0,1 mg/100 g, karoten 2649 µg/100 g, dan vitamin A sebesar 442 µg/100 g (Chadrika dan Peramune, 2015).

#### **2.1.4 Khasiat Tanaman Pegagan**

Beberapa penelitian yang pernah dilakukan menunjukkan hasil bahwa kandungan dari daun *C. asiatica* memiliki manfaat dapat merevitalisasi otak dan sistem saraf yang memberikan efek signifikan terhadap proses belajar dan mengingat (Kant *et al.*, 2019) dengan menurunkan kadar norepinefrin, dopamin dan 5-HT serta metabolisme pada otak karena mengandung asam brahmik, asam isobrahmik, brahminoside, dan brahmoside yang memiliki sifat psikotropika obat penenang dan antikonvulsan, berguna dalam penanganan demensia gangguan mental dan kecemasan. Hal ini ini juga berlaku pada mentat yang berformulasi polyherbal berguna dalam peningkatan daya ingat, perhatian dan

konsentrasi pada anak-anak yang mengalami kesulitan dalam belajar (Upadhyay *et al.*, 2002). Tanaman ini juga berguna pada anak-anak tunagrahita setelah mengkonsumsi tablet yang diberikan secara oral menunjukkan perubahan kemampuan dan pola perilaku (Schaneberg *et al.*, 2003) karena ekstrak centella telah terbukti sebagai tonik saraf dalam pengobatan ayurveda. Mikronutrien yang terdapat dalam ekstrak berfungsi dapat memperlambat penuaan otak membantu memperbaiki jaringan saraf sehingga perspektif dalam peningkatan memori dan merevitalisasi otak serta meningkatkan rasa perhatian dan konsentrasi, selain itu pegagan telah digunakan selama berabad-abad oleh masyarakat Tiongkok untuk mengontrol kecemasan, merelaksasi dan menenangkan mental (Wijeweera *et al.*, 2006; Jamil *et al.*, 2007).

Ekstrak *centella asiatica* berpengaruh terhadap kemampuan belajar tikus. Ekstrak ini juga berfungsi dalam peningkatan kognitif dan bersifat antioksidan pada pemberian streptozotocin yang menyebabkan gangguan kognitif dan stress oksidatif pada tikus tua. ekstrak *C. asiatica* dapat berpengaruh besar terhadap morfologi saraf dan fungsi otak pada tikus muda (Roa *et al.*, 2005).

Antioksidan pada centella memberikan efek neuroprotektif dan berkhasiat dalam melindungi otak tikus terhadap kerusakan oksidatif terkait usia sedangkan asam asiatik memberikan efek neuroprotektif pada sel kortikal dengan potensiasi mekanisme pertahanan oksidatif seluler. Oleh karena itu, pegagan juga telah terbukti berkhasiat melindungi neuron dari perusakan oksidatif

yang disebabkan oleh paparan glutamat yang berlebihan. Stres oksidatif merupakan peristiwa yang terlihat dalam patogenesis alzheimer karena memiliki efek neuroprotektif pada kognitif dan neuron hipokampus. Stres diketahui juga berdampak buruk pada kemampuan belajar dan mengingat (Lee *et al.*, 2000). Kandungan etanol dan metanol dapat menurunkan kadar glukosa darah menjadi normal dalam tes glukosa terhadap tikus diabetes yang telah diinduksi alakson. Menurut Ngalansom *et al.*, (2008) yang melakukan percobaan menggunakan tikus jantan Spraque-Dawley diinduksi sakit diabetes dan ekstrak centella menemukan bahwa luka pada jaringan epitel yang diobati ekstrak lebih cepat sembuh (Chauhan *et al.*, 2010)

## 2.2 Tinjauan tentang Mencit (*Mus musculus*)

Penelitian biologi membutuhkan hewan coba yang berasal dari peternakan. Sudah puluhan tahun lamanya hewan coba telah menjadi bagian dalam kegiatan penelitian. Suatu penelitian yang dilakukan di laboratorium membutuhkan pengetahuan dan praktik terhadap penanganan hewan coba (Intan dan Khairiri, 2020).

Sebagaimana yang ada di surah Al-Mulk ayat 3-4 sebagai berikut:

﴿الَّذِي خَلَقَ سَبْعَ سَمَاوَاتٍ طِبَاقًا مَا تَرَى فِي خَلْقِ الرَّحْمَنِ مِنْ تَفْوُتٍ فَارْجِعِ الْبَصَرَ هَلْ تَرَى مِنْ فُطُورٍ ﴿٣﴾ ثُمَّ ارْجِعِ الْبَصَرَ كَرَّتَيْنِ يَنْقَلِبْ إِلَيْكَ الْبَصَرُ خَاسِئًا وَهُوَ حَسِيرٌ ﴿٤﴾﴾  
 (المالك/67: 3-4)

*“Dialah yang menciptakan tujuh langit berlapis-lapis. Tidakkah kamu lihat sesuatu yang tidak seimbang pada ciptaan Tuhan Yang Maha Pengasih. Maka lihatlah sekali lagi, adakah kamu lihat sesuatu yang cacat. Kemudian ulangi pandangan (mu) sekali lagi (dan) sekali lagi, niscaya pandanganmu akan kembali*

*kepadamu tanpa menemukan cacat dan ia (pandanganmu) dalam keadaan letih” (Q.S. Al-Mulk [67]: 3-4).*

Surah Al-Mulk ayat 3 terdapat kata *سَمَآوَاتٍ* yang berarti tujuh langit berlapis memiliki makna diantaranya bahwa langit bisa disebut sebagai ruang angkasa karena memiliki ruang yang sangat luas (Jannah, 2018). Allah sebagai sang pencipta langit telah memberikan keistimewaan dan cakupan yang menarikpun diantara yang lain. Kata *يَتَّفَاوَتِ* yang memiliki makna seimbang, makna tersebut mengandung arti bahwa manusia tidak akan melihat ketidakseimbangan dari sang pencipta. Semua yang telah diciptakan itu sesuai dengan apa yang telah ditentukan (Al Maraghi, 1365). Ayat ke-4 Surah Al-Mulk terdapat kata *ارْجِعِ الْبَصَرَ* yang memiliki arti pandanglah sekali lagi. Kata tersebut bermakna jika masih terdapat keraguan dihati tentang ciptaan-Nya, Kita diharuskan mendapatkan kejelasan dengan membuktikannya melalui penglihatan kita dengan berulang-ulang (Ratnasari dan Siti, 2020).

Agama islam membolehkan mengguankan hewan coba sebagai prasarana penelitian dengan sebab yang telah dibenarkan serta tidak menggunakan kekerasan selama penanganan hewan coba. Islam menyarankan perlakuan yang manusiawi dan bermartabat dengan hewan dan melarang melecehkan hewan dari segi fisik dan psikis karena setiap hewan telah dianugerahi emosi dan kebijakan (Larijani *et al.*, 2018).

Persamaan mencit yang ada di laboratorium dengan manusia dari segi anatomi maupun fisiologis menjadi alasan berguna dalam hewan model pada berbagai penelitian biologi. Berikut beberapa keuntungan menggunakan mencit sebagai

model hewan diantaranya sangat mudah dalam proses pemeliharaan serta jumlah individu pada saat kelahiran berjumlah banyak dengan siklus yang pendek (Suckow *et al.*, 2001). Selain itu hewan coba ini memiliki biaya pakan yang murah serta harga beli yang relatif terjangkau (Rejeki dkk, 2018).

Perkiraan sekitar setengah juta tahun yang lalu spesies ini berasal dari Asia Selatan atau Barat Daya, kemudian menyebar ke arah timur dan barat dari Asia Timur dan Eropa Timur serta di seluruh Asia Utara hingga pantai Pasifik di Cina, juga Korea dan Jepang (Chao *et al.*, 2017). Keberadaan nenek moyang mencit untuk saat ini diperkirakan berasal dari India (Phifer-rixey dan Michael, 2015). *Mus musculus* juga mengalami hibridisasi di berbagai negara yaitu Denmark, Belanda, Jerman, Republik Ceko dan Bulgaria (Chao *et al.*, 2017). Awal abad ke-20 *Mus musculus* telah dipergunakan Mendel sebagai model penelitian dalam mengembangkan sistem model genetik kemudian selang beberapa waktu William E. Castle juga menggunakan mencit sebagai pewarisan warna bulu pada tikus serta mencetuskan strain bawaan. Tahun 1909 strain pertama DBA diciptakan, setelah itu barulah ratusan galur bawaan mulai dikembangkan (Phifer-rixey dan Michael, 2015).

Ciri mencit dewasa ialah dimulai dari ciri fisiknya, panjang seluruh tubuh sekitar 150-185 mm, panjang ekor sekitar 74-100 mm, panjang kaki sekitar 15-20 mm, bobot tiap spesies 14-28 g, memiliki warna rambut bulu yang bermacam-macam sesuai dengan strain bawaan diantaranya hitam, putih dan krem, warna perut agak pucat, ekor berwarna lebih terang serta tidak

diselimuti rambut bulu, mata besar berwarna hitam, telinga berbentuk lonjong dan kaku serta moncong yang mengerucut dan kumis yang panjang (Linzey dan Christy, 2005).

Mencit merupakan salah satu model penelitian yang baik karena mereka berukuran kecil dan mudah dijinakkan sehingga mudah untuk ditangani, selain harganya terjangkau, mereka juga memiliki umur yang pendek serta dapat bereproduksi keturunan dalam jumlah banyak (Lambert *et al.*, 2017). Secara fisik mencit mempunyai ukuran dan bobot lebih kecil dari tikus. Strain yang sering digunakan yaitu itu *Mus musculus domesticus*, *Mus musculus* dan *Mus musculus mollossius* serta juga keturunan dari adanya strain masing-masing tersebut (Suckow *et al.*, 2001).

**Tabel 2.1** Fisiologi normal mencit (Arrington, 1972).

Nilai fisiologis	Total yang dibutuhkan
Suhu tubuh	95-102,5°F
Denyut jantung	320-840 bpm
Respirasi	84-280
Berat lahir	2-4 gram
Berat dewasa jantan	20-40 gram
Berat dewasa betina	25-45 gram
Masa hidup	1-2 tahun
Suhu lingkungan	68-79°F
Kelembaban	30-70%
Minum	6-7 ml/hari

BALB/c adalah tikus albino yang termasuk galur tikus rumahan kemudian dikembangkan di laboratorium. Pada tahun 1920 lebih dari 200 generasi di New York, BALB/c diperdagangkan secara global dan termasuk galur in hibrida yang paling banyak digunakan pada penelitian. Strain ini ditemukan oleh Halsey J. Bagg dari Memorial Hospital New York berasal

dari seorang pedagang tikus di Ohio pada tahun 1913. Nama BALB merupakan gabungan dari Bagg dan Albino. Tahun 1935 BALB/c diambil alih oleh George David Snell yang memindahkan koloni ini menuju The Jackson Laboratory, disinilah awal mula dasar dari semua substrain BALB/c yang sampai sekarang digunakan pada penelitian di seluruh dunia (Potter, 1985).

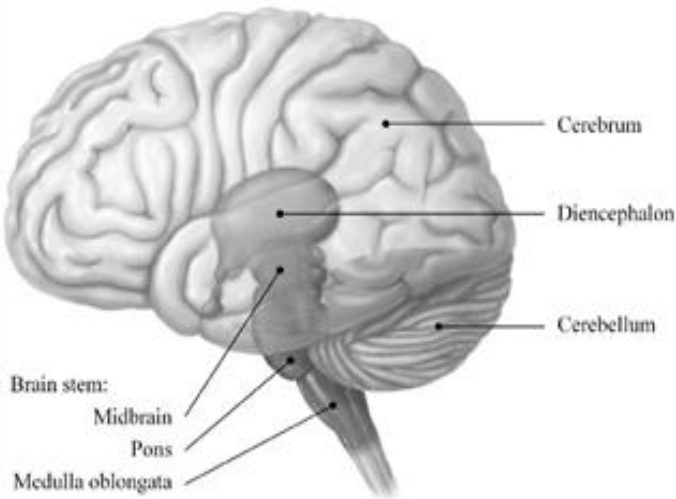
Galur BALB/c memiliki beberapa perbedaan dengan galur lain, walaupun terdapat beberapa kemungkinan bahwa perbedaan dapat disebabkan oleh mutasi dan bukan oleh keturunannya. Tikus BALB/c jantan agak bersifat agresif dan akan menyerang tikus jantan lainnya jika berada di satu kandang yang sama, tetapi tikus BALB/c jauh lebih tenang dibanding tikus yang lain (Hilgers *et al.*, 1985).

## **2.3 Otak dan Hipokampus**

### **2.3.1 Otak**

Otak adalah salah satu organ terbesar dan paling kompleks di tubuh yang terdiri dari miliaran neuron yang berkomunikasi secara bersama-sama membentuk banyak sambungan dan saraf. Otak terdiri dari tiga bagian yaitu cerebrum cerebellum dan batang otak. Cerebrum memiliki dua bagian belahan yaitu otak kiri dan otak kanan. Hemisfer serebral memiliki lipatan dan konvolusi pada permukaannya. Punggungan yang ditemukan di antara konvolusi disebut gyri. Lembah di antara gyri disebut sulci (jamak sulcus). Sulcus dalam disebut celah. Kedua belahan otak ini memiliki lapisan luar berupa matahari abu-abu yang disebut korteks serebral. Cerebellum terdiri dari korteks serebral dan nukleus serebelum dalam. Korteks serebrum terdiri dari tiga lapisan, yaitu lapisan molekuler, purkinje, dan granular. Otak kecil

terhubung ke batang otak oleh struktur yang dikenal sebagai batang otak kecil. Fungsi utama otak kecil adalah untuk memodulasi koordinasi motorik, postur dan keseimbangan. Batang otak terdiri dari bagian otak tengah, pons dan medula. Batang otak ini terletak diantara dasar otak besar dan sumsum tulang belakang (Maldonado dan Khalid, 2021).



**Bagan 2.2** Bagian otak (Western Oregon University)

Cerebrum (otak besar) terbagi menjadi 4 lobus diantara lobus frontal, lobus parietal, lobus temporal dan lobus oksipital. Lobus frontal merupakan lobus terbesar yang terletak di depan belahan otak dan memiliki fungsi penting bagi tubuh yaitu sebagai memori prospektif yang melibatkan ingatan rencana yang telah dibuat dari rencana harian yang sangat sederhana hingga rencana hidup di masa depan, perkataan dan bahasa, kepribadian (emosi), berperilaku sosial, memecahkan masalah, mengambil keputusan dan mengontrolnya. Lobus parietal terletak

diposterior lobus frontal dan superior lobus temporal serta diklasifikasikan menjadi dua wilayah fungsional yaitu lobus parietal anterior dan lobus parietal posterior.

Lobus parietal anterior berisi korteks sensorik primer yang terletak di gyrus postcentral. Sensorik primer menerima sebagian besar input sensorik yang berasal dari thalamus dan bertanggung jawab dalam menerjemahkan sinyal somatosensory sederhana seperti gerakan sentuhan, posisi tubuh, getaran, tekanan, nyeri dan suhu tubuh sedangkan lobus parietal posterior memiliki dua wilayah yaitu lobulus parietal superior berisi korteks asosiasi somatosensory yang bertindak dalam perencanaan motorik dan lobulus parietal inferior memiliki somatosensory korteks sekunder yang bertugas menerima input somatosensory dari talamus dan somatosensory korteks sekunder kontralateral serta menterjemahkan sinyal dalam hal belajar, bahasa, spasial dan stereognosis.

Lobus temporal yaitu bagian terbesar kedua yang menempati fossa cranii media dan terletak di posterior lobus frontalis dan inferior lobus parietal, terdapat dua permukaan yaitu permukaan lateral dan permukaan medial. Lobus temporal ini juga memiliki fungsi dalam hal mengingat. Lobus oksipital adalah lobus paling kecil di korteks cerebrum terletak di wilayah paling posterior otak, posterior lobus parietal dan lobus temporal. Peran lobus ini adalah pemrosesan visual dan interpretasi. Berdasarkan fungsi dan strukturnya, korteks visual dibagi menjadi lima area (v1-v5). Korteks visual primer (v1, BA 17) adalah area pertama yang menerima informasi visual dari talamus dan

terletak disekitar sulcus calcarine. Korteks visual bertugas menerima, memproses dan menafsirkan informasi visual, kemudian informasi yang diproses ini dikirim ke daerah lain menuju otak untuk dianalisis lebih lanjut. Informasi visual ini membantu kita untuk menentukan, mengenali dan membandingkan objek (Jawabri dan Sandeep, 2021).

### **2.3.2 Hipokampus**

Hipokampus terletak di lobus temporal medial otak. Menurut letak pandang lateral otak manusia, lobus frontal berada di sebelah kiri sedangkan lobus oksipital di sebelah kanan lobus temporal dan parental sebagian besar disingkirkan untuk menunjukkan keberadaan hipokampus dibawahnya. Hipokampus merupakan komponen utama dari otak manusia dan mamalia lainnya yang memiliki sistem limbik serta memainkan peran penting dalam memori jangka panjang dan navigasi spasial. Korteks serebral berhubungan erat dengan hipokampus yang strukturnya dengan belahan bayangan cermin di sisi kiri dan kanan otak. Pada manusia dan primata lainnya hipokampus terletak di dalam lobus temporal medial di bawah permukaan kortikal (NeuroNames).

Kata hipokampus awalnya berasal dari seorang ahli anatomi Venesia Julius Caesar Aranzi pada tahun 1587. Nama hipokampus diambil berdasarkan persamaan morfologi dari ulat sutra dan kuda laut yang bahasa latinnya: hippocampus, berasal dari bahasa Yunani yang berarti kuda dan dapat berarti monster laut. Seorang ahli anatomi Jerman Duvernoy pada tahun 1729 yaitu orang pertama yang yang mencetuskan struktur hipokampus dan ia juga meragukan bentuk hipokampus antara

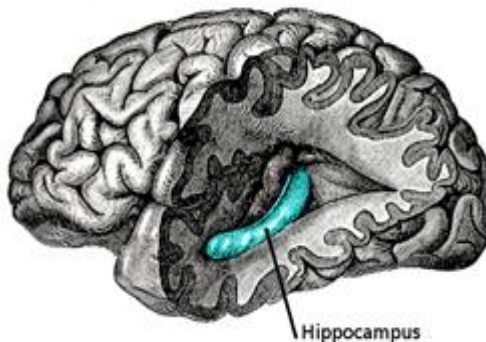
bentuk seperti kuda laut atau ulat sutra. Ahli anatomi Denmark Jacob Winslow pada tahun 1732 menyebutnya sebagai “tanduk ram”. Satu dekade kemudian rekannya ahli bedah De Garengot menggunakan nama “Cornu Ammonis” yang berarti Horn of (tanduk Dewa Mesir Kuno) Amun. Akhirnya struktur tersebut disebut hipokampus. Menurut De Garengot, cornu ammonis dibagi menjadi tiga divisi histologi utama hipokampus yaitu CA1, CA2 dan CA3 (Duvernoy, 2005).

Ahli saraf umumnya setuju bahwa hipokampus memiliki peran penting dalam pembentukan ingatan baru tentang peristiwa yang dialami menyangkut memori episodik atau otobiografi. Bagian dari peran ini adalah keterlibatan hipokampus dalam mendeteksi peristiwa tempat kejadian dan rangsangan baru. Beberapa peneliti melihat hipokampus sebagai bagian dari sistem memori lobus temporal medial yang lebih besar dan bertanggung jawab dalam memori deklaratif umum yaitu ingatan yang dapat dimunculkan secara eksplisit dan verbal. Hal ini akan mencakup ingatan berupa fakta selain memori episodik (VanElzakker, *et al*, 2008).

Kerusakan parah pada hipokampus mengakibatkan kesulitan besar dalam membentuk ingatan baru menjadi permanen (anterograde amnesia) dan seringkali juga mempengaruhi ingatan yang terbentuk sebelum kerusakan dengan kata lain tidak dapat memunculkan ingatan di masa mendatang (retrograde amnesia). Meskipun efek retrograde biasanya meluas tetapi dalam beberapa tahun penderita kerusakan otak pada kasus ingatan terhadap usia tua tetap ada walaupun ingatan lama ini

mengarah pada gagasan bahwa konsolidasi dari waktu ke waktu melibatkan pemindahan ingatan dari hipokampus ke bagian lain dari otak (Squire dan Schacter, 2002).

Gangguan kognitif juga dialami oleh penderita diabetes yang mengalami perubahan perilaku seperti efisiensi psikomotorik seperti kecepatan proses berpikir dan memori akibatnya kecepatan dalam proses berfikir melambat, keseimbangannya terganggu, risiko jatuh meningkat dan patah tulang lebih sering terjadi pada pasien diabetes lanjut usia sehingga menurunkan kualitas hidup (Kowamura *et al.*, 2012). Penyakit diabetes juga menjadi faktor perkembangan demensia disebabkan bahwa hormon insulin mengatur neuron di sistem saraf pusat dan mempengaruhi metabolisme amyloid (Munshi, 2007).



**Gambar 2.3** Letak hipokampus (MESH)

Kerusakan pada hipokampus dan dan korteks prefrontal medial (mPFC) dalam penerjemahan memori dapat mengganggu kemampuan untuk memproses informasi yang diperoleh meskipun pada ada episode yang berbeda pada peristiwa sebelumnya. Satu periode pada penerjemahan memori dapat

terjadi ketika proses belajar baru terjadi. Contoh ketika bertemu dengan seseorang, tempat maupun benda dengan jejak memori yang ditinggalkan. Selama pembentukan pengalaman baru, mekanisme yang didukung oleh hipokampus mengaktifkan kembali memori yang disimpan sebelumnya (Schlichtig dan Alison, 2016).

Area hipokampus CA1 Bertugas membandingkan ingatan sebelumnya dengan informasi yang sudah didapat dari lingkungan sekitar tetapi CA1 juga dapat menjadi penanda adanya pembaharuan dan pengkodean baru dengan meningkatkan plastisitas CA3 (Schlichting *et al.*, 2014). mPFC mempengaruhi penerjemahan memori dengan membiasakan reaktivasi terhadap memori yang relevan terhadap perilaku. mPFC dapat membentuk pola mental berdasarkan mnemonik, yaitu model pembelajaran memori yang mencakup fitur relevansi perilaku dan respon yang sesuai. Model ini dapat aktif ketika informasi yang masuk berkaitan dengan pengetahuan yang ada dan memilih memori spesifik yang relevan dengan tugasnya untuk aktivasi kembali melalui materi putih ke struktur kortikal Lobus Temporal Medial (LTM) yang menyediakan masukan utama ke hipokampus. Hipokampus kemudian dapat memproses kejadian yang diaktifkan kembali ke peristiwa saat ini yang kemudian menghasilkan jejak terjemahan memori. Setelah penerjemahan di hipokampus, model memori dapat diperbarui dengan kejadian baru sesuai kebutuhan melalui input hipokampus langsung ke mPFC, proses ini dapat mewakili

memori terjemahan yang telah diabstraksikan dari episode setiap individu dari waktu ke waktu (Preston, 2013).

#### **2.4 Daya Ingat (Memori)**

Kecerdasan banyak dikembangkan beberapa manusia sesuai dengan ayat Al-quran tetapi ada juga sebagian yang menentangnya. Bahkan Allah seringkali menyindir manusia dengan kecerdasan yang dimiliki manusia melalui firman Allah “apakah kalian tidak berfikir?”, “apakah kalian tidak menggunakan akal ?” “apakah kalian tidak merenungkan kebesaran Allah?” dan lainnya. Sebagaimana telah dijelaskan dalam Al-Baqarah ayat 242:

﴿كَذَلِكَ يُبَيِّنُ اللَّهُ لَكُمْ آيَاتِهِ لَعَلَّكُمْ تَعْقِلُونَ﴾ (البقرة/2: 242)

*"Demikianlah Allah menerangkan kepadamu ayat-ayat-Nya (hukum-hukum-Nya) supaya kamu memahaminya "* (Q.S Al-Baqarah [2]: 242).

Ayat 242 surah Al-baqarah terdapat kata la'allakum ta'qiluna yang memiliki definisi supaya kamu memahaminya. Kata ta'qiluna dikaitkan dengan arti kecerdasan. Hal ini juga berarti bahwa Al-quran memfokuskan masalah kecerdasan terkait dengan akal. Manusia dan hewan memiliki perbedaan yang terletak pada akal. Ayat 242 memiliki kesimpulan bahwa dalam mencapai pemahaman manusia harus menggunakan akalnya dan memahami ayat-ayat Allah, hukum-hukum dan syariat yang sudah terdapat dalam Al-quran. Semua sudah Allah jelaskan dalam Al-quran, jadi manusia hanya bertugas menggunakan potensi akalnya untuk mencapai pemahaman tertentu (Qowim, 2018).

Tulisan tentang pemahaman manusia pada tahun 1700 dan juga karangan William James pada tahun 1895 menghidupkan kembali adanya perbedaan tentang pemahaman kecerdasan, bahwa buku tersebut menyarankan adanya memori utama yang berkapasitas tak terbatas serta dapat merangkul masa kini dan masa lalu dan memunculkan kesadaran. Namun Penelitian Seorang psikologi pada abad ke-19 dan pada abad pertengahan ke-20 menyinggung beragam faktor yang mempengaruhi pembelajaran dan retensi dalam konteks kesatuan dari ingatan manusia. Baru pada tahun 1950-an memori jangka pendek menjadi objek studi perilaku sistematis pada subjek normal (Baddeley, 1976). Pada akhir 1960-an pembagian memori manusia menjadi sistem jangka pendek dan jangka panjang yang menjadi pusat perhatian saat ini (Atkinson dan Shiffrin, 1968).

Tiga tahapan kerja memori yaitu (Mampouw, *et al.*, 2016) :

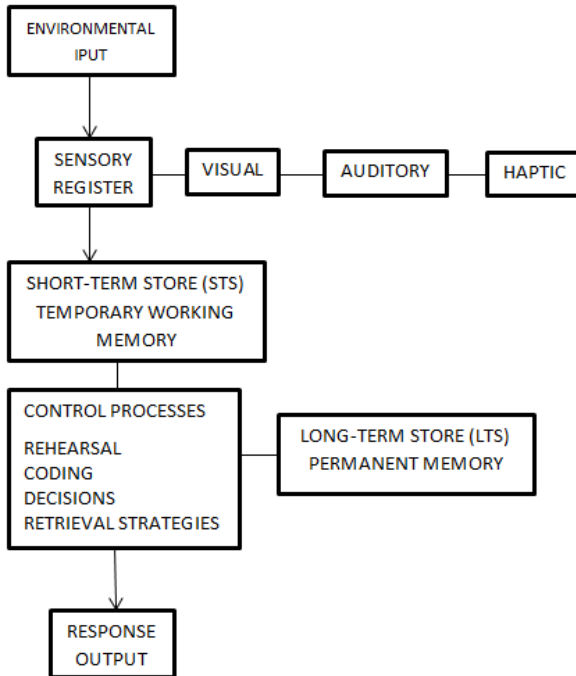
1. Encoding adalah proses memasukkan informasi ke dalam memori. Jika dikaitkan dengan masalah pemecahan, hanya mengkodekan informasi yang relevan yang akan masuk ke informasi jangka pendek dan mengabaikan yang tidak relevan. Proses encoding adalah proses memasukkan informasi ke dalam storage. Proses ini yang berlangsung di memori jangka pendek dan mengirimkan informasi ke memori jangka panjang.
2. Storage adalah proses pengolahan informasi yang telah diterima untuk disimpan pada memori.
3. Retrieval adalah membawa kembali informasi dari penyimpanan. Informasi yang telah diubah menjadi skema baru akan disimpan dalam memori jangka panjang. Skema

yang diaktifkan mengacu pada pengambilan informasi tertentu dalam memori jangka panjang seperti fakta, konsep, prinsip, aturan dan penerapannya.

#### **2.4.1 Memori Jangka Pendek (*Short Term Memory*)**

Memori jangka pendek mengacu pada retensi aktif pada manusia dalam hal mengingat informasi ketika tidak dapat diproses dari lingkungan sekitar. Memori kerja juga dapat disebut STM yang mengacu pada kemampuan untuk mengubah informasi dalam melindungi dari gangguan dan menggunakannya untuk perilaku tingkat tinggi seperti perencanaan penalaran dan pemecahan masalah. STM dan memori kerja sangat penting untuk mempelajari kognitif tingkat tinggi karena diyakini sebagai kontributor penting dalam fungsi dan sifat kognitif seperti pemahaman bahasa, pembelajaran, perencanaan, penalaran dan kecerdasan secara umum (Postle dan Pasternak, 2009).

Memori jangka pendek bertugas menerjemahkan informasi masa saat ini dengan masa lalu dan juga masa depan, karenanya merupakan fungsi penting untuk mempertahankan pemikiran internal dan representasi kognitif aktif kemudian disinkronkan dengan peristiwa eksternal yang sedang berlangsung. Fungsi lebih lanjut dari memori jangka pendek adalah untuk memanipulasi dan mengubah informasi yang saat ini dipertahankan yaitu memori kerja dan sangat terkait dengan fungsi eksekutif dan perhatian (Majerus dan Martial, 2013).

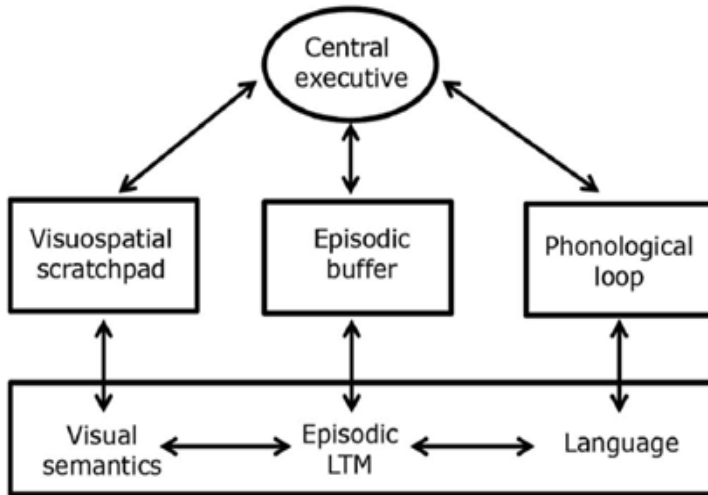


**Gambar 2.4** Model STM Atkinson dan Shiffrin (1971)

### 2.4.2 Memori Jangka Panjang (*Long Term Memory*)

Memori jangka panjang episodik yang berfungsi dalam pengkodean penyimpanan dan pengambilan informasi ini terkait dengan konteks spatiotemporal yang tepat dimana informasi itu dialaminya misalnya peristiwa mengingat pesta ulang tahun teman, mengingat hari ketika seseorang yang diberi penghargaan tinggi, peristiwa penerimaan ijazah sekolah, mengingat liburan yang dihabiskan di suatu tempat tahun lalu, mengingat panggilan telepon yang diterima 10 menit yang lalu. Memori episodik terkait erat dengan memori otobiografi dan konstruksi identitas seseorang sebagai individu dengan sejarah peristiwa pribadi. Memori episodik juga memiliki fungsi berorientasi terhadap masa

depan dengan memungkinkan kita untuk memikirkan peristiwa masa depan yaitu tugas yang harus dilakukan hari ini dan besok, seperti adanya janji pertemuan medis dan janji pertemuan yang direncanakan dengan teman (Majerus dan Martial, 2013).



**Gambar 2.5** Model LTM Baddeley dan Hitch (2000)

Sistem memori jangka panjang lainnya adalah memori semantik yang menyimpan pengetahuan umum informasi dan fakta tentang dunia, misalnya apa itu anatomi tubuh? apa itu laboratorium? apa yang kita lakukan di laboratorium? apa ibukota dari Indonesia? dan mengapa bisa terjadi hawa dingin selama musim dingin?. Hal ini berlawanan dengan ingatan jangka pendek episodik bahwa tidak ada informasi kontekstual yang tepat dikaitkan dengan ingatan semantik, kita hanya tahu bahwa Jakarta adalah ibukota Indonesia bahkan jika kita tidak tahu dimana dan kapan kita mempelajari informasi ini. Pengambilan memori semantik biasanya cepat dan mudah, sementara lebih

lambat dalam usaha pada memori episodik. Memori semantik merupakan memori otobiografi dengan menyimpan relevansi diri tetapi didekontekstualisasikan. Titik ingatan semantik sering diperoleh secara implisit tetapi mereka dapat diambil secara eksplisit sementara ingatan episodik diperoleh dan diambil secara eksplisit contoh pada pengetahuan seperti tanggal lahir dan kebangsaan kerabat dekat (Majerus dan Martial, 2013)

## **2.5 Hubungan STZ, Diabetes Melitus dan Penurunan Daya Ingat**

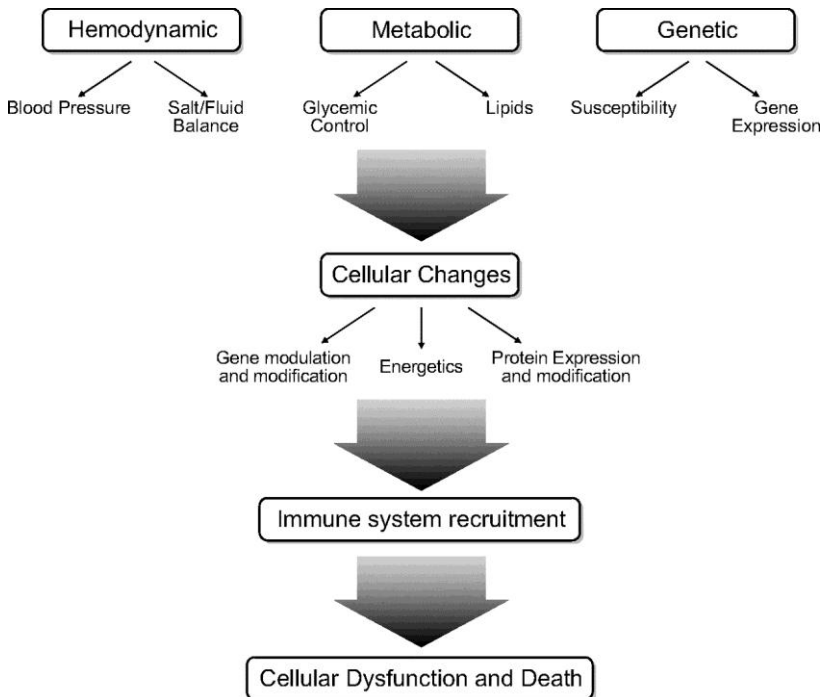
Streptozotocin (STZ) yang memiliki nama kimia  $C_8H_{15}N_3O_7$  awalnya diidentifikasi pada akhir 1950-an sebagai antibiotik dan ditemukan dalam strain mikroba tanah yaitu *Streptomyces achromogenes*. Pada pertengahan 1960-an STZ ditemukan secara selektif beracun dan karenanya digunakan pada model hewan percobaan diabetes serta sebagai pengobatan medis untuk kanker sel beta. STZ penggunaannya dalam kemoterapi kanker telah menerima persetujuan food and drug administration pada Juli 1982 serta obat tersebut kemudian dipasarkan sebagai zanosar (Abdollahi dan Hosseini, 2014).

Diabetes Melitus (DM) terdiri dari sekelompok disfungsi metabolik yang ditandai dengan hiperglikemia akibat defek pada sekresi insulin atau kerja insulin. Persisten hiperglikemia merupakan hubungan evolusi neuropati dan diabetes yang tidak terkontrol karena telah dibuktikan bahwa hiperglikemia meningkatkan produksi oksigen reaktif untuk semua jaringan di seluruh glukosa oksidasi autooksidasi dan glikosilasi. Protein sistem kolinergik memberikan persarafan difusi ke hampir semua otak. Persarafan kolinergik yang bekerja secara luas melalui

reseptor asetilkolin nikotinat telah ditemukan dapat mempengaruhi gairah, perhatian, efek tidur, kelelahan, kecemasan, pusat pemrosesan, rasa sakit, dan fungsi kognitif. Enzim asetilkolinesterase (AChE) ditemukan di terminal kolinergik dan merupakan enzim yang cepat menghidrolisis neurotransmitter asetilkolin (ACh) serta sinapsis kolinergik sebagai hipokampus neuromuscular. Selain itu, otak adalah daerah kortikal utama untuk kolinergik transmisi dalam memantau pembelajaran dan memori serta pemrosesan informasi lebih sensitif terhadap kerusakan oksidatif berkontribusi pada kerusakan saraf dan pembentukan kognitif (Maciel *et al.*, 2016).

Diabetes melitus telah dianggap sebagai gangguan metabolisme umum yang secara serius mempengaruhi kualitas hidup karena dapat menjadi penyebab peningkatan disfungsi kognitif (Yu *et al.*, 2019). Studi terbaru menunjukkan bahwa disfungsi metabolik neurokognitif yang memburuk pada pasien diabetes melitus dapat meningkatkan resiko pengembang alzheimer (Wang *et al.*, 2018). Meskipun banyak penelitian telah dilakukan tentang hubungan antara diabetes melitus dan neuropati, tetapi beberapa penelitian dapat ditemukan tentang efek diabetes pada sistem saraf pusat terutama pada perubahan perilaku yang melibatkan pembelajaran dan daya ingat. Selain itu, diabetes melitus menyebabkan hilangnya neuron di hipokampus yang berperan penting dalam proses memori spasial serta diabetes melitus dapat mengurangi ekspresi enzim sintase oksida nitrat pada hipokampus. Enzim ini memainkan peran penting dalam plastisitas sinaptik dan proses pembelajaran serta

memori (Roufi *et al.*, 2018)



**Gambar 2.6** Skematis komplikasi diabetes (Forbes dan Mark, 2013)

Menurut Himsworth dan Lond (1939), resistensi insulin dapat didefinisikan sebagai sinyal seluler dalam merespon hormon insulin dan terdapat banyak sel yang bergantung pada pengambilan glukosa yang dimediasi insulin akan digunakan atau disimpan sebagai glikogen. Selain itu adanya insulin menandakan berkurangnya kebutuhan metabolisme lipid sebagai tanda nilai glukosa rendah, memobilisasi asam lemak bebas serta disimpan dalam jaringan. Insulin adalah penghambat autofagi yang dimana ia bertindak untuk membatasi pembentukan autophagasom.

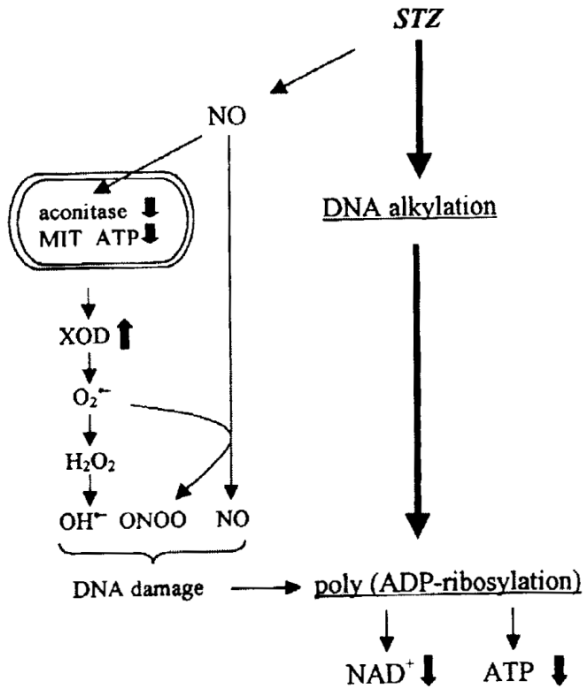
Autofagi adalah proses seluler yang bertanggung jawab atas pemecahan protein menjadi asam amino penyusunnya pada saat dibutuhkan, salah satunya yaitu gangguan metabolisme seperti diabetes. Hal ini berarti konsentrasi insulin plasma dapat memiliki efek terhadap komplikasi diabetes melalui kerusakan seluler dan pemrosesan protein yang dihabiskan. Autofagi juga meningkat sesuai dengan konsentrasi insulin yang lebih rendah dan merupakan mekanisme adaptif terhadap kematian sel (Forbes dan Mark, 2013) .

Peningkatan enzim glukoneogenesis dapat menurun diakibatkan pemberian triterpenoid yang berfungsi menghambat metabolisme atau glikogenesis serta dapat mempertahankan aktivitas triterpenoid ketika hewan coba diobati dengan *C. asiatica* (Ramachandran dan Saravanan, 2013). Triterpenoid dapat membantu dalam penyembuhan luka serta dapat meningkatkan elastisitas kulit, meningkatkan antioksidan pada luka serta meningkatkan aliran darah ke luka pada area sekitarnya. Triterpen adalah kelompok senyawa aktif pada *C. asiatica*. glikosida triterpen terbesar adalah asiaticoside (Hamidpour *et al.*, 2015)

Kumar *et al.*, (2002) juga menjelaskan bahwa ekstrak *C. asiatica* berkhasiat dalam menunjukkan penurunan respon penghindaran pada tes mengingat dalam percobaannya, meningkatkan retensi memori dan pembelajaran dengan cara kerja mengurangi lemak peroksidasi serta mengurangi pertumbuhan enzim antioksidan endogen pada otak. Orang dewasa lanjut usia mengalami perubahan neurokimia dan

perilaku yang kemudian akan distabilkan melalui fungsi kognitif yang terdapat pada *C. asiatica* memberikan hasil dalam meningkatkan ketenangan dan kewaspadaan memori dalam memberikan respon yang baik pada memori kerja khususnya pada memori spasial (Wattanathorn *et al.*, 2007).

Cara kerja STZ pada sel  $\beta$  dibarengi penurunan sekresi insulin dan perusakan oksidasi glukosa sehingga menyebabkan terjadinya hiperglikemia dengan insulin darah yang menurun. STZ merusak sel  $\beta$  pankreas melalui pengangkut glukosa GLUT2 sehingga STZ menyebabkan perubahan pada DNA dalam sel  $\beta$  pankreas. STZ adalah pendonor Oksida Nitrat (NO) yang dapat menyebabkan kerusakan pada sel pankreas. Sel  $\beta$  pankreas yang terpapar STZ menunjukkan perubahan peningkatan aktivitas siklus guanylyl dan peningkatan pembentukan cGMP. Pembentukan superoksida anion pada mekanisme STZ berdampak pada pengurangan oksigen mitokondria sehingga dapat membatasi ATP dan penipisan nukleotida di sel  $\beta$  serta peningkatan aktivitas xanthine oxidase. Kerusakan DNA yang diinduksi STZ mengaktifkan poli(ADP-ribosa). Proses ini menyebabkan penipisan NAD<sup>+</sup> seluler, pengurangan ATP, penghambatan sintesis dan sekresi insulin (Szkudelski, 2001).

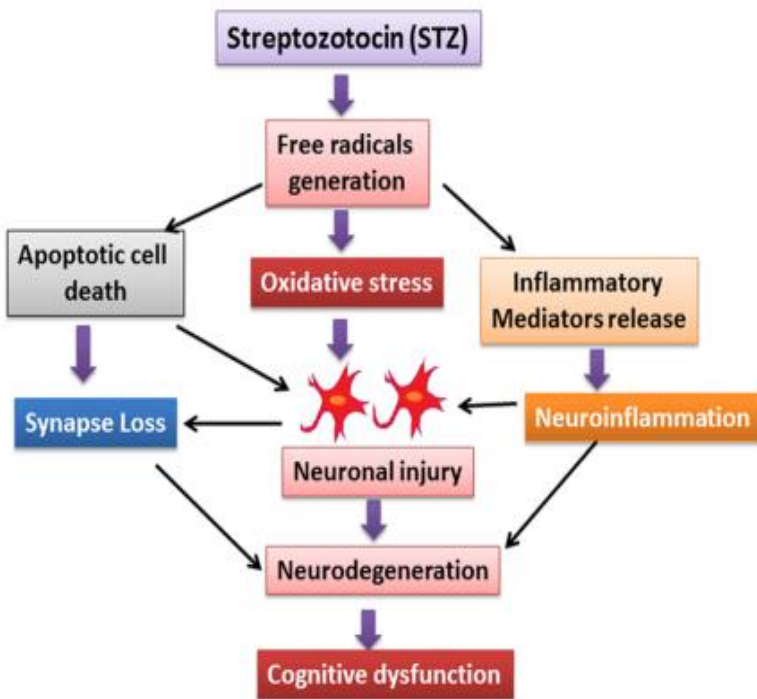


**Gambar 2.7** Mekanisme penginduksi STZ (Szkudelski, 2001)

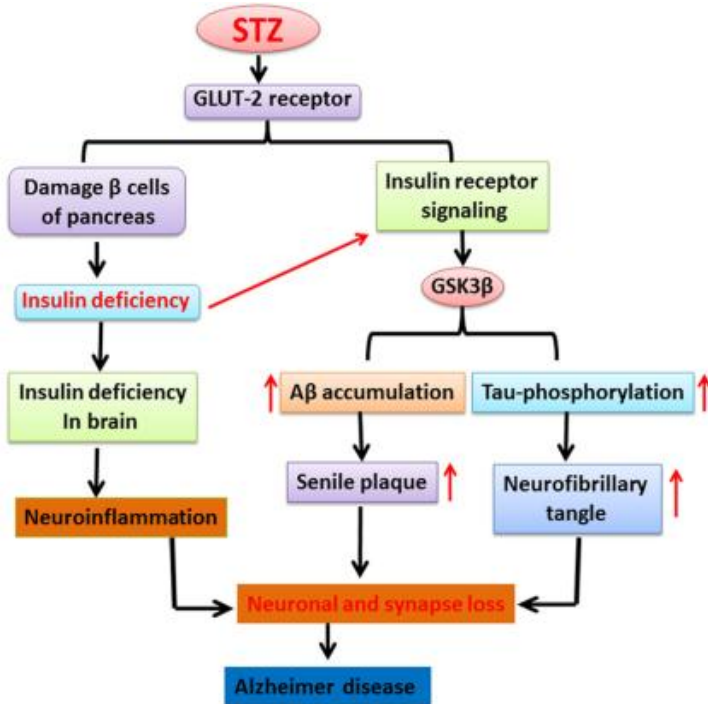
DM juga dapat menyebabkan penyakit saraf yang berdampak pada penurunan volume hipokampus, penurunan memori serta pembelajaran (Ahmadpour, 2008). Hal tersebut disebabkan adanya induksi STZ dapat terjadi stres oksidatif. Stres yang kronik akan mengubah susunan saraf di hipokampus yaitu menurunkan dendrite spines dan reseptor N-methyl D-Aspartate (NMDA) bahwa komponen tersebut ialah struktur penting untuk daya ingat (Sandi, 2004).

STZ dapat mempengaruhi kerja otak pada gambar tersebut bahwa STZ merupakan pendonor NO dalam bentuk radikal bebas. Radikal bebas dapat menyebabkan stres oksidatif dimana

keadaan tubuh terjadi ketidakseimbangan antara kemampuan tubuh untuk menetralsisir dan kadar radikal bebas dalam tubuh. Hal ini menyebabkan adanya penumpukan radikal bebas yang kemudian menimbulkan oksidasi serta akan merusak struktur jaringan dan sel. Otak akan mengalami cedera saraf yang kemudian berakibat pada kerusakan saraf, di mana kerusakan saraf akan mempengaruhi fungsi kognitif otak (Kamat, 2015).



**Gambar 2.8** Mekanisme STZ mempengaruhi disfungsi kognitif (Kamat, 2015)



**Gambar 2.9** Cara kerja STZ menyebabkan alzheimer (Kamat, 2015)

STZ pada pasien alzheimer bekerja dengan merusak sel beta pankreas yang akan menyebabkan defisiensi insulin. Selain itu, STZ dapat menyebabkan gangguan reseptor insulin pada otak yang kemudian mengakibatkan perubahan glikogen sintase kinase. Setelah itu, perubahan tersebut akan menyebabkan terjadinya peningkatan fosforilasi, kusutnya benang neurofibril dan adanya plak pikun. Kemudian dapat berimbas pada disfungsi neuron dan saraf yang menyebabkan penyakit alzheimer (Kamat 2015).

## **2.6 Kerusakan (Nekrosis) Hipokampus**

Nekrosis adalah cedera sel yang dapat menyebabkan sel akan mengalami kematian lebih awal pada jaringan melalui proses autolisis. Nekrosis sel akan terjadi disebabkan kerusakan sel atau trauma seperti perubahan suhu yang ekstrem, cedera mekanis dan kekurangan oksigen. Kematian sel dapat terjadi disebabkan tidak terkontrolnya sel sehingga sel menjadi rusak dan berpotensi menimbulkan masalah kesehatan (Kevin, 2010).

Tekanan yang terlalu berat dan terjadi cukup lama serta melebihi kapasitas adaptif dari sel dapat menyebabkan kematian sel sehingga sel tidak mampu lagi mentolerir perubahan. Segerombol sel yang mengalami kematian sel dapat diketahui dengan adanya lisisnya enzim-enzim yang melarutkan berbagai unsur sel serta akan timbul peradangan. Leukosit akan bertugas mencerna sel-sel yang mati bahkan terjadi perubahan secara morfologis. Kerusakan sel akan berdampak perubahan pada nukleus khususnya pada sel yang mengalami neurotik. Perubahannya ditandai dengan adanya perubahan makroskopis, perubahan mikroskopis serta perubahan kimiawi (Kevin, 2010).

Nukleus saat mengalami nekrosis akan terlihat piknosis yaitu sel lambat laun akan menyusut, terjadi penggumpalan, jumlah kromatin meningkat, berwarna gelap dan memiliki batas yang tidak teratur. Tahap kedua, karioreksis yaitu terjadi perobekan pada inti sel sehingga inti sel hancur dan terjadi pemisahan kromatin kemudian membentuk fragmen serta menyebabkan materi kromatin tersebar dalam sel. Tahap selanjutnya yaitu kariolisis, inti sel akan tercerna sehingga tidak dapat dijumpai intinya lagi dan akan benar-benar menghilang (Kevin, 2010).

Hipokampus beresiko tinggi terjadi kerusakan karena membutuhkan metabolisme yang cukup tinggi. Hipokampus juga bagian dari otak yang terbentuk dari sel saraf merupakan komponen utama dari otak. Saraf yang mengalami kerusakan akan mengalami perubahan struktur dengan inti hipnotik dan sitoplasma eosinofilik. Beberapa tempat akan mengalami lisis neuron dan spongiosis serta perubahan tersebut juga akan berdampak pada neokorteks, piriformis, amygdala dan batang otak (Kristianingrum, 2016).

## **BAB III METODE PENELITIAN**

### **3.1 Rancangan Penelitian**

Penelitian ini tergolong penelitian eksperimental menggunakan Rancangan Acak Lengkap (RAL) menggunakan 6 perlakuan dan 4 ulangan, bermaksud untuk mengetahui pengaruh pemberian ekstrak pegagan (*Centella asiatica*) terhadap mencit (*Mus musculus*) jantan yang diinduksi dengan 3 jenis dosis berbeda.

### **3.2 Waktu dan Tempat Penelitian**

Penelitian ini dilakukan pada bulan Maret 2020 – Mei 2021. Aklimatisasi dilakukan dalam waktu 14 hari, kemudian dilakukan penimbangan bobot. Perlakuan hewan model dilakukan selama 28 hari. Pemeliharaan, penimbangan bobot, perlakuan hewan model di Laboratorium Fisiologi Hewan Program Studi Biologi Fakultas Sains dan Teknologi Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang.

### **3.3 Variabel Penelitian**

Variabel penelitian yang digunakan untuk penelitian ini yaitu variabel bebas, variabel terikat serta variabel kontrol, sebagai berikut:

1. Variabel bebas pada penelitian ini yaitu, ekstrak pegagan (*Centella asiatica*) dengan dosis 120 mg/kg BB, 180 mg/kg BB dan 240 mg/kg BB diberikan secara oral.
2. Variabel terikat pada penelitian ini yaitu, daya ingat mencit menggunakan uji jarvik
3. Variabel kontrol pada penelitian ini yaitu, mencit (*Mus musculus*) BALB/c, jenis kelamin jantan usia  $\pm$  2-3 bulan

dengan bobot  $\pm$  25-30 gram yang diaklimatisasi dalam 14 hari menggunakan pakan pellet BR1 dan minuman secara *ad libitum*.

### 3.4 Populasi dan Sampel

Hewan coba yang digunakan pada penelitian ini yaitu mencit (*Mus musculus*) galur BALB/c jenis kelamin jantan, usia  $\pm$  2-3 bulan dengan bobot  $\pm$  25-30 gram. Hewan coba didapatkan dari Unit Pengembangan Hewan Percoban (UPHP) beralamat di Jl. Soekarno Hatta Malang. Jumlah kelompok sampel pada penelitian ini terdapat 6 kelompok dan masing – masing kelompok terdiri dan 4 hewan model, jadi total keseluruhan sampel mencit yang dibutuhkan sebanyak 24 ekor.

Rumus penentuan jumlah ulangan didasarkan pada perhitungan Freeder:

$$(n-1) (t-1) \geq 15$$

Keterangan: n = jumlah hewan yang diperlukan

t = jumlah kelompok perlakuan

$$(n - 1) (6 - 1) \geq 15$$

$$(n - 1) (5) \geq 15$$

$$5n - 5 \geq 15$$

$$5n \geq 20$$

$$n \geq 4$$

Jadi jumlah total hewan model yang digunakan untuk 6 kelompok pada penelitian ini sebesar 24 ekor mencit. Mencit jantan digunakan pada penelitian ini karena adanya penelitian yang dilakukan Gur dan Ruben (2002), bahwa pada pria dewasa sekitar usia 18-45 tahun telah mengalami penurunan yang

signifikan terkait fungsi kognitif pada hipokampus serta adanya pendapat bahwa pria lebih unggul dalam hal memori visual sedangkan wanita lebih unggul dalam hal memori verbal (Alsayyad *et al.*, 2020).

### **3.5 Alat dan Bahan**

Alat yang digunakan pada penelitian ini yaitu timbangan analitik, beaker glass 1000ml, shaker, Erlenmeyer 500 ml, gelas ukur, corong gelas, pengaduk kaca, glukometer, kertas saring, *rotary evaporator*, corong buncher, spatula, stirrer, kertas whatmann, *Freezer*, aluminium foil, kertas label, plastik wrap, kantong palstik, karet gelang, kandang hewan model, alur dan mortar, saringan mesh, spuit, alat uji menghindar pasif (uji jarvik).

Bahan yang digunakan pada penelitian ini antara lain mencit jantan (*Mus musculus*) galur BALB/c berumur  $\pm$  2-3 bulan, serbuk pegagan (*Centella asiatica*), aquades, etanol 70%, STZ, skopolamin, metformin, sekam, pakan mencit pellet BR1, minum mencit.

### **3.6 Prosedur Penelitian**

#### **3.6.1 Pembuatan Ekstrak Pegagan**

Pembuatan ekstrak pegagan (*Centella asiatica*) 200 gram simplisia bubuk direndam menggunakan pelarut etanol 70% menggunakan perbandingan 1:5, setelah itu larutan dihomogenkan menggunakan shaker selama 24 jam. Larutan disaring menggunakan kertas whatmann atau vacum yang menggunakan corong buncher. Sisa ekstrak kemudian dimaserasi ulang dan dihomogenkan selama 24 jam menggunakan shaker dengan kecepatan 130 rpm. Filtrat yang didapat dari proses maserasi segera dipisahkan menggunakan

*rotary evaporator* pada suhu 50°C serta hasilnya ditempatkan pada erlenmeyer 250 ml untuk ditempatkan di *freezer*.

### **3.6.2 Persiapan Hewan Model**

Mencit jantan yang akan digunakan sebagai hewan model ditempatkan pada kandang yang berisi 4 ekor pada setiap kandangnya, kemudian mencit menjalani proses aklimatisasi yaitu pemeliharaan hewan coba dengan tujuan adaptasi terhadap lingkungan baru melalui penstabilan secara fisiologi, psikologi dan nutrisi yang diperoleh sebelum digunakan (Conour *et al.*, 2006). Aklimatisasi bertempat di laboratorium Hewan Coba selama 14 hari. Jika ditemukan hewan model yang sakit hingga terjadi kematian, atau mengalami penurunan bobot lebih dari 10%, maka hewan coba akan dikeluarkan dari proses penelitian (Hasanah, 2015). Selama aklimatisasi, mencit tetap diberi makan serta minum secara *ad libitum*, kemudian ditimbang bobot mencit.

### **3.6.3 Pembagian Kelompok Sampel**

Penelitian ini terdapat 6 kelompok perlakuan, yang masing-masing terdiri dari 4 ulangan. Pembagian kelompok perlakuan sebagai berikut:

1. (K+): mencit diinduksi STZ 40 mg/kg BB selama 3 hari dan 60 mg/kg BB selama 2 hari, tanpa perlakuan ekstrak pegagan.
2. (K-): mencit normal, tanpa perlakuan.
3. P1: mencit diinduksi STZ 40 mg/kg BB selama 3 hari dan 60 mg/kg BB selama 2 hari secara intraperitoneal kemudian ditunggu selama 28 hari. Setelah itu diberi ekstrak pegagan 120mg/kg BB selama 28 hari.
4. P2: mencit diinduksi STZ 40 mg/kg BB selama 3 hari dan 60 mg/kg BB selama 2 hari secara intraperitoneal kemudian

- ditunggu selam 28 hari. Setelah itu diberi ekstrak pegagan 180mg/kg BB selama 28 hari.
5. P2: mencit diinduksi STZ 40 mg/kg BB selama 3 hari dan 60 mg/kg BB selama 2 hari secara intraperitoneal kemudian ditunggu selam 28 hari. Setelah itu diberi ekstrak pegagan 240mg/kg BB selama 28 hari.
  6. M : mencit diinduksi STZ 40mg/kg BB selama 3 hari dan 60 mg/kg BB selama 2 hari kemudian ditunggu selama 28 hari. Setelah itu diberi metformin 25mg/kg BB selama 28 hari.

#### **3.6.4 Pembuatan Mencit Model Nekrosis Otak**

Pembuatan hewan model nekrosis dalam keadaan diabetes kronis, mencit diinjeksi dengan STZ secara intraperitoneal menggunakan dosis 40 mg/kg BB selama 3 hari dan dosis 60 mg/kg BB selama 2 hari berturut turut. Mencit dibiarkan selama 9 hari tanpa ada perlakuan apapun agar didapatkan mencit dalam keadaan diabetes kronis. Pada hari ke 14, dikakukan pengecekan kadar gula darah. Apabila kadar gula darah masih normal maka dilakukan injeksi ulang.

Hal tersebut juga dilakukan dalam penelitian Dutta dan Pallav (2016) untuk membuat tikus dalam keadaan diabetes kronis dilakukan pengkonversian usia manusia ke usia tikus. Hewan model usia 3 bulan digunakan pada penelitian ini sebab usia 3 bulan jika dihubungkan dengan usia manusia tercatat setiap umur satu tahun pada manusia setara dengan umur sembilan hari pada mencit, oleh karena itu diharapkan dalam waktu 28 minggu mencit sudah mengalami nekrosis otak.

Menurut Szkudelski (2001), cara kerja STZ dengan dosis 100 mg/kg BB pada sel beta dibarengi perubahan insulin dan konsentrasi glukosa. Dua jam setelah injeksi terjadi hiperglikemia, hiperglikemia diamati bersamaan dengan penurunan insulin dalam darah. Enam jam kemudian, hiperglikemia terjadi dengan keadaan insulin yang tinggi dalam darah. Akhirnya hiperglikemia berkembang, insulin darah menurun. Perubahan kadar glukosa darah dan kadar insulin menunjukkan abnormalitas sel beta serta STZ mengganggu oksidasi glukosa. Hal ini berarti tidak seimbang antara kadar insulin dan glukosa darah.

### **3.6.5 Prosedur Pemberian Terapi**

Ekstrak pegagan (*Centella asiatica*) dilarutkan dengan buffer sitrat kemudian diberikan secara oral dengan 3 dosis berbeda yaitu 120 mg/kg BB, 180 mg/kg BB, 240 mg/kg BB setiap hari selama 28 hari. Mencit kelompok K (-) hanya diberi air biasa dan kelompok K+ hanya diberi STZ. Kelompok M (metformin) diberikan perlakuan 25 mg/kg BB selama 28 hari.

### **3.6.6 Pengambilan Sampel**

Pengujian daya ingat dilakukan menggunakan alat uji menghindari pasif modifikasi dari jarvik. Alat ini memiliki 2 ruangan, ruang kecil berukuran 25 x 15 cm diberi penerangan lampu 25 watt dan ruang besar berukuran 50 x 50 x 50 cm tanpa diberi penerangan tetapi pada lantainya diberi anyaman berupa kawat parallel yang kemudian dialiri tegangan listrik sebesar 5 mA. Di tengah-tengah kedua ruangan tersebut ada pintu kecil yang menghubungkan kedua ruangan berukuran 10 x 7,5 cm (Herlina, 2010).

Pengujian dapat dilakukan ketika mencit diletakkan pada ruangan kecil dalam keadaan terang dan secara pasif diharapkan masuk ke ruangan besar dalam keadaan gelap, setelah itu segera kaki mencit dikejutkan menggunakan tegangan listrik setelah masuki ruang gelap. Proses pengambilan data, dicatat waktu yang diperlukan mencit dari mulai memasuki ruangan kecil sampai ke ruangan besar menggunakan *stopwatch*, hasilnya dimasukkan ke uji *Learning Time* (LT). Sebelum mencit dikembalikan ke kandang, mencit disuntikkan skopolamin secara intraperitoneal (Herlina, 2010).

Selang 24 jam, uji menghindari pasif dilakukan untuk yang kedua kalinya menggunakan cara yang hampir sama dengan uji *learning time* yaitu mencit diharapkan dapat memasuki ruangan dalam keadaan terang dan menuju ke ruangan gelap tetapi tanpa adanya kejutan listrik pada area kakinya. Total lama waktu dalam memasuki ruangan terang menuju ke ruangan gelap disebut *Retention Time* (RT) atau disebut uji mengingat. Waktu untuk uji retensi adalah maksimal 600 detik. Subjek dikatakan mengingat dengan baik jika pada uji retensi, mencit belum lama memasuki ruang gelap selama 600 detik. Mencit bisa dinyatakan belajar dan mengingat dengan baik apabila  $RT - LT > 0$  dan variabel lama retensi yang menggambarkan kemampuan belajar dan mengingat adalah  $RT - LT$  (Herlina, 2010).

### **3.7 Analisis Data**

Data yang sudah didapatkan pada penelitian ini berupa data kuantitatif hasil *Learning Time* (LT) dan *Retention Time* (RT), kemudian dianalisis menggunakan aplikasi SPSS 2021 dan deskriptif menggunakan Excel 2010. Langkah selanjutnya, data

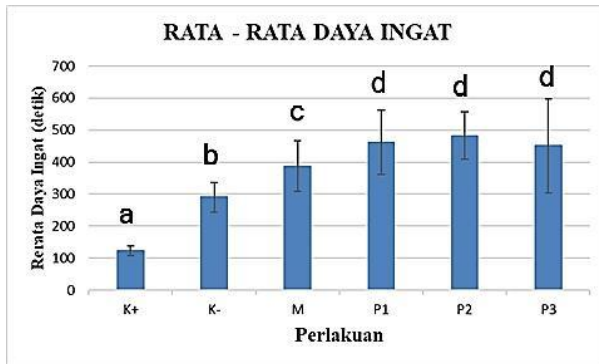
dari total kelompok diuji normalitas dan homogenitas, apabila data bernilai normal dan homogeny yang artinya nilai  $\alpha > 0.05$  maka dianalisis menggunakan uji ANOVA. Apabila adanya perbedaan yang signifikan pada uji parametrik maka dilakukan uji lanjut (DMRT). Data yang tergolong non-parametrik dianalisis menggunakan uji *Brown-Forsythe*, jika hasilnya F hitung < F tabel (0.05) maka  $H_0$  ditolak dan  $H_a$  diterima dan dilanjutkan uji *Games-Howell* dengan nilai signifikansi 5%.

## BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN

Berdasarkan hasil penelitian tentang pengaruh ekstrak pegagan (*Centella asiatica*) terhadap daya ingat mencit (*Mus musculus*) yang diinduksi streptozotocin (STZ) memberikan hasil yang berbeda-beda pada tiap kelompok perlakuan. Data dari hasil uji jarvik diolah menggunakan aplikasi SPSS. Langkah pertama yang dilakukan yaitu uji homogenitas, hasil dari uji homogenitas menggunakan uji homogen lavene memberikan nilai  $\alpha = 0.12 > 0.05$ . Nilai  $\alpha$  tersebut menunjukkan bahwa data bersifat homogen. Langkah kedua, dilakukan uji normalitas kolmogrov-smirnov, hasil dari uji tersebut yaitu nilai  $\alpha = 0.384 > 0.05$ . Hal ini berarti bahwa data terdistribusi normal. Selanjutnya, data diolah menggunakan uji ANOVA yang menunjukkan hasil nilai  $\alpha 0.001 < 0.05$ . Jadi hal tersebut menunjukkan bahwa pemberian pegagan (*Centella asiatica*) memberikan pengaruh terhadap daya ingat mencit (*Mus musculus*) yang diinduksi streptozotocin (STZ). Langkah terakhir, data diuji menggunakan uji lanjut yaitu uji DMRT yang berfungsi untuk mengetahui adanya perbedaan antar tiap kelompok yang diberikan perlakuan yang berbeda. Berikut rerata yang didapatkan:

**Tabel 4.1** Hasil rerata daya ingat mencit

No	Perlakuan	Rerata Daya Ingat (detik) $\pm$ Std. Deviasi
1	K+	123, 25 $\pm$ 15, 56
2	K-	289, 75 $\pm$ 46, 55
3	M	387, 50 $\pm$ 80, 20
4	P1	461, 75 $\pm$ 99, 70
5	P2	482, 50 $\pm$ 73, 98
6	P3	451, 00 $\pm$ 146, 98



**Gambar 4.1** Keterangan: K+ (STZ), K- (normal), M (STZ+metformin), P1 (STZ+ekstrak pegagan 120 mg/kg BB), P2 (STZ+ekstrak pegagan 180 mg/kg BB), P3 (STZ+ekstrak pegagan 240 mg/kg BB)

Berdasarkan gambar (4.1), Pada perlakuan K+ nilai rerata yang didapatkan paling rendah yaitu 123.25 detik disebabkan kelompok perlakuan ini ialah mencit yang hanya diinduksi STZ dan berbeda nyata diantara semua kelompok perlakuan. Pada perlakuan P1, P2 dan P3 berpengaruh secara signifikan dibandingkan perlakuan K- dan M nilai reratanya semakin naik. Perlakuan K+ menunjukkan nilai rerata daya ingat paling rendah berarti adanya pengaruh streptozotocin terhadap rerata daya ingat mencit dan penurunan kognitif semakin memburuk bersamaan meningkatnya hiperglikemia. STZ sendiri dapat menimbulkan hiperglikemia dan terbukti menjadi penyebab kerusakan di otak. Hal ini terjadi akumulasi inflamasi dalam otak pasien DM. Inflamasi saraf memainkan peran penting sehingga akan menjadi penghambat kesadaran serta trauma.

STZ adalah agen yang memicu terjadinya kerusakan sel neuron otak dan sel  $\beta$  pankreas dengan GLUT-2 yang kemudian

dapat menyebabkan kerusakan pada DNA (Zafar, 2010). Hal ini menjelaskan bahwa STZ dapat menyebabkan kognitif menurun dengan meningkatnya hiperglikemia, oleh karena itu hiperglikemia yang tidak diobati dalam jangka waktu lama dapat menjadi salah satu penyebab ensefalopati diabetes dan adanya respon inflamasi yang mempengaruhi kerja dan kerusakan neuron.. Kehilangan fungsi perilaku dan kognitif, saraf dan penurunan kepadatan materi putih sel-sel bermielin serta berdasarkan data neuroimaging menunjukkan atrofi materi putih di daerah otak frontal dan temporal dapat dikaitkan dengan defisit kognitif tertentu seperti daya ingat, kecepatan pemrosesan informasi, fungsi eksekutif, perhatian dan kecepatan keterampilan motorik (Rajashree *et al.*, 2011).

STZ juga bekerja langsung pada sel  $\beta$  pankreas bersamaan dengan sitotoksinya yang dimediasi oleh ROS (*Reactive Oxygen Species*) dapat mengaktifkan produksi radikal bebas dan stres oksidatif (Tatto, 2017). Stres oksidatif telah diketahui menyebabkan kerusakan oksidatif biomakromolekul, lipoprotein di dalam membran sel. Peningkatan MDA dianggap sebagai indikator spesifik peroksidasi lipid selama kerusakan oksidatif yang disebabkan oleh stres oksidatif berkontribusi gangguan serius pada definisi pembelajaran dan memori selama penuaan pada tikus. Stres oksidatif dapat secara serius berkontribusi pada disfungsi mitokondria dan akhirnya memicu serangkaian apoptosis yang diaktifkan caspase di neuron. Caspase 3 dianggap sebagai indikator apoptosis. *C. asatica* berfungsi dalam mengurangi stres oksidatif dikaitkan dengan efek pembersih

radikal bebas dan kemampuan untuk mempertahankan tingkat aktivitas enzim antioksidan endogen (Mao *et al.*, 2014).

Berdasarkan grafik menunjukkan bahwa perlakuan P1, P2 dan P3 berpengaruh secara signifikan karena memiliki notasi yang sama tetapi berbeda nyata dengan perlakuan yang lain. Dilihat dari rata-rata daya ingat menunjukkan bahwa pemberian ekstrak pegagan dengan perlakuan 120 mg/kg BB (P1), 180 mg/kg BB (P2) dan 240 mg/kg BB (P3) berpengaruh terhadap daya ingat mencit yang diinduksi STZ. Hal ini karena ada kandungan senyawa triterpenoid yang berfungsi dalam melancarkan peredaran darah ke otak. Menurut Sutardi (2016) triterpenoid memiliki fungsi peningkatan mental dan bersifat tonik. Selain itu senyawa ini berfungsi melancarkan pembuluh darah ke otak.

Fungsi dari *C.asiatica* juga dapat mencegah degenerasi saraf, membantu menjaga fungsi neuron hipokampus dan interneuron dengan cara mengekspresikan  $\text{Na}^+ / \text{K}^+ \text{-ATP-ase}$  dalam membran aksonal dan dendritiknya karena penurunan aktivitas  $\text{Na}^+ / \text{K}^+ \text{-ATP-ase}$  dapat mempengaruhi fungsi kognitif dan sebagai penanda penurunan aktivitas neuron hipokampus pada penyakit yang berhubungan dengan mutasi protein ini. Selain hiperglikemia, aktivitas  $\text{Na}^+ / \text{K}^+ \text{-ATP-ase}$  hipokampus juga dihambat oleh RE yang mengakibatkan depolarisasi kalsium, depolarisasi penyebab asetilkolin sekresi secara terus menerus yang mengakibatkan neurotransmisi kolinergik tetap stabil. Pemberian *C. asiatica* dapat mengembalikan  $\text{Ca}^{2+}$  dan  $\text{Mg}^{2+} \text{-ATP-ase}$  aktivitas hipokampus sehingga mengembalikan fungsi

hipokampus dan dapat meningkatkan daya ingat pada pasien diabetes. Sebuah penelitian sebelumnya melaporkan bahwa pada diabetes degenerasi saraf disebabkan oleh apoptosis sel. (Giribabu *et al.*, 2014). Penelitian ini juga didukung oleh Gupta (2003) menunjukkan ekstrak pegagan dapat meningkatkan fungsi kognitif dan dapat memberikan antioksidan.

Salah satu bukti kebenarannya bahwa Allah adalah maha pencipta dan sesungguhnya dalam penciptaan-Nya terdapat tanda-tanda kekuasaan Allah yang diperuntukkan bagi orang-orang yang berakal, seperti yang tertulis dalam Q.S Ali-Imran ayat 191:

﴿الَّذِينَ يَذْكُرُونَ اللَّهَ قِيَامًا وَقُعُودًا وَعَلَىٰ جُنُوبِهِمْ وَيَتَفَكَّرُونَ فِي خَلْقِ السَّمٰوٰتِ  
وَالْاَرْضِ رَبَّنَا مَا خَلَقْتَ هٰذَا بٰطِلًا سُبْحٰنَكَ فَقِنَا عَذٰبَ النَّارِ ﴿١٩١﴾﴾ ( آل عمران/3:

(191

*“(yaitu) orang-orang yang mengingat Allah sambil berdiri atau duduk atau dalam keadan berbaring dan mereka memikirkan tentang penciptaan langit dan bumi (seraya berkata): “Ya Tuhan Kami, Tiadalah Engkau menciptakan ini dengan sia-sia, Maha suci Engkau, Maka peliharalah Kami dari siksa neraka”*(Q.S Ali-Imran [3]: 191)

Surah Ali-Imran ayat 191 terdapat arti “Ya Tuhan kami tidaklah engkau menciptakan ini dengan sia-sia” mengandung makna bahwa Allah tidak akan menciptakan suatu hal yang akhirnya menjadi sia-sia tetapi akan tercipta pembuktian atas kebenaran tersebut (Al-Sheikh, 2003). Seperti tumbuhan pegagan yang berguna dalam peningkatan kognitif pada saraf yang memiliki bahan aktif beberapa triterpen yaitu asam asiatik, asam medecassic, asiaticoside dan madecassoside (Hashim *et*

al., 2011). Hal ini selaras bahwa sel-sel saraf akan melahirkan pikiran kemudian membentuk gerak serta perilaku yang sesuai dalam memikirkan apa yang telah Allah ciptakan dan mengambil pelajaran dari apa yang telah didapatkan (Sofia, 2021).

Hal ini juga dipertegas dalam Q.S Al-Baqarah ayat 242 bahwa akal manusia berfungsi untuk memahami hal yang terkait dengan hasil ciptaan-Nya:

﴿كَذَلِكَ يُبَيِّنُ اللَّهُ لَكُمْ آيَاتِهِ لَعَلَّكُمْ تَعْقِلُونَ﴾ (البقرة/2: 242)

*“Demikianlah Allah menerangkan kepadamu ayat-ayat-Nya (hukum-hukum-Nya) supaya kamu memahaminya”* (Q.S Al-Baqarah [1]: 242).

Pada penggalan surah tersebut terdapat kata “la'allakum ta'qiluna” yang memiliki arti supaya kamu memahaminya. Kata “ta'qiluna” berkaitan dengan istilah kecerdasan, kecerdasan yang dimaksud dalam ayat ini yaitu keterkaitan akal dalam proses berfikir dalam mendapatkan perhatian dan kognitif. Pemahaman dihubungkan dengan adanya kemampuan untuk menjelaskan pengetahuan serta informasi yang telah diketahui (Qowim, 2018).

Lama retensi berfungsi untuk mengukur kemampuan daya ingat pada mencit dengan perlakuan yang berbeda dinilai ketika dilakukan uji dengan kondisi yang sama berulang serta subjek dapat menentukan sendiri sesuai dengan keadaan fungsi kognitif masing-masing sedangkan waktu belajar dinilai waktu yang digunakan untuk mengenali lingkungan pada uji jarvik. Penelitian ini menggunakan mencit yang diberi kejutan listrik pada area kaki saat berada di ruang gelap, tujuan pemberi kejut listrik akan menyebabkan mencit menjadi stres. Perlakuan K- bernilai 289.75 detik kerana daya ingat yang paling rendah kedua diantara cara

pemberian dosis yang lain dikarenakan adanya efek stres yang dapat menimbulkan kerusakan neuron. Hal ini dapat menyebabkan terjadi kerusakan sel saraf dan stress merangsang HPA berlebihan yang akan memicu sekresi glukokortikoid dari kelenjar adrenal dan adanya depresi yang menjadi penyebab apoptosis sel dan fragmentasi kemudian terjadi gangguan memori (Priyantiningrum, 2015).

Pemberian arus listrik bertujuan sebagai media pembelajaran bagi mencit agar dapat mengingat apa yang telah dilakukan. Seekor mencit normal ditempatkan dalam suatu kandang dengan diberi lantai yang sudah di aliri listrik kemudian diberikan kejutan listrik sehingga menimbulkan rasa sakit pada area kaki mencit. Setelah mendapat pengalaman tersebut mencit akan mengingat pengalaman yang tidak menyenangkan akibat pemberian kejutan listrik. Menurut Thompson, (2007) tahap selanjutnya ketika mencit ditempatkan dalam tempat yang sama tanpa diberi aliran listrik maka terciptakan rasa ketakutan, jadi ketika seseorang mengalami situasi ketakutan sistem amigdala dan hipokampus akan bekerja hal ini sama dengan manusia yang juga memiliki rasa takut. Hipokampus dan amigdala memiliki hubungan timbal balik sehingga dapat saling mempengaruhi. Hipokampus juga memiliki peran utama dalam pembelajaran dan memori, struktur ini mudah rentan oleh berbagai rangsangan. Hipokampus juga berfungsi dalam navigasi spasial, perilaku emosional, pengaturan fungsi hipotalamus dan dapat mempengaruhi perilaku motorik meskipun perilaku emosional diatur oleh amigdala. Hipokampus memiliki proyeksi ke

hipotalamus sehingga dapat mempengaruhi pelepasan hormon adrenokortikotropik (Anand dan Vikas, 2012).

Penelitian ini menguji daya ingat yaitu ingatan jangka pendek. Ingatan jangka pendek tersimpan dalam kurun waktu beberapa saat hingga beberapa jam. Proses mendapatkan informasi sampai terbentuknya ingatan dapat digambarkan dengan adanya input yang ditangkap oleh indra kemudian mendapatkan perhatian (rasa takut akibat kejutan listrik) kemudian akan dikirim dan disimpan di memori jangka pendek. Menurut Hude (2006), kejadian masa lalu yang menyangkut emosi mendalam akan selalu diingat sehingga pengalaman itu akan ditandai dan tetap tersimpan di dalam memori. Penggalan pengalaman tersebut akan muncul apabila teringat kembali saat diperlukan.

Proses penyimpanan daya ingat jangka pendek tidak dapat berlangsung lama karena kapasitas yang cukup sedikit, jika informasi diulang-ulang artinya input akan disimpan di memori jangka panjang. Penelitian ini menggunakan lama retensi 24 jam jadi tergolong memori jangka pendek sehingga ketika dilakukan uji retensi kembali mencit akan melakukan proses memunculkan informasi yang tersimpan dalam penyimpanan memori. Kemudian dilanjutkan dengan proses pemanggilan kembali yaitu proses mengingat kembali tentang apa yang telah dilakukan di waktu lalu. Mencit yang membutuhkan waktu cukup lama untuk masuk ke ruang gelap disebabkan karena memori yang sudah tersimpan digunakan kembali yaitu memori jangka pendek meskipun menggunakan alat peraga yang sama. Hal ini membuat

lama retensi semakin lama dan daya ingat bertambah, seperti yang tercermin pada perlakuan P2 karena memiliki nilai retensi paling tinggi diantara perlakuan lain. Perlakuan P2 menggunakan ekstrak 180 mg/kg BB juga didukung oleh penelitian dari Sunarti dkk, (2016) bahwa pada penelitian ini P2 memiliki efek tonik yang paling tinggi dikarenakan adanya kandungan triterpen asam dalam bentuk gula dan ester dalam pegagan.

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan oleh Meilinda (2020) terhadap pengaruh nanopartikel pegagan (*Centella asiatica*) tersalut kitosan terhadap daya ingat mencit (*Mus musculus*) ditemukan adanya perbedaan dan memberikan hasil bahwa rata-rata lama daya ingat untuk P2 yaitu STZ dan nanopartikel pegagan 180 mg/kgBB (549.40 detik) dan P3 STZ dan nanopartikel pegagan 240mg/kgBB (520.8 detik), hal ini dikarenakan digunakannya sediaan nanopartikel pegagan pada penelitian tersebut. Menurut penelitian yang telah dilakukan, nanopartikel berfungsi melancarkan kelarutan zat aktif dan juga dapat memodifikasi penghantaran obat sehingga obat dapat langsung menuju daerah yang tepat serta dapat memperbaiki fungsi bioavailabilitas yang kurang baik (Abdassh, 2017). Yulianti (2016), juga melaporkan bahwa nanopartikel kitosan yang berfungsi sebagai pembawa ekstrak pegagan memiliki manfaat dalam menstabilkan sistem otak, sedangkan pada penelitian ini diperoleh untuk P2 yaitu STZ dan ekstrak pegagan 180mg/kgBB (482.50 detik) dan P3 yaitu STZ dan ekstrak pegagan 240mg/kgBB (451.00 detik).

Kowamaru *et al.*, (2012) melaporkan bahwa penyakit alzheimer dan demensia vaskuler lebih sering terjadi pada pasien diabetes daripada non-diabetes. Bagian posterior cingulated gyrus dan precuneus berhubungan dengan penyakit alzheimer. Diperkirakan bahwa peningkatan konsentrasi glukosa menyebabkan peningkatan fosforilasi oksidatif dan peningkatan kadar glutamat, rangsangan neurotransmitter yang menyebabkan tingkat disfungsi kognitif dengan menyebabkan kerusakan sel saraf. Kerusakan saraf diinduksi oleh tekanan osmotik yang lebih tinggi sebagai akibat dari peningkatan kadar myo-inositol dan penurunan kadar asam amino non spesifik N-asetilspartat dikaitkan dengan kerusakan saraf.

Penelitian ini menggunakan skopolamin yang telah terbukti dapat menyebabkan gangguan mengingat dan penurunan kognitif bekerja dengan cara memblokir kerja asetilkolin pada SSP sehingga dapat bersifat menenangkan. Skopolamin diberikan segera setelah pelatihan pada mencit memberikan bukti kuat bahwa perpanjangan aktivitas kolinergik dapat membantu konsolidasi memori pengenalan sosial jangka panjang tetapi, ketika skopolamin diberikan sebelum pelatihan pembiasaan sosial akan terganggu menunjukkan bahwa aktivasi reseptor muskarinik juga penting untuk pembelajaran sosial pada tikus. Sistem kolinergik yang memainkan peran penting dalam pembentukan memori spasial dan nonspasial. Sistem kolinergik juga berpartisipasi dalam pengenalan sosial dan memori penciuman (Riedel *et al.*, 2009).

Pengaruh pemberian skopolamin pada memori dalam proses pembelajaran menunjukkan waktu pemberian skopolamin dalam kaitannya dengan tahap belajar merupakan faktor penting untuk membuat amnesia pada hewan percobaan (Agrawal *et al.*, 2009). Rabiei dan Mahbubeh (2018) melaporkan bahwa paparan skopolamin menyebabkan kecemasan dan penurunan signifikan dalam kapasitas antioksidan otak. Skopolamin menyebabkan gangguan memori dengan melemahkan transmisi kolinergik serta meningkatkan oksidatif di otak, selain itu injeksi skopolamin pada tikus menginduksi peroksidasi lipid dan melemahkan ketahanan antioksidan intrinsik diseluruh otak, daerah yang terkait dengan memori dan proses belajar.

Otak sangat rentan terhadap stres oksidatif karena tingginya kandungan asam lemak tak jenuh ganda yang sangat mudah teroksidasi dan pertahanan antioksidan yang relatif rendah dibandingkan dengan jaringan lain. Selama stres oksidatif, ROS yang diproduksi berlebihan dapat bereaksi dengan komponen seluler vital seperti protein, asam nukleat, lipid dan karbohidrat yang menyebabkan kerusakan sel saraf dan apoptosis dan pada akhirnya mengganggu fungsi memori dan pembelajaran.

Korteks prefrontal bertanggungjawab untuk penyaringan, interpretasi dan moderasi rangsangan yang muncul melalui indera dan pikiran yang masuk ke otak. Bagian prefrontal terlibat dalam memperlambat agresi dan ketakutan serta menghalangi rasa ingin tahu yang memungkinkan mengingat emosi yang menyertai peristiwa tersebut. Hipokampus terutama bertanggung jawab untuk memori deklaratif (mengenai berbagai peristiwa dan

situasi), serta untuk memori spasial dan memori jangka panjang. Ini berarti bahwa proses kognitif berada di garis kedua dan mungkin kurang rentan terhadap perubahan sementara karena mempertahankan homeostasis internalnya. Korteks prefrontal juga secara filogenetik merupakan struktur otak termuda, oleh karena itu juga paling rentan terhadap kerusakan (Kowalczyk *et al.*, 2020).

Hal ini juga terjadi pada pasien dimana pengurangan tonus kolinergik dan pengurangan aktivasi reseptor adalah salah satu patologi ciri kognitif. Selain itu orang dengan jaringan sosial yang luas dalam artian banyak teman dan bergabung dalam sebuah komunitas yang aktif memiliki resiko penurunan gangguan kognitif yang lebih rendah di usia tua. Pelepasan sosial merupakan faktor risiko penurunan kognitif dalam uji klinis pada pasien demensia. Interaksi sosial bukanlah ukuran jenis global yang mudah diakses karena lebih banyak penekanan ditempatkan pada peningkatan memori dan kognitif (Riedel *et al.*, 2009).

## **BAB V PENUTUP**

### **5.1 Kesimpulan**

Berdasarkan paparan pada hasil dan pembahasan dapat disimpulkan bahwa ekstrak pegagan (*Centella asiatica*) berpengaruh terhadap daya ingat mencit (*Mus musculus*) yang diinduksi streptozotocin (STZ) dan didapatkan rerata bahwa perlakuan P1 (E120mg/kgBB), P2 (E180mg/kgBB) dan P3 (E240mg/kgBB) berpengaruh secara signifikan terhadap daya ingat dibandingkan dengan perlakuan yang lain.

### **5.2 Saran**

Menurut hasil penelitian disarankan melaukan penelitian lebih lanjut yaitu mengarah ke penamahan uji daya ingat dalam mengetahui seberapa parah tingkat penurunan daya ingat akibat adanya induksi streptozotocin maupun tanpa pemberian streptozotocin serta adanya pemberian ekstrak pegagan (*Centella asiatica*) atau tanpa pemberian ekstrak.

## DAFTAR PUSTAKA

- Abdassah, M. 2017. Nanopartikel dengan Gelasi Ionik. *Faramaka*. 15(1).
- Abdollahi, M. dan A. Hosseini. 2014. Streptozotocin. *Elsevier. Encyclopedia of Toxicology*. 4: 402-404.
- Agrawal, R., Ethika T., Gunjan S., Chandishwar N. 2009. Cholinergic Influence on Memory Stages: A Study on Scopolamine Amnesia Mice. *Indian J. Pharmacol*. 41(4). 192-196.
- Ahmadpour, Shahriar .et.al. 2008. Volumetric Study of Dentate Gyrus and CA3Region in Hippocampus of Streptozotocin-Induced Diabetic Rats: Effect of Insulin and Ascorbic Acid. *Iranian Journal of Pathology*. Vol 3. No 1
- Al-Sheikh, Abdullah bin Muhammad bin Abdurrahmanbin Ishaq. 2003. *Lubaabut Tafsiir Min Ibnu Katsiir (Tafsir Ibnu Katsir) Juz 4, Penj. Tim Abdul Ghoffar*. Bogor: Pustaka Imam Asy-Syafii.
- Al-Maraghi, A.M. 1365 H. *Tafsir Al-Maraghi*. Mesir: Sharikah Maktabah
- Alsayyad, E., Azza A.B., Nirmeen A.K., Marwa F., Amany H.R., dan Shaimaa I.E. 2020. Gender Difference in Health Issues and Cognitive Functions among an Egyptian Normal Ederly Population. *The Egyptian Journal of Neurology, Psychiatry and Neurosurgery*. 56: 9. 1-7.
- Anand, K.S. dan Vikas D. 2012. Hippocampus in Health and Disease: An Overview. *Ann Indian Acad Neurol*. 15(4). 239-246.

- Arrington, L.R. 1972. *Introductory Laboratory Animal. The Breeding, Care and Management of Experimental Animal Science*. New York: The Interstate Printers and Publishing, Inc.
- Artanti P., Masdar H., Rosdiana D. 2015. Angka Kejadian Diabetes Melitus Tidak Terdiagnosis pada Masyarakat Kota Pekanbaru. *Jom. FK*. 2(2).
- Ath Thabari, Abu Ja'far Muhammad bin Jarir. 2008. *Tafsir Ath Thabari/Abu Ja'far Muhammad bin Jarir Ath Thabari, Penerjemah: Ahsan Askan*. Jakarta: Pustaka Azzam.
- Atkinson dan Shiffrin. 1968. *The Free Encyclopedia Short Term Memory*. [http://en.wikipedia.org/wiki/Short-term\\_memory](http://en.wikipedia.org/wiki/Short-term_memory). Diunduh pada 5 Juni 2021.
- Azhar. 2016. Manusia dan Sains dalam Perspektif Al-quran. *Lantanda Journal*. 4(1).
- Baddeley. 1976. *Your Memory: A User's Guide*. Harmondsworth: Penguin
- Bhavana, D dan Jyoti. 2011. Centella asiatica: The Elixir of Life. *International Journal of Research in Aurveda and Pharmacy*. 2(2): 431-438.
- Chadrika U.G. dan Peramune A.A.S. 2015. Gotu Kola (Centella asiatica): Nutritional Properties and Plausible Health Benefits. *Elsevier*. 76. 1043-4526.

- Chao, T., Huiqiang C., Yuxun Z., Kai L., dan Junhua X. 2017. Distribution of Subspecies of the House Mouse, *Mus Musculus* (Rodentia: Muridae) in East China as Inferred from Mitochondrial D-loop Sequences. *Pakistan Z. Zool.* 49(4). 1175-1184.
- Chauhan, PK., Pandey IP dan Dhatwalia V.K. 2010. Evaluation of the Antidiaetic Effect of Ethanolic and Methanolic Extracts of *Centella asiatica* Leaves Extract on Allaxon Induced Diabetic Rats. *Advances in Biological Research*; 4(1): 27-3.
- Chong, NJ dan Aziz Z. 2011. A Systematic Review on Chemical Constituents of *Centella asiatica*. *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences.* 2(3): 445-459.
- Chung, V.C.H., Charlene H.L.W., Claire C.W.Z., Yan Y.T., Ting H.L., dan Sian M.G. 2021. Traditional and Complementary Medicine for Promoting Healthy Ageing in WHO Western Pasific Region: Policy Implications from Utilization Patterns and Current Evidence. *Kiom. Integrative Medicine Research.* 10(1). 1-9.
- Conour LA., Murray KA., Brown MJ. 2006. Persiapan Hewan untuk Penelitian-Masalah yang perlu dipertimbangkan untuk Hewan Pengerat dan Kelinci. *ILAR J.* 47(2). 283-293.
- Desmukh, R., Viviek S., Sidharth M., Nidhi S., dan KL Bedi. 2009. Amelioration of Intracerebroventricular Streptozotocin Induced Cognitive Dysfunction and Oxidative Stress by Vinpocetine a PDE1 Inhibitor. *Elsevier.* 620(1-3). 49-56.

- Dutta S. dan Pallav S. 2016. Men and Mice: Relating their Ages. *Elsevier Life Sciences*. 244-248.
- Duvernoy, MH. 2005. Introduction. The Human Hippocampus. 3rd ed. Berlin: *Springer-Verlag* . 1. ISBN 3540231919.
- Forbes, J. M. dan Mark E.C. 2013. Mechanisms of Diabetic Complications. *American Physiological Society*. 93: 137-188.
- Giribabu, N., Srinivasa R.N., Somesula S., dan Sekaran M. 2014. *Centella asiatica* Attenuates Diabetes Induced Hippocampal Changes in xperimental Diabetic Rats. *Hindawi*. 1-10.
- Gohil, K.J., Jagruti A.P., dan Anuradha K.G. 2010. Pharmacological Review on *Centella asiatica*: a Potential Herbal Cure-all. *Indian J. Pharma Sci*. 72(5): 546-556.
- Gupta, Y.K., M.H. Veerendra.K., A.K.Srivastava. 2003. Effect of *Centella* on Pentylentetrazole-induced Kindling, Cognition and Oxidative Stress in Rats. *Pharmacol Biochem Behav*. 74(3). 579-585.
- Gur, R. E. dan Ruben C.G. 2002. Gender and Differences in Aging: Cognition, Emotion, and Neuroimaging Studies. *Dialogues in Clinical Neuroscience*. 4(2). 197-210.
- Gray, N.E., Jonathan A.Z., Maya C., Jennifer Y.Z., Kristen M.W., Joseph F.Q., dan Amala S. 2018. *Centella asiatica* Attenuates Hippocampal Mitochondrial Dysfunction and Improves Memory and

Executive Function in  $\beta$ -amyloid Overexpressing Mice. *Oregon Health and Science University*. 1-20.

Gray, N.E., Jonathan A.Z., Maya C., marjoen D.M., Jennifer Y.Z., Joseph F.Q., Amala S. 2018. *Centella asiatica* increase Hippocampal Synaptic Density and improves Memory and Executive Function in Aged Mice. *Brain and Behavior*. 1-11.

Hilgers J., Van N.R., Ivanyi D., Hilkens J., Michalides R., de Moes J., Poort-Keesom R., Kroezen V., Von Deimling O., Kominami R., dan Holmes R. 1985. Genetic differences in BALB/c sublines. *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* 122: 19-30.

Himsworth, H. P dan Lond F.R.C.P. 1939. The Mechanism of Diabetes Mellitus. *The Lancet. Medial Unit, University College Hospital, London*. 171-175.

Hamidpour, R., Soheila H., Mohsen H., Marriam Z., Mahnaz S., Roxanna H. 2015. Medicinal Property of Gotu Kola (*Centella asiatica*) from the Selection of Traditional Appliations to the Novel Phytotherapy. *iMedPub Journals*. 3(4): 42. 1-7.

Hasanah, A. 2015. Efek Jus Bawang Bombay (*Allium Cepa Linn.*) terhadap Motilitas Spermatozoa Mencit yang Diinduksi Streptozotocin (STZ). 11(2).

Hashim, P., Hamidah S., Mohd H.M.H., Aidawati S., Uma D.P., dan Mohd I. 2011. Triterpene Composition and Bioactivities of *Centella asiatica*. *Molecules*. 16(2) . 1310-1322.

- Herlina. 2010. Pengaruh Triterpen Total Pegagan (*Centella asiatica L* Urban) terhadap Fungsi Kognitif Belajar dan Mengingat pada Mencit. *Jurusan Kimia FMIPA*. Universitas Sriwijaya, Sumatera Selatan, Indonesia.10(6).
- Hude, M.D. 2006. *Emosi Penjelajahan Religio-Psikologis tentang Emosi Manusia*. Jakarta: Erlangga.
- IDF. Atlas Diabetes Edisi Ke-9. 2019. *Internatioanal Diabetic Federation*. p: <http://www.idf.org/about-diabetes/facts-figures>
- Intan, P. R. dan Khariri. 2020. Pemanfaatan Hewan Laboratrium yang sesuai untuk Pengujian Obat dan Vaksin. *Prosiding Seminar Nasional Biologi di Era Pandemi COVID-19*. 48-53
- Ismail, Z., Rafeezul M., Mohd H.M.H. dan Kamaruzaman W.S. 2005. Usage of Traditonal Medicines among Elderly and the Prevalence of Prednisolone Contamination. *Malaysian Journal of Medical Sciences*. 12(2). 50-55.
- James, JT. dan Dubery IA. 2009. Pentacyclic Triterpenoids from the Medical Herb, *Centella asiatica (L.) Urban*. *Molecules*. 14: 3922-3941.
- Jamil, SS., Nizami Q dan Salam M. 2007. *Centella asiatica (L) Urban- A Review*. *Natural products radiace*. 6(2): 158-170.
- Jannah, S. 2018. Metodologi Tafsir Khuluqun 'Adzim: Studi Penafsiran Surah al- Mulk. *MAGHZA: Jurnal Ilmu Al-Quran dan Tafsir*. 3(1). 1-18.

- Jawabri, K.H. dan Sandeep S. 2021. *Physiology, Cerebral Cortex Function*: Stat Pearls Publishing LLC
- Jax Mice. 2011. *A Brief History of the Two Substrains of BALB/c, BALB/cJ. and BALB/cByJ. Jax Mice Literature. Jackson Laboratory*. Archived from the Original on 19 June 2011. Retrieved 2010-9-30.
- Jo, R., Loya AM., Cebollas R. 2013. Use of Herbal Medicines and Implications for Conventional Drug Therapy Medical Sciences. *Alternative and Integrative Medicine*. 2(6). 1-6.
- Kamat, Pradip K. 2015. Streptozotocin Induced Alzheimer's Disease like Changes and the Underlying Neural Degeneration and Regeneration Mechanism. *Neuronal Regeneration Research*. 10 (7).
- Kant, R., rem P.R., dan Ashi K.D. 2019. The Medical Role of *Centella asiatica* and its Applications in the Dahi: A Research Review. *British Journal of Pharmaceutical Research* . 28(6). 1-9.
- Kevin, Theodorus. 2010. Uji Toksisitas Akut Monocrotophos Dosis Bertingkat Per Oral Dilihat Dari Gambaran Histopatologis Otak Besar Mencit Balb/C. Universitas Diponegoro Semarang. Karya Tulis Ilmiah.
- Kirtikar, KR dan Basu BD. 1987. *Indian Medical Plants*. Vol. II. Delhi: *Dehra Dun and Periodical Experts*. 1193-1195.

- Kowalczyk, J., Lukasz K., Anna B., Krystyna S., Marta K., Jacek K., Malgorzata W., Grazyna B., Andrianna S., dan Barbara B. 2020. Bergapten Improves Scopolamine-Induced Memory Impairment in Mice via Cholinergic and Antioxidative Mechanisms. *Frontiers in Neuroscience*. 14 (730). 1-13.
- Kowamura, T., Toshikata U., dan Nigishi H. 2012. Cognitive Impairment in Diabetic Patients: Can Diabetic Control Prevent Cognitive Decline?. *Journal of Diabetes Investigation*. 3(5): 413-423.
- Kristianingrum, Yuli, Sutarina, Kurniasih, Bambang S, Charles RT, dan Sugiyono. 2016. Gambaran Histopatologi Otak Tikus Akibat Injeksi Trimetyltin sebagai Model Penyakit Alzheimer. *Jurnal Sain Veteriner*. 34(1).
- Kumar, M.H.V dan Yogendra K.G. 2002. Effect of Different Extracts of *Centella asiatica* on Cognition and Oxidative Stress in Rats. *Journal of Ethnopharmacology*. 79(2): 253-260.
- Lambert, L.J., Mandar D.M., William M.R., dan Tyler J. 2017. Basic Mouse Methods for Clinician Researchers: Harnessing the Mouse for Biomedical Research. *Elsevier*. 291-312.
- Larijani, B., Nazafarin G., dan Mansoureh M. 2018. Animal Rights in Islam: The Use of Animals for Medical Research. *Islamic Bioethics*.183-195.

- Lasmadiwati, E. 2004. *Pegagan: Meningkatkan Daya Ingat, Membuat Awet Muda, Menurunkan Gejala Stress dan Meningkatkan Stamina*. Jakarta: Penebar Swadaya.
- Lee J., Jung E., Kim Y., Park J, Hong S., Kim J., Hyun C., Kim YS., dan Park D. 2006. Asiaticoside Induces Human Collagen I Synthesis through TGFbeta Receptor I Kinase (TbetaRI Kinase)-Independent Smad Signaling. *Planta Med.* 72(4): 324-8.
- Linzey, D dan Christy B. 2005. *Mus musculus Linnaeus House Mouse*. <https://www.discoverlife.org/nh/tx/Vertebrata/Mammalia/Muridae/Mus/musculus/>. Diakses 21 Mei 2021.
- Luo, J., Hao X., Ke-Ji C. 2013. Potential Benefits of Chinese Herbal for Medicine Elderly Patients with Cardiovascular Disease. *Journal of Geriatric Cardiology*. 10. 305-309.
- Maciel, R.M., Fabiano B.C., Ayodeji A.O., Roberta S., Jessie M.G., Naiara S., Daniela Z., Michelle M.R., Cinthia M.A., Maribel A.R., Maria R.Ssson., Vera M.M., Cristiane C.D., Sonia T.O.A. 2016. Neuroprotective Effects of Quercetin on Memory and Anxiogenic-like Behavior in Diabetic Rats: Role of Ectonucleotidases and Acetylcholinesterase Activities: Elsevier Masson France. *Biomeicine and Pharmacotherapy*: 84. 559-568.
- Majerus, S. dan Martial V.D.L. 2013. Memory Disorder in Children. *Elsevier*. 111(3). 1-5.

- Maldonado, K.A. dan Khalid A. 2021. *Physiology Brain*: Stat Pearls Publishing LLC.
- Mampouw, H.L., Agung L., dan Suwarsono. 2016. Student's Understanding of Graph Based on Information-Processing. *IJAL*. 1(1). 12-19.
- Milita, F., Sarah H., Bambang S. 2021. Kejadian Diabetes Mellitus Tipe II pada Lanjut Usia di Indonesia (Analisis Riskesdas 2018). *Jurnal Kedokteran dan Kesehatan*. 17(1). 9-20.
- Miti, M. 2020. A Review on Effect *Centella asiatica* (Thankuni) in Human AS a Medical Plant. *International Journal of Engineering Technology Research and Management*. 4(5). 98-100.
- Munshi M., Grande L., Hayes M. 2017. Cognitive Dysfunction is Associated with Poor Diabetes Control in Older Adults. *Diabetes Care*. 29: 1794-1799.
- NeuroNames.<http://braininfo.rprc.washington.edu/Scripts/hiercentraldirectory.aspx?ID=164>. Diakses pada 30 Juni 2021.
- Nganlasom, J., Suttitum, T. Jirakulsomchok D. dan Puapairoj A. 2008. Effects of *Centella asiatica* Linn. Leaves and *Garcinia Mangostana* Linn. Hull on the Healing of Dermal Wounds in Diabetic Rats. *Srinagarind Med. J*; 23(4): 402-407.
- Orhan, I.E. 2012. *Centella asiatica* (L.) Urban: from Traditional Medicine to Modern Medicine with Neuroprotective Potential. Hindawi Publishing Corporation. 1-8.

- Phifer-Rixey, M. dan Michael W.N. 2015. The Natural History of Model Organisms Insights into Mammalian Biology from the Wild House Mouse *Mus musculus*. *Elife*. 1-13.
- Postle, B.R. dan T. Pasternak. 2009. Short Term and Working Memory. *Elsevier*. 783-789.
- Potter M. 1985. History of the BALB/c family, In: The BALB/c Mouse: Genetics and Immunology. Current Topics in Microbiology and Immunology. *Springer-Verlag*, NY. (122). 1-5.
- Prakash, A dan Anil K. 2013. Mitoprotective Effect of *Centella asiatica* against Aluminium-induced Neurotoxicity in Rats: Possible Relevance to its Anti-Oxidant and Anti-Apoptosis Mechanism. *Neural sci*. 34: 1403-1409.
- Priyatiningrum, A.K. Kuswati, Handayani. 2015. Pengaruh Ekstrak Etanol *Centella asiatica* terhadap Jumlah Sel Neuron di Korteks Prefrontalis Tikus yang diberi Perlakuan Stress. *JKKI*. 6(4).
- Puttarak, P., Piyameth D., Surasak S., Teeropan D., Chuenjid K., Rosarin S., Anchalee C., dan Nathorn C. 2017. Effects of *Centella asiatica* (L) Urb. on cognitive Function and Mood Related Outcome: a Systematic Review and Meta-analysis. *Open Access*. No. 10646.
- Qowim, A.N. 2018. Tafsir Tarbawi: Tinjauan Al-Quran tentang Term Kecerdasan. *IQ: Jurnal Pendidikan Islam*. 1(01). 114-136.

- Rabiei, Z dan Mahbubeh S. 2018. Effect of Hydroalcoholic Echium amoenum Extract on Scopolamine-Induced Learning and Memory Impairment in Rats. *Pharmaceutical Biology*. 56(1). 672-677.
- Rajashree R., Sanjiva D.K., Shivaprasad S.G. 2011. Effects of Duration of Diabetes on Behavioural and Cognitive Paramaters in Streptozotocin- Induced Juvenile Diabetic Rats. *Malaysian Journal o Medical Sciences*. 18(4): 26-31.
- Ramachandran, V. dan Saravanan R. 2013. Efficacy of Asiatic Acid, a Pentacyclic Triterpen on attenuating the Key Enzymes Activities of Carbohydrate Metabolism in Streptozotocin-induced Diabetic Rats. *Phytomedicine* 20: 230-236.
- Rana, Z.J. dan Abid J.R. 2017. Tafsir Ibn Kathir. Lohore, Pakistan. <http://www.quran4u.com/Tafsir%20Ibn%20Kathir/Index.htm>.  
Diakses pada 15 November 2020.
- Rao, S.B., Chetana M., dan Uma D.P. 2005. *Centella asiatica* Treatment during Postnatal period enhances Learning and Memory in Mice. *Pgyisol. Behav.*; 86(4): 449-457.
- Raoufi, N.J., Sara K., Tourandokht B., 2018. Isorhamnetin Mitigates Learning and Memory Disturbances in Streptozotocin-induced Diabetic Rats. *Journal of Basic and Clinical Pathophysiology*. 6(1). 37-42.
- Ratnasari, J. dan Siti C. 2020. Kerusakan Lingkungan Menurut Sains dan Ahmad Mustafa Al-Maraghi: Studi Tafsir Al-Maraghi pada

Surat Al-Rum ayat 41, Al-Mulk ayat 3-4 dan Al-A'raf ayat 56. *Al Tadabbur: Jurnal Ilmu Alquran dan Tafsir*. 05(01). 121-136.

Riedel G., Kang S.H., Choi D.Y. Platt B. 2009. Scopolamineinduced Deficits in Social Memory in Mice: Reversal by Donepezil. *Behavioural Brain Reseach*. 204(1).217-225.

Rizal, S. 2020. Manfaat Alam dan Tumbuhan “Sumber Belajar Anak” dalam Perspektif Islam. *Childhood Education*. 1(2).

Sandi C. 2004. Stress, Cognitive Impairment and Cell Adhesion Molecules. *Neuroscience*.5

Schaneberg BT., Mikell JR., Bedir E dan Khan IA. 2003. An Improved HPLC method for quantitative Determination of Six Triterpenes in *Centella asiatica* Extracts and Commercial Products. *Pharmazie*. 58(6): 381-384.

Schlichting, M.L dan Alison R.P. 2016. Memory Integration: Neural Mechanisms and Implications for Behavior. NHS Public Access. *Curr Opin Behav Sci*. 1: 1-8.

Seevaratnam, V., P. Banumathi, M.R. Premalatha, S. Sundaram, dan T. Arumungan. 2012. Functional Properties of *Centella asiatica* (L): a Review. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Science*. 4(5). 0975-1491.

Shahavi, V. dan Rahul S. 2016. Rosmarinic Acid Ameliorates Memory Deterioration and Oxidative Stress in Streptozotocin Induced

Diabetic Rats. *European Journal of Pharmaceutical and Medical Research*. 3(5). 403-411.

Sharma, V.k. dan ashok K.G. 2010. Minocycline Improves Memory in Morris Water Maze Task in Intracerebroventricular Streptozotocin Infused Rats. *International Journal of Pharmaceutical Science Review and Research*. 5(3). Article-005.

Singh, S., Asmita G., Abhimanyu S., dan Amala B. 2010. *Centella asiatica* (L): A Plant with Immense Medical Potential but Threatened. *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research*. 4(2). 003. 1-9.

Sofia, W.N. 2021. Interpretasi Imam Al- Maraghi dan Ibnu Katsir terhadap QS. Ali-1mran Ayat 190-191. *Tafkir: Interdisciplinary Journal o Islamic Education*. 2(1). 41-57.

Squire, LR dan Schacter DL. 2002. *The Neuropsychology of Memory*. Guildfor Press.

Suckow, M.A., Danneman P. dan Brayton C. 2001. *The Laboratory Mouse Florida*: CRC Press.

Sumarni, W., S. Sudarmin dan S.S. Sumarti. 2019. The Scientification Of Jamu: A Study of Indonesian's Traditional Medicine. *Journal of Physics: Conference Series*. 1321. 1-7.

Sunarti, Y.D Keswara, N.D Purnamasari. 2016. Tonic Eects Test of Pegagan (*Centella asiatica* L.) Syrups on White Male Mice. *Jurnal Farmasi Indonesia*. 8(2). 167-173.

- Sushen, U.A.C., Khushnuma A., dan Veena R. 2017. Medical Properties of *Centella asiatica* (L.): A Review. *EJPMR*. 4(9). 261-268.
- Sutardi. 2016. Kandungan Bahan Aktif Tanaman Pegagan dan Khasiat untuk Meningkatkan Sistem Imun Tubuh. *Jurnal Litbang Pertanian*. 35(3). 121-130.
- Szkudelski, T.2001. The Mechanism of Allaxon and Streptozotocin in Action in B Cells of Rat Pancreas. *Physiol. Res.* (50). 536-546.
- Tatto, Dermiati, Niluh PD, Feiverin Tibe. 2017. Efek Antihiperkolesterol dan Antihiperhgikemik Ekstrak Daun Ceremai (*Phyllanthus acidus* (L.) Skeels) pada Tikus Putih Jantan (*Rattus norvegicus*) Hiperkolesterol Diabetes. *Jurnal Farmasi Galenika*. 3(2).
- Telles, S., Shivangi P., Nilkamal S., dan Acharya B. 2014. Research on Traditional Medicine: What has been done, the Difficulties, and Possible Solutions. *Hindawi Publishing Corporation*. 1-5.
- Thompson, R.F. dan Strphen A.M. 2007. *Memory the Key to Consciousness Mengungkap Rahasia Otak dalam Menerima dan Menangkap Memori*. Jakarta: Agromedia Pustaka.
- Triratnawati, A.2016. Acculturation in Javanese Traditional Medicine Practice in Yogyakarta. *International Journal of Indonesian Society and Culture*. 8(1). 39-50.
- VanElzakker, MB. Fevurly RD., Breindel T., Spencer RL. 2008. Environmental Novelty is Associated with a Selective Increase in

Fos Expression in the output Elements of the Hippocampal Formation and the Perirhinal Cortex. *Learning and Memory*. 15(12): 899-908.

Varries PS dan Kotkal AV. 1997. *Indian Medical Plant*. Orient Long Man Limited. madras, India. Hal. 52.

Veerendra, M.H. dan Gupta Y.K. 2003. Effect of *Centella asiatica* on Cognition and Oxidative Stress in an Intracerebroventricular Streptozotocin Model of Alzheimer's Disease in Rats. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*. 30. 336-342.

Wang, J., Lei W., Jie Z., Aiping Q., Zhujing C. 2018. The Protective Effect of Formononetin on Cognitive Impairment in Streptozotocin (STZ)-induced Diabetic Mice. *Elsevier. Biomedicine and Pharmacotherapy*. 106: 1250-1257.

Wattanathorn, J., Lungkana M., Supaporn M., Terdthai T., Orapin P., Nawanant P., Kwanchanok Y., Bungorn S., dan Jintana S. 2007. Positive Modulation of Cognition and Mood in the Healthy Ederly Volunteer Following the Administration of *Centella asiatica*. *J. Enthopharmacol*. 116(2): 325-332.

Wijeweera, J.T. Amanson, D. Koszycki, dan Z. Merali. 2006. Evaluation of Anxiolytic Properties of Gotukola-(*Centella asiatica*) Extracts and Asiaticoside in Rat Behavioral models. *Phytomedicine*. 13(9-10): 668-676.

Wikipedia. 2020. *BALB/c*. Diakses pada 29 Juni 2021.

- Xu, M., Yu-yun X., Jian-kang L., Jin-jun Q., Li Z., dan Jing G. 2012. Asiatic Acid, a Pentacyclic Triterpene in *Centella asiatica*, attenuates Glutamate-induced Cognitive deficits in Mice and Apoptosis in SH-SY5Y Cells. *Acta Pharmacologica Sinica*. 33: 578-587.
- Yu, F., Wei H., Gaofeng Z., Shan Li., Shoukui X., Bin Z., Xiaohong J., Ling Y., Ailin L., Fei H., Chun Y. 2019. Abnormal gut Microbiota Composition Contributes to Cognitives Dysfunction in Streptozotocin-induced Diabetic Mice. *Aging Research Paper*. 11(10). 3262-3279.
- Zafar M, Naqvi SN. 2010. Effect of STZ-Induced Diabetes on the Relative Weigh of Kidney, Liver and Pancreas in Albino Rats. *A Comparative Study*. 28(1)
- Zheng, CJ. dan Qin LP. 2007. Chemical components of *Centella asiatica* and their Bioactive. *Journal of Chinese Integrative*. 5: 348-351.
- Zulfikar, E. 2018. Wawasan Al-Quran tentang Ekologi: kajian Tematik Ayat-ayat Konservasi Lingkungan. *QOF*. 2(2). 113-132.

## Lampiran 1.

### Perhitungan Dosis

1. STZ: 40 mg/kg BB

Mencit: 30 gr

$$\frac{n}{30} = \frac{40}{100}$$

$$n = \frac{40}{100} \times 30$$

$$n = \frac{12000}{1000}$$

$$n = 1,2 \text{ mg/kg BB}$$

- Pelarutan STZ pada buffer sitrat 0,02 M:

STZ 500 mg dilarutkan dalam 50 ml buffer sitrat 0,02 M (1 ml asam sitrat mengandung 10 mg STZ)

- 1 ekor mencit dalam sehari: 1,2 mg STZ dalam 0,12 ml asam sitrat.

2. Dosis ekstrak pegagan

a) 120 mg/kg BB

$$\frac{n}{30} = \frac{120}{1000}$$

$$n = \frac{120}{1000} \times 30$$

$$n = \frac{3600}{1000}$$

$$n = 3,6$$

b) 180 mg/kg BB

$$\frac{n}{30} = \frac{180}{1000}$$

$$n = \frac{180}{1000} \times 30$$

$$n = \frac{5400}{1000}$$

$$= 5,4$$

c) 240 mg/kg BB

$$\frac{n}{30} = \frac{240}{1000}$$

$$n = \frac{240}{1000} \times 30$$

$$n = \frac{7200}{1000}$$

$$= 7,2$$

3. Metformin

1500 mg ~ 60 kg

$$\frac{1500}{60} = 25 \text{ mg/kg BB}$$

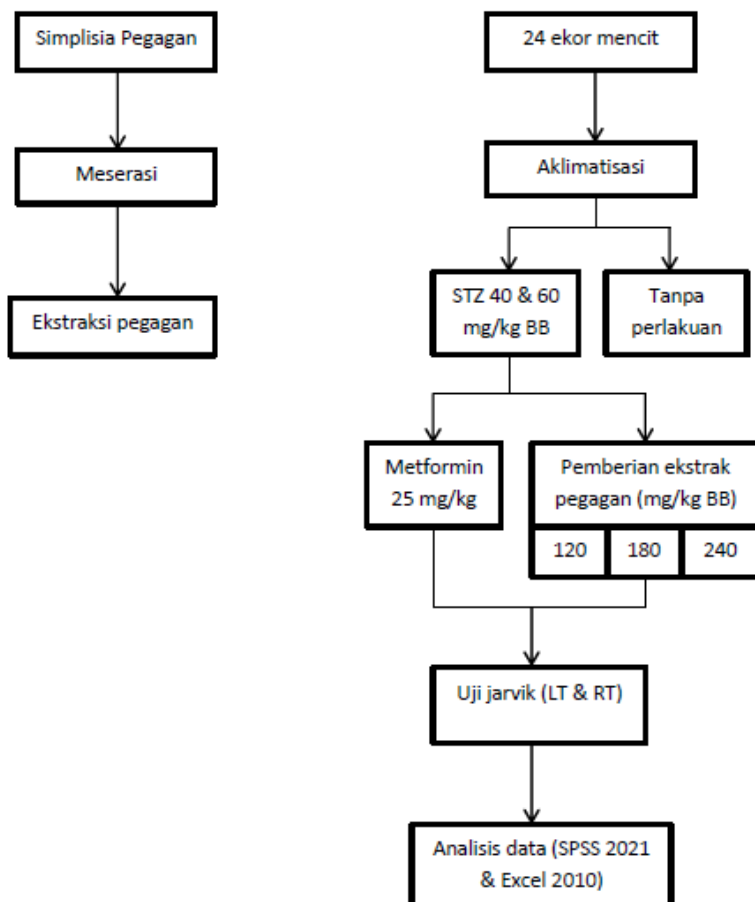
$$\frac{n}{30} = \frac{25}{1000}$$

$$n = \frac{25}{1000} \times 30$$

$$n = 0,75$$

## Lampiran 2.

### Prosedur Penelitian





## Analisis SPSS Daya Ingat

### 1. Uji normalitas

#### Notes

Variables Created or Modified	RES_1	Unstandardized Residual
-------------------------------	-------	-------------------------

#### Variables Entered/Removed<sup>a</sup>

Model	Variables Entered	Variables Removed	Method
1	Dose <sup>b</sup>	.	Enter

a. Dependent Variable: Memory

b. All requested variables entered.

#### Model Summary<sup>b</sup>

Model	R	R Square	Adjusted R Square	Std. Error of the Estimate
1	.761 <sup>a</sup>	.579	.560	99.606

a. Predictors: (Constant), Dose

b. Dependent Variable: Memory

#### ANOVA<sup>a</sup>

Model		Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
1	Regression	299990.089	1	299990.089	30.237	.000 <sup>b</sup>
	Residual	218270.869	22	9921.403		
	Total	518260.958	23			

a. Dependent Variable: Memory

b. Predictors: (Constant), Dose

### Coefficients<sup>a</sup>

Model		Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.
		B	Std. Error	Beta		
1	(Constant)	136.833	46.364		2.951	.007
	Dose	65.464	11.905	.761	5.499	.000

a. Dependent Variable: Memory

### Residuals Statistics<sup>a</sup>

	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation	N
Predicted Value	202.30	529.62	365.96	114.206	24
Residual	-280.619	185.310	.000	97.417	24
Std. Predicted Value	-1.433	1.433	.000	1.000	24
Std. Residual	-2.817	1.860	.000	.978	24

a. Dependent Variable: Memory

### Descriptives

Memory	
	Maximum
K+	142
K-	315
M	481
E120	584
E180	592
E240	593
Total	593

## One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

		Unstandardized Residual	
N		24	
Normal Parameters <sup>a,b</sup>	Mean	.0000000	
	Std. Deviation	97.41682496	
Most Extreme Differences	Absolute	.127	
	Positive	.091	
	Negative	-.127	
Test Statistic		.127	
Asymp. Sig. (2-tailed) <sup>c</sup>		.200 <sup>d</sup>	
Monte Carlo Sig. (2-tailed) <sup>e</sup>	Sig.	.384	
	99% Confidence Interval	Lower Bound	.372
		Upper Bound	.397

## 2. Uji homogenitas

### Descriptives

Memory

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean		Minimum
					Lower Bound	Upper Bound	
K+	4	123.25	15.564	7.782	98.48	148.02	109
K-	4	289.75	46.550	23.275	215.68	363.82	220
M	4	387.50	80.202	40.101	259.88	515.12	285
E120	4	461.75	99.704	49.852	303.10	620.40	355
E180	4	482.50	73.984	36.992	364.77	600.23	433
E240	4	451.00	146.988	73.494	217.11	684.89	249
Total	24	365.96	150.110	30.641	302.57	429.34	109

### Tests of Homogeneity of Variances

		Levene Statistic	df1	df2	Sig.
Memory	Based on Mean	1.621	5	18	.205
	Based on Median	1.315	5	18	.302
	Based on Median and with adjusted df	1.315	5	10.653	.328
	Based on trimmed mean	1.594	5	18	.212

## ANOVA

Memory

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	380676.708	5	76135.342	9.961	.000
Within Groups	137584.250	18	7643.569		
Total	518260.958	23			

### 3. Uji DMRT

Post Hoc Tests

Homogeneous Subsets

Memory

Duncan<sup>a</sup>

Dose	N	Subset for alpha = 0.05		
		1	2	3
K+	4	123.25		
K-	4		289.75	
M	4		387.50	387.50
E240	4			451.00
E120	4			461.75
E180	4			482.50
Sig.		1.000	.131	.175

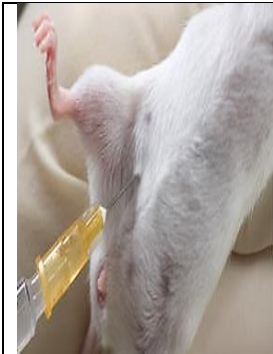
## Lampiran 4.

### Foto Proses Penelitian

#### 1. Pembuatan ekstrak

		
<p>Serbuk pegagan</p>	<p>Proses meserasi</p>	<p>Proses penyaringan dg kertas whattman</p>
		
<p>Hasil berupa filtrat</p>	<p>Proses evaporasi</p>	<p>Hasil ekstrak</p>

## 2. Pemberian perlakuan



Pemberian STZ



Proses pengecekan glukosa darah



Pemberian ekstrak pegagan

## 3. Proses uji jarvik



Hewan coba di ruang terang



Hewan coba melewati pintu penghubung



Hewan berada diruang gelap



KEMENTERIAN AGAMA  
UNIVERSITAS ISLAM NEGERI MAULANA MALIK IBRAHIM MALANG  
FAKULTAS SAINS DAN TEKNOLOGI  
**PROGRAM STUDI BIOLOGI**  
Jl. Gajayana No. 50 Malang 65144 Telp. (0341) 558933, Fax. (0341) 558933

**KARTU KONSULTASI SKRIPSI**

Nama : Indah Suryanti  
NIM : 16620117  
Program Studi : S1 Biologi  
Semester : XI  
Pembimbing : Prof. Dr. drh. Bayyinatul Muchtaromah, M.Si.  
Judul Skripsi : Pengaruh Ekstrak Pegagan (*Centella asiatica*) terhadap daya ingat Mencit (*Mus musculus*) yang Diinduksi Streptozotocin (STZ)

No	Tanggal	Uraian Materi Konsultasi	Ttd. Pembimbing
1.	29/5/2021	Konsultasi BAB I & III	
2.	5/6/2021	Revisi	
3.	12/6/2021	Konsultasi BAB I, II & III	
4.	8/7/2021	Revisi	
5.	13/7/2021	Revisi	
6.	15/7/2021	ACC	
7.	25/10/2021	BAB IV	
8.	29/10/2021	Revisi	
9.	2/11/2021	Revisi	
10.	3/11/2021	Revisi	
11.	4-8/11/2021	Konsultasi BAB IV & V	
12.	11/11/2021	ACC	

Malang, 23 November 2021  
Ketua Program Studi,

Pembimbing Skripsi,

Prof. Dr. drh. Bayyinatul Muchtaromah, M.Si  
NIP. 197410182003122002



Dr. Evika Sandi Savitri, M.P  
NIP. 197410182003122002



KEMENTERIAN AGAMA  
UNIVERSITAS ISLAM NEGERI MAULANA MALIK IBRAHIM MALANG  
FAKULTAS SAINS DAN TEKNOLOGI  
JURUSAN BIOLOGI

Jl. Gajayana No. 50 Malang 65144 Telp./Faks. (0341) 558933  
Website: <http://biologi.uin-malang.ac.id> Email: [biologi@uin-malang.ac.id](mailto:biologi@uin-malang.ac.id)

**BUKTI KONSULTASI SKRIPSI**

Nama : Indah Suryanti  
NIM : 16620117  
Program Studi : Biologi  
Semester : XI  
Pembimbing : Mujahidin Ahmad M.Sc  
Judul Skripsi : Pengaruh Ekstrak Pegagan (*Centella asiatica*) Terhadap Daya Ingat Mencit (*Mus Musculus*) Yang Diinduksi Streptotocin(STZ)

No	Tanggal	Uraian Materi Konsultasi	Ttd. Pembimbing
1.	16/7/2021	Integrasi BAB I & II	
2.	22/7/2021	Revisi	
3.	27/7/2021	ACC	
4.	6/11/2021	Integrasi BAB IV	
5.	8/11/2021	Revisi	
6.	11/11/2021	Revisi	
7	16/11/2021	ACC	

Pembimbing Skripsi,

Mujahidin Ahmad M.Sc  
NIP. 198605122019031002



Malang, 23 November 2021  
Ketua Program Studi Biologi

Dr. Evika Sandi Savitri, M.P  
NIP. 197410182003122002



KEMENTERIAN AGAMA  
UNIVERSITAS ISLAM NEGERI MAULANA MALIK IBRAHIM MALANG  
FAKULTAS SAINS DAN TEKNOLOGI  
JURUSAN BIOLOGI

Jl. Gajayana No. 50 Malang 65144 Telp/ Faks. (0341) 558933  
Website: <http://biologi.uin-malang.ac.id> Email: [biologi@uin-malang.ac.id](mailto:biologi@uin-malang.ac.id)

**Form Checklist Plagiasi**

**Nama** : Indah Suryanti  
**NIM** : 16620117  
**Judul** : Pengaruh Ekstrak Pegagan (*Centella asiatica*) terhadap Daya  
Ingat Mencit (*Mus musculus*) yang diinduksi Streptozotocin  
(STZ)

No	Tim Checkplagiasi	Skor Plagiasi	TTD
1	Azizatur Rohmah, M.Sc		
2	Berry Fakhry Hanifa, M.Sc		
3	Bayu Agung Prahardika, M.Si	17%	

Mengetahui,  
Ketua Program Studi Biologi

**Dr. Evika Sandi Savitri, M.P**  
NIP. 19741018 200312 2 002