

**PROFIL STRES OKSIDATIF DAN MIKROANATOMI OTAK
PEMBERIAN *SELF-NANOEMULSIFYING DRUG DELIVERY
SYSTEM* (SNEDDS) EKSTRAK TEH PUTIH SEBAGAI
PENGUAT FUNGSI KOGNITIF**

SKRIPSI

Diajukan sebagai salah satu syarat untuk memperoleh Sarjana Farmasi

(S.Farm) di Jurusan Farmasi pada Fakultas MIPA



OLEH :

Febrisha Amanda Azizah

08061381924115

**JURUSAN FARMASI
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
UNIVERSITAS SRIWIJAYA**

2023

HALAMAN PENGESAHAN MAKALAH SEMINAR HASIL

Judul Skripsi : Profil Stres Oksidatif dan Mikroanatomi Otak Pemberian
Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System (SNEDDS)
Ekstrak Teh Putih Sebagai Penguat Fungsi Kognitif
Nama : Febrisha Amanda Azizah
NIM : 08061381924115
Jurusan : Farmasi

Telah dipertahankan dihadapan Pembimbing dan Pembahas pada Seminar Hasil di Jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Sriwijaya pada tanggal 3 Januari 2023 serta telah diperbaiki, diperiksa, disetujui dengan saran yang diberikan.

Inderalaya, 11 Januari 2023

Pembimbing :

1. Dr. Shaum Shivan, M.Sc., Apt.
NIP. 198605282012121005

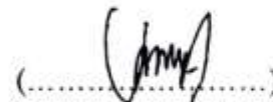

(.....)

Pembahas :

1. Elsa Fitria Apriani, M.Farm., Apt.
NIP. 199204142019032031


(.....)

2. Vitri Agustiarini, M. Farm., Apt.
NIP. 199003232019031017


(.....)

Mengetahui,

Ketua Jurusan Farmasi
Fakultas MIPA UNSRI



Dr. rer. nat. Mardiyanto, M. Si, Apt
NIP. 197103101998021002

HALAMAN PENGESAHAN SKRIPSI


Judul Skripsi : Profil Stres Oksidatif dan Mikroanatomi Otak Pemberian
Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System (SNEDDS)
Ekstrak Teh Putih Sebagai Penguat Fungsi Kognitif
Nama : Febrisha Amanda Azizah
NIM : 08061381924115
Jurusan : Farmasi

Telah dipertahankan dihadapan Panitia Sidang Ujian Skripsi Jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Sriwijaya pada tanggal 25 Januari 2023 serta telah diperbaiki, diperiksa, dan disetujui sesuai dengan masukan panitia sidang skripsi.

Inderalaya, 27 Januari 2023

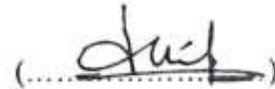
Ketua :

1. **Dr. Shaum Shivan, M.Sc., Apt.**
NIP. 198605282012121005

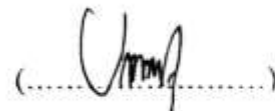

(.....)

Anggota :

1. **Elsa Fitria Apriani, M.Farm., Apt.**
NIP. 199204142019032031



(.....)

2. **Vitri Agustiarini, M. Farm., Apt.**
NIP. 199003232019031017


(.....)

Mengetahui,

Ketua Jurusan Farmasi
Fakultas MIPA UNSRI


Dr. rer. nat. Mardiyanto, M. Si, Apt
NIP. 197103101998021002

HALAMAN PERNYATAAN KEASLIAN KARYA ILMIAH

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama Mahasiswa : Febrisha Amanda Azizah

NIM : 08061381924115

Fakultas/Jurusan : MIPA/Farmasi

Menyatakan bahwa skripsi ini adalah hasil karya saya sendiri dan karya ilmiah ini belum pernah diajukan sebagai pemenuhan persyaratan untuk memperoleh gelar kesarjanaan strata satu (S1) dari Universitas Sriwijaya maupun perguruan tinggi lain. Semua informasi yang dimuat dalam skripsi ini berasal dari penulis lain baik yang dipublikasikan atau tidak telah diberikan penghargaan dengan mengutip nama sumber penulis secara benar. Semua isi dari skripsi ini sepenuhnya menjadi tanggung jawab saya sebagai penulis. Demikian surat pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya.

Inderalaya, 27 Januari 2023

Penulis,



Febrisha Amanda Azizah

NIM 08061381924115

HALAMAN PERSEMBAHAN DAN MOTTO



(Dengan menyebut nama Allah yang Maha Pengasih lagi Maha Penyayang)

**Skripsi ini saya persembahkan untuk Ayah, Ibu, Adik, keluarga besar,
sahabat, teman seperjuangan Farmasi 2019, dan Almamater**

“Sic Parvis Magna - Greatness from Small Beginnings”
(Sir Francis Drake)

*“Being Underestimated is One of The Biggest Competitive Advantages You Can
Have”*
(Maudy Ayunda)

*“Manusia Tidak Dilahirkan untuk Merasa Nikmat, Ketidaknyamanan Cara Hidup
Selaras Dengan Alam”*
(Marcus Aurelius)

“Be Greedy When Others are Fearful, Be Fearful When Others are Greedy”
(Warren Buffet)

Motto :

Make No Limit, Dream are Supposed To Be Big

KATA PENGANTAR

Segala puji dan syukur kepada Allah SWT Tuhan Semesta Alam yang telah melimpahkan rahmat, berkat, dan hidayah-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan penelitian dan penyusunan skripsi yang berjudul “Profil Stres Oksidatif dan Mikroanatomi Otak Pemberian *Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System* (SNEDDS) Ekstrak Teh Putih Sebagai Penguat Fungsi Kognitif”. Penyusunan skripsi ini dilakukan untuk memenuhi salah satu syarat memperoleh gelar Sarjana Farmasi (S.Farm) pada Jurusan Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Sriwijaya.

Peneliti menyadari dalam penelitian dan penyusunan skripsi ini tentu tidak lepas dari bantuan, bimbingan, serta dukungan dari berbagai pihak. Oleh sebab itu, pada kesempatan ini dengan segala kerendahan hati penulis menyampaikan terima kasih sebesar-besarnya kepada:

1. Allah SWT dan junjungannya Nabi Muhammad SAW, berkat izin dan kehendak-Nya penulis dapat menyelesaikan studi ini.
2. Kepada Ayah dan Ibu yang selalu mendo’akan dan menasehati setiap langkah yang penulis ambil sebagai jalan hidup.
3. Kepada Adik penulis (M. Yoanda Azzahran dan M. Jehan Rabbaniy) yang selalu memberi dukungan, doa, serta motivasi untuk menyelesaikan skripsi ini.
4. Keluarga besar penulis yang tidak bisa disebutkan satu-persatu, terima kasih karena selalu mendoakan, menyemangati, dan mendukung penulis untuk segera menyelesaikan penelitian dan penyusunan skripsi ini.
5. Bapak Prof. Dr. Ir. H. Anis Saggaf, MSCE., selaku Rektor Universitas Sriwijaya, Bapak Prof. Hermansyah, S.Si., M.Si., Ph.D selaku Dekan Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, dan Bapak Dr.rer.nat Mardiyanto, M.Si., Apt., selaku Ketua Jurusan Farmasi atas sarana dan prasarana yang telah diberikan kepada penulis sehingga penulisan skripsi ini berjalan dengan lancar.
6. Ibu Dr. Apt. Shaum Shiyan, M.Sc. selaku dosen pembimbing pertama yang telah meluangkan waktu memberikan bimbingan, memberikan semangat, doa, nasihat, dan berbagai masukan untuk menyelesaikan penelitian ini dengan baik.
7. Ibu Apt. Annisa Amriani, M.Farm. selaku dosen pembimbing akademik atas semua dukungan dan nasihat yang telah diberikan kepada penulis selama perkuliahan hingga penyusunan skripsi selesai.
8. Segenap dosen pembahas (Apt. Elsa Fitria Apriani, M.Farm. dan Apt. Vitri Agustiarini, M.Farm) atas segala masukan, saran, dan ilmu yang telah diberikan kepada penulis.
9. Seluruh dosen Jurusan Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Sriwijaya, atas semua ilmu yang diberikan kepada penulis selama perkuliahan hingga penyusunan skripsi ini selesai.

10. Seluruh staf (Kak Ria, Kak Erwin, dan Kak Edi) dan analis laboratorium (Kak Tawan, Kak Isti, Kak Fitri Farkol, dan Kak Fitri Biofar) Jurusan Farmasi FMIPA Universitas Sriwijaya yang telah banyak memberikan bantuan sehingga penulis bisa menyelesaikan studi tanpa hambatan.
11. Rekan lomba (Adelia Nursafa'ah, Angle Kitt Clean, Dhea Yolanda Pricilia Putri, Lastri Oktarina, Rosuanti Simbolon, Annisa Fathiya Ahmad, Athirah Azelia Marsya) yang telah menghibur, memberikan keceriaan dukungan hingga penulisan ini selesai.
12. Sahabat tersayang di Farmasi (Keluarga Cemara) Olivia Annisa, Agrian Rafif Raditya, Nawfal Hady Prasetyo, Naisa Kornelia, dan Nauval Dzaki Rayhan Al-Fath yang selalu memberikan bantuan hiburan semangat dan mendengarkan keluh kesah penulis dari semester 1 hingga menyelesaikan penelitian ini.
13. Kakak-kakak Farmasi 2018, 2017, 2016, 2015 serta adik-adik angkatan 2020, 2021, dan 2022 yang telah memberikan ilmu dan membantu terlaksananya penelitian hingga skripsi ini selesai
14. Semua orang yang telah terlibat dalam penyelesaian skripsi ini.

Semoga Allah SWT memberikan balasan yang berlipat ganda kepada semua pihak yang telah memberikan bantuan. Penulis sangat berharap kritik dan saran yang membangun dari pembaca untuk perbaikan selanjutnya. Hanya kepada Allah SWT penulis menyerahkan segalanya, semoga skripsi ini dapat bermanfaat bagi penulis dan seluruh pembaca.

Inderalaya, 27 Januari 2023
Penulis,



Febrisha Amanda Azizah
NIM. 08061381924115

Oxidative Stress Profile and Brain Microanatomy Induced Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System (SNEDDS) White Tea Extract as Cognitive Function Enhancer

**Febrisha Amanda Azizah
08061381924115**

ABSTRACT

Oxidative stress causes DNA damage that reduce cognitive function. Catechins in white tea have antioxidant effect as therapy to increase cognitive function. The aims of this study is to determine the stress profile of SOD, CAT, and MDA also the histopathological features of hippocampus and neuronal cells. The study used post test only group design. Research subjects devided into five groups of stressed white wistar rats by inducing STZ 1.08 mg/200 gBW and NA 4.14 mg/200 gBW. Negative control was given STZ-NA, positive control was given glibenclamide, group I was given SNEDDS extract, group II was given empty SNEDDS, group III was given extract. Data were analyzed bivariately using the One Way ANOVA test and continued with the Post-Hoc Turkey or Kruskal-Wallis tests. Analyzed multivariately using PCA. ANOVA results showed p value <0.05 means there were significant differences between treatments in SOD, CAT, and MDA parameters. Multivariate result score plot showed that the SNEDDS extract had the same healing effectiveness as glibenclamide. Dendogram shows that hlibenclamide and SNEDDS extract have a close relationship with a value of 85.17%, these two treatments have close relationship with the normal value of 72.44%. STZ and empty SNEDDS have close relationship with value of 71.70%, these two treatments have close relationship with extract value of 49.71%. Loading plot shows that SOD, CAT, and neuronal cells have negative correlation with the MDA parameter. The test results show that giving SNEDDS white tea extract has effectiveness as an antioxidant and improves cognitive function.

Keywords : Oxidative Stress, SOD, CAT, MDA, Histopathology, Microanatomy, Neuron Cells, SNEDDS, White Tea

Profil Stres Oksidatif dan Mikroanatomi Otak Pemberian *Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System* (SNEDDS) Ekstrak Teh Putih Sebagai Penguat Fungsi Kognitif

**Febrisha Amanda Azizah
08061381924115**

ABSTRAK

Stres oksidatif dapat menimbulkan kerusakan DNA sehingga dapat menurunkan fungsi kognitif. Katekin pada teh putih memiliki efek farmakologis sebagai antioksidan dapat dijadikan terapi peningkatan fungsi kognitif. Penelitian bertujuan untuk mengetahui nilai profil stres SOD, CAT, dan MDA serta mengetahui gambaran histopatologi hippocampus dan sel neuron. Penelitian menggunakan rancangan *post test only group design*. Subjek penelitian menggunakan lima kelompok tikus putih galur wistar yang dikondisikan stres melalui induksi STZ 1,08mg/200gBB dan NA 4,14mg/200gBB. Kontrol negatif diberi STZ-NA, kontrol positif diberi glibenklamid, kelompok I diberi SNEDDS ekstrak, kelompok II diberi SNEDDS kosong, kelompok III diberi ekstrak. Data dianalisis secara bivariat menggunakan uji *One Way ANOVA* dan dilanjutkan uji *Post-Hoc Turkey* atau *Kruskal-Wallis*. Dianalisis juga secara multivariat menggunakan *PCA*. Hasil *ANOVA* menunjukkan nilai $p < 0,05$ sehingga terdapat perbedaan bermakna antar perlakuan pada parameter SOD, CAT, dan MDA. Hasil multivariat *PCA Score Plot* menunjukkan SNEDDS ekstrak memiliki efektifitas penyembuhan yang sama dengan glibenklamid. Dendogram menunjukkan Glibenklamid dan SNEDDS ekstrak memiliki kedekatan dengan nilai 85,17%, dua perlakuan ini memiliki kedekatan dengan nilai normal sebesar 72,44%. STZ dan SNEDDS kosong memiliki kedekatan dengan nilai 71,70%, dua perlakuan ini memiliki kedekatan dengan nilai ekstrak teh putih sebesar 49,71%. *Loading plot* menunjukkan bahwa SOD, CAT, dan sel neuron memiliki korelasi yang negatif terhadap parameter MDA. Hasil pengujian menunjukkan pemberian SNEDDS ekstrak teh putih memiliki efektifitas sebagai antioksidan dan meningkatkan fungsi kognitif.

Kata Kunci : Stres Oksidatif, SOD, CAT, MDA, Histopatologi, Mikroanatomi, Sel Neuron, SNEDDS, Teh Putih

DAFTAR ISI

HALAMAN PERSETUJUAN PROPOSAL TUGAS AKHIR	i
HALAMAN PENGESAHAN SKRIPSI.....	ii
HALAMAN PERNYATAAN KEASLIAN KARYA ILMIAH	iii
HALAMAN PERSEMBAHAN DAN MOTTO	iv
KATA PENGANTAR.....	v
ABSTRACT.....	vii
ABSTRAK	viii
DAFTAR ISI.....	ix
DAFTAR GAMBAR.....	xii
DAFTAR TABEL	xiii
DAFTAR LAMPIRAN	xiv
DAFTAR SINGKATAN.....	xv
BAB I PENDAHULUAN.....	17
1.1 Latar Belakang.....	17
1.2 Rumusan Masalah	19
1.3 Tujuan.....	19
1.4 Manfaat.....	20
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	5
2.1 Teh Putih (<i>Camellia sinensis</i> Linn.).....	5
2.1.1 Katekin.....	6
2.2 <i>Ultrasound-Assisted Extraction</i> (UAE)	6
2.3 <i>Self Nano-Emulsifying Drug Delivery System</i> (SNEDDS).....	7
2.4 Profil Stress Oksidatif	9
2.4.1 Senyawa Oksigen Reaktif (SOR).....	9
2.4.2 Malondialdehyde (MDA).....	9
2.4.3 Antioksidan Endogen Superoksida Dismutase (SOD) dan Katalase (CAT)	10

2.4.4	Stres Oksidatif.....	11
2.5	Kontrol Tikus	11
2.5.1	Kontrol Positif Glibenklamid.....	11
2.5.2	Kontrol Negatif Streptozotosin (STZ)	12
2.6	Otak.....	13
2.6.1	Anatomi Otak.....	13
2.6.2	Hippokampus Otak.....	13
2.7	Hipotesis.....	14
BAB III METODOLOGI PENELITIAN		15
3.1	Waktu dan Tempat.....	15
3.2	Alat dan Bahan.....	15
3.2.1	Alat.....	15
3.2.2	Bahan.....	16
3.2.3	Hewan Uji	16
3.3	Metode Penelitian	17
3.4	Prosedur Kerja.....	18
3.4.1.	Pembuatan Ekstrak Etanol Daun Teh Putih	18
3.4.1.1	Rendemen Total	19
3.4.2.	Karakterisasi Ekstrak	19
3.4.1.2	Total Flavonoid Content (TFC)	19
3.4.2.2.1	Pembuatan Kurva Kalibrasi	19
3.4.2.2.2	Penentuan Kadar Flavonoid	20
3.4.2	Preparasi Sampel SNEDDS Teh Putih.....	20
3.4.2.1	Pembuatan Nanoemulsi.....	21
3.4.2.2	Pengukuran Transmittan (%)	21
3.4.2.3	Analisis Diameter Droplet, Indeks Polidispersitas (PDI), dan Zeta Potensial dari Penyusun SNEDDS.....	21
3.4.3	Penentuan Kelompok Hewan Uji.....	22
3.4.3.1	Induksi STZ-NA.....	23

3.4.3.2	Induksi Glibenklamid.....	23
3.4.3.3	Terminasi Hewan Uji	24
3.4.5	Pengukuran Parameter Stres Oksidatif Homogenat.....	24
3.4.5.1.	Pengukuran Parameter Superoksida Dismutase (SOD) (%)	24
3.4.5.2.	Pengukuran Parameter Catalase (U/mL).....	25
3.4.5.3.	Pengukuran Parameter Malondialdehyde (MDA) (U/mL)	26
3.4.6	Uji Histopatologi (Yawu dkk., 2018).....	27
3.5	Analisa Data	28
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN		29
4.1	Hasil Ekstraksi Teh Putih	29
4.2	Hasil Pembuatan dan Evaluasi SNEDDS Ekstrak Teh Putih	30
4.3	Evaluasi Penghambatan Stres Oksidatif pada Kondisi Stres.....	33
4.3.1	Superoksida Dismutase (SOD)	34
4.3.2	Catalase (CAT).....	37
4.3.3	Malondialdehyde (MDA).....	40
4.4	Pengaruh Perlakuan Terhadap Histopatologi Otak Tikus.....	42
4.4.1	Pengaruh Perlakuan Terhadap Jumlah Sel Neuron Otak Tikus	44
4.5	Evaluasi Stres Oksidatif Menggunakan Analisis Multivariat	46
4.5.1	<i>Score Plot</i>	46
4.5.2	Dendogram.....	47
4.5.3	<i>Loading Plot</i>	48
4.6	Analisis Korelasi Antar Respon.....	49
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN		53
5.1	Kesimpulan.....	53
5.2	Saran	53
DAFTAR PUSTAKA		54
DAFTAR RIWAYAT HIDUP		93

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Simplisia Teh Putih.....	6
Gambar 2. Ilustrasi Terbentuknya Droplet Nanoemulsi.....	8
Gamabr 3. Mekanisme Pembentukan MDA Serta Peranan Antioksidan Endogen SOD dan Katalase.....	10
Gambar 4. Struktur Glibenklamid.....	11
Gambar 5. Struktur Streptozotosin.....	12
Gambar 6. Anatomi Otak.....	13
Gambar 7. Diagram <i>Fishbone</i> Pelaksanaan Kegiatan Penelitian.....	17
Gambar 8. Hasil Pengukuran Diameter Ukuran Partikel Menggunakan DLS-PSA.....	32
Gambar 9. Hasil Pengukuran Zeta Potensial dan Mobilitas Elektroforesis Menggunakan DLS-PSA Zetasizer Nano ZSP.....	32
Gambar 10. Diagram Persentase Nilai Parameter SOD (%).....	35
Gambar 11. Diagram Persentase Nilai Parameter CAT (U/mL).....	38
Gambar 12. Diagram Persentase Nilai Parameter MDA (U/mL).....	41
Gambar 13. Gambar Histopatologi Hippokampus Otak Tikus.....	43
Gambar 14. Diagram Persentase Jumlah Parameter Sel Neuron.....	45
Gambar 15. Gambar PCA <i>Score Plot</i>	47
Gambar 16. Data PCA Dendogram.....	48
Gambar 17. Data PCA <i>Loading Plot</i>	49

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Kelompok Uji Profil Stres Oksidatif dan Histopatologi Otak.....	23
Tabel 2. Komposisi Uji Standar Kadar MDA.....	26
Tabel 3. %Transmittan Nanoemulsi Ekstrak Teh Putih.....	31
Tabel 4. Hasil <i>Particle Size Analyzer</i> (PSA).....	32
Tabel 5. Persentase Parameter SOD.....	34
Tabel 6. Persentase Parameter CAT.....	37
Tabel 7. Persentase Parameter MDA.....	40
Tabel 8. Persentase Parameter Sel Neuron.....	45

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Skema Kerja Ekstraksi.....	60
Lampiran 2. Skema Kerja Karakterisasi Ekstrak	60
Lampiran 3. Skema Kerja Pembuatan SNEDDS Ekstrak Teh Putih	60
Lampiran 4. Skema Kerja Evaluasi SNEDDS Ekstrak Teh Putih	61
Lampiran 5. Skema Kerja Penelitian	61
Lampiran 6. Rendemen Ekstrak.....	64
Lampiran 7. Penentuan Total Flavonoid Content	65
Lampiran 8. Perhitungan Faktor Pengenceran Nanoemulsi.....	68
Lampiran 9. Perhitungan Persiapan Hewan Uji.....	68
Lampiran 10. Perhitungan Dosis.....	69
Lampiran 11. Perizinan Etik	77
Lampiran 12. Data Hasil Penelitian	78
Lampiran 13. Perhitungan SOD dan CAT	79
Lampiran 14. Hasil Uji Statistika.....	79
Lampiran 16. Visualisasi SNEDDS Ekstrak Teh Putih	87
Lampiran 17. Proses Pelaksanaan Pengambilan Data.....	88
Lampiran 18. Pembedahan Tikus.....	89
Lampiran 19. Surat Keterangan Produk Teh Putih	90
Lampiran 20. Surat Keterangan Pemakaian Laboratorium.....	91
Lampiran 21. Formulir Bimbingan Skripsi.....	92

DAFTAR SINGKATAN

%T	: Persen Transmittan
μL	: Mikroliter
HLB	: <i>Hydrophylic-Lipophylic Balance</i>
L	: Liter
mg	: Miligram
mL	: Mililiter
nm	: Nanometer
PCA	: <i>Principal Component Analysis</i>
PDI	: Polidispersity Index
PEG	: Polietilena Glikol
DLS	: <i>Dynamic Light Scattering</i>
PSA	: <i>Particle Size Analyzer</i>
SNEDDS	: <i>Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System</i>
UAE	: <i>Ultrasound-Assisted Extraction</i>
SOD	: <i>Superoxide Dismutase</i>
CAT	: <i>Catalase</i>
MDA	: Malondialdehid
TFC	: <i>Total Flavonoid Content</i>
SOR	: Senyawa Oksigen Reaktif
DNA	: <i>Deoxyribonucleic Acid</i>
pH	: <i>Potencial of Hydrogen</i>
STZ	: Streptozotosin
NA	: Nikotinamid

HE	: <i>Hematoxilin Eosin</i>
EC	: <i>Epicatechin</i>
ECG	: <i>Epicatechin Galate</i>
EGC	: <i>Epigallocatechin</i>
O/W	: Oil in Water
EDTA	: <i>Ethylenediaminetetraacetic Acid</i>
UV-Vis	: <i>Ultraviolet-Visible</i>
BSA	: Bovine Serum Albumin
NBT	: <i>Nitroblue Tetrazolium</i>
PBS	: <i>Phosphate-Buffered Saline</i>
LS	: Larutan Stok
BM	: Berat Molekul
TCA	: <i>Trichloroacetic Acid</i>
TBA	: <i>Thiobarbituric Acid</i>
SPSS	: <i>Statistical Package for the Social Sciences</i>
PCA	: <i>Principal Component Analysis</i>
ANOVA	: <i>Analysis of Variance</i>
mV	: Milivolt
nm	: Nanometer

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Senyawa oksigen reaktif, produk normal dari proses biologis, dicegah dan diredam jumlahnya oleh sistem antioksidan yang melengkapi seluruh tubuh makhluk hidup (Wardaya dkk., 2018). Enzim Superoksida Dismutase (SOD) dan Katalase (CAT) merupakan contoh antioksidan endogen yang melengkapi tubuh. Anatomi dan fungsi otak menyebabkan otak sangat sensitif terhadap kekurangan pasokan oksigen. Pertahanan antioksidan otak yang cukup rendah dan kemampuan mikroglia untuk membentuk SOR berupa anion superoksida dan hidrogen peroksida (H_2O_2) memicu proses nekrosis dan apoptosis pada sel neuron otak jika memiliki kadar SOR berlebih (Silverthorn, 2010).

Proses nekrosis dan apoptosis pada sel neuron akan berujung pada penurunan fungsi kognitif, selain itu makromolekul lipid dan protein merupakan target dari sifat reaktif SOR. Lipid yang mengalami peroksidasi akan membentuk senyawa biokimia Malondialdehid (MDA) (Siti dkk., 2021). Ketidakseimbangan antara produksi Senyawa Oksigen Reaktif (SOR) dan antioksidan menyebabkan keadaan stres oksidatif, sehingga tubuh memerlukan asupan antioksidan dari luar (eksogen) untuk menyeimbangkannya.

Penelitian yang dilakukan Oktadoni dkk. (2016), membuktikan bahwa katekin memiliki efek farmakologi sebagai antioksidan dan dapat meningkatkan memori kognitif serta mempercepat proses psikomotorik dalam populasi penyakit

degeneratif. Hal tersebut disebabkan karena katekin memiliki kemampuan untuk berinteraksi dalam jalur signal interseluler neuron yang berpengaruh dalam neurodegeneratif dan neuroinflamasi yang bertanggungjawab dalam proses memori, belajar dan fungsi kognitif. Teh putih juga mempunyai metabolit sekunder seperti katekin, protein, lemak, dan karbohidrat, kafein, tanin (Dea dkk, 2018; Ratih dkk., 2016; Sitti dkk., 2021).

Mendapatkan senyawa bioaktif yang diperlukan perlu dilakukan perimasan senyawa kimia yang proses yang disebut ekstraksi. Digunakan *Ultrasound-Assisted Extraction* (UAE) agar menghasilkan hasil persen rendemen yang tinggi tanpa mengganggu kualitasnya. Katekin dalam menjalankan efek farmakologisnya di dalam tubuh memiliki hambatan yaitu mudah teroksidasi dan bioavailabilitasnya buruk, hal tersebut menyebabkan katekin sulit diformulasi sebagai sediaan oral.

Agar katekin mudah diformulasikan sebagai sediaan oral dibutuhkan suatu sistem penghantaran obat yang lebih baik yaitu dengan *Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System* (SNEDDS) (Ku dkk., 2008). Penelitian yang dilakukan oleh Patel dkk. (2011) didapatkan bahwa kenaikan bioavailabilitas dan peningkatan efek obat dicapai dengan menginkorporasikan senyawa aktif dalam sistem penghantaran SNEDDS. Kenaikan bioavailabilitas dicapai dengan penambahan kecepatan absorpsi serta disolusi oral yang secara linear oleh eksipien yang terkandung dalam SNEDDS (Makadia dkk., 2013; Cardona dkk., 2019).

Berdasarkan latar belakang di atas, penulis akan melakukan penelitian berupa uji in vivo tikus putih jantan galur wistar terinduksi Streptozotosin (STZ) untuk mengetahui efek peningkatan fungsi kognitif otak yang ditimbulkan oleh *Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System* (SNEDDS) ekstrak teh putih. Pengamatan histopatologi dilakukan dengan metode pewarnaan Hematoxilin Eosin (HE). Penelitian ini diharapkan mampu memberikan informasi sebagai parameter pembandingan efek SNEDDS ekstrak teh putih dan ekstrak konvensional teh putih terhadap profil stres oksidatif dan histopatologi otak.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang rumusan masalah pada penelitian ini sebagai berikut:

1. Bagaimana nilai profil stres oksidatif (SOD, CAT, dan MDA) sebagai indikator penurunan SOR dari SNEDDS ekstrak teh putih?
2. Bagaimana gambaran histopatologi hippocampus dan sel neuron otak tikus setelah diberi perlakuan SNEDDS ekstrak teh putih?

1.3 Tujuan

Adapun tujuan penelitian ini adalah sebagai berikut:

1. Mengetahui nilai dan keterkaitan parameter SOD, CAT, dan MDA setelah diberikan SNEDDS ekstrak teh putih sebagai indikator penurunan SOR.
2. Mengetahui gambaran histopatologi hippocampus melalui skoring dan jumlah sel neuron setelah diberi perlakuan SNEDDS ekstrak teh putih.

1.4 Manfaat

Hasil penelitian ini diharapkan dapat meningkatkan pengetahuan masyarakat dan *database* farmakologi mengenai manfaat ekstrak teh putih (*Camellia sissensis* Linn.) terinkorporasi SNEDDS sebagai terapi alternatif stres oksidatif dan penguatan fungsi kognitif.

DAFTAR PUSTAKA

- Aggleton, J.P. dan Brown, M.W. (1999). Episodic Memory, Amnesia, and The Hippocampal-Anterior Thalamic Axis. *Bhav. Brain Sci*, **22**, 425-489.
- Akbarzadeh, A., Norouzian, D., Mehrabi, M.R., Jamshidi, S.H., Farhangi, A., dan Verdi, A.A. (2007). Induction of diabetes by streptozotocin in rats. *Indian J Clin Biochem*, **22**(2), 60-64.
- Alizadeh-Fanalou, S., Babaei, M., Hosseini, A., Azadi, N., Nazarizadeh, A., Shojaii, A., dan Bahreini, E. (2020). Effects of *Securigera Securidaca* Seed Extract in Combination with Glibenclamide on Antioxidant Capacity, Fibroblast Growth Factor 21 and Insulin Resistance in Hyperglycemic Rats. *Journal of ethnopharmacology*, **248**, 112331.
- Amanda, P.L., Tri M., dan Rini, P. (2014). Pengaruh Paparan Hipoksia terhadap Aktivitas Antioksidan Katalase dan Kadar Malondialdehid (MDA) pada Jaringan Hati Tikus. *BIOMA*, **10**(2), 27-34.
- Cardona, M. I. dkk. (2019). Development and In Vitro Characterization of an Oral Self-Emulsifying Delivery System (SEDDS) for Rutin Fatty Ester with High Mucus Permeating Properties. *International Journal of Pharmaceutics*, **562**, 180–186.
- Cherniakov, I., Domb, A. J., dan Hoffman, A. (2015). Self-Nano-Emulsifying Drug Delivery Systems: An Update of The Biopharmaceutical Aspects. *Expert Opinion on Drug Delivery*, **12**(7), 1121–1133.
- Choung, M.G. dkk. (2014). Comparison of Extraction and Isolation Efficiency of Catechins and Caffeine from Green Tea Leaves Using Different Solvent Systems. *International Journal of Food Science and Technology*, **49**(6), 1572–1578.
- Date, A.A., Desai, N., Dixit, R., dan Nagarsenker, M. (2010). Self-Nanoemulsifying Drug Delivery Systems: Formulation Insights, Applications and Advances. *Nanomedicine*, **5**(10), 1595–1616.
- Dias, T. R. dkk. (2013). White Tea (*Camellia Sinensis L.*): Antioxidant Properties and Beneficial Health Effects. *International Journal of Food Science, Nutrition and Dietetics*, **02**(2), 19–26.
- Dea, I.L., Rohadi, M.P., dan Aldila, S.P. (2018). Sifat Antioksidatif Ekstrak The (*Camellia sinensis Linn.*) Jenis Teh Hijau, Teh Hitam, Teh Oolong, dan Teh Putih dengan Pengeringan Beku (*Freeze Drying*). *Jurnal Teknologi Pangan dan Hasil Penelitian Fakultas Teknologi Pertanian Universitas Semarang*, **13**(1), 15-30.
- De Robertis, S., Bonferoni, M.C., Elviri, L., Sandri, G., Caramella, C., dan Bettini, R. (2015). Advances in Oral Controlled Drug Delivery: The Role of Drug–

- Polymer and Interpolymer Non-Covalent Interactions. *Expert Opinion on Drug Delivery*, **12**(3), 441–453.
- Dey, S. dan Rathod, V.K. (2012). Ultrasound-Assisted Extraction of β -carotene from *Spirulina platensis*. *Ultrason Sonochem*, **20**(1), 271-276.
- Eichenbaum, H. and Cohen, N.J. (2001). From Conditioning to Conscious Recollection: Memory Systems of the Brain. *Oxford University Press*, New York, United States.
- Fozia F. (2012). Medicinal Properties of *Moringa oleifera*: An overview of promising healer. *Journal of Medicinal Plants Research*, **6**(27), 4368–4374.
- Hajiaghaalipour, F. dkk. (2015). White Tea (*Camellia sinensis*) Inhibits Proliferation of The Colon Cancer Cell Line, HT-29, Activates Caspases and Protects DNA of Normal Cells Against Oxidative Damage, *Food Chemistry*, **169**, 401–410.
- Harkness, J.E. and J.E. Wagner. (1989). The Biology and Medicine of Rabbit and Rodent. *Lea and Febiger*, Philadelphia, United States.
- Houghton, P. dan Raman, A. (2012). Laboratory Handbook for The Fractionation of Natural Extracts. *Springer Science & Business Media*, Berlin, New York City.
- Huda, N. dan Wahyuningsih, I. (2018). Karakterisasi Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System (SNEDDS) Minyak Buah Merah (*Pandanus conoideus lam.*). *Jurnal Farmasi Dan Ilmu Kefarmasian Indonesia*, **3**, 49.
- Husna, F. dkk. (2019). Model Hewan Coba pada Penelitian Diabetes (Animal Model in Diabetes Research). *Pharmaceutical Sciences and Research*, **6**(3), 131-141.
- Izyumov, D. S., Domnina, L. V., Nepryakhina, O. K., Avetisyan, A. V., Golyshev, S. A., Ivanova, O. Y., Chernyak, B. V. (2010). Mitochondria as Source of Reactive Oxygen Species Under Oxidative Stress. Study with Novel Mitochondria-Targeted Antioxidants - The “SkulachevIon” Derivatives. *Biochemistry*, Moscow, Russia.
- Jigisha, A. dkk. (2012). Review Article GREEN TEA : A MAGICAL HERB WITH MIRACULOUS OUTCOMES, **3**(5), 139–148.
- Jones, N.M., Lee, E.M., Brown, T.G., Jarrot, B., Beart, P.M. (2006). Hypoxic Preconditioning Produces Differential Expression of Hypoxia Inducible Factor 1 α (HIF 1 α) and Its Regulatory Enzyme HIF prolyl-hydroxylase 2 in Neonatal Rat Brain. *Neuroscience Letters*, **404**, 72-77.
- Katzung, B.G. (2002). Farmakologi Dasar dan Klinik. Ed VIII Diterjemahkan oleh Dripta Sjabana. *Bagian Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga*, Surabaya, Indonesia.

- Kumar, Maheswari, Sivashanmugan, Devi, Prasant, dan Ravi. (2007). Hypoglycemic Effect of Ficus Microcarpa Leaves (Chinese Banyan) on Alloxan-Induced Diabetic Rats. *J Biol Sci*, **7**(2), 321-326
- Ku, K.J., Ilong, Y.I.I., dan Song, K.B. (2008). Mechanical Properties of A Gelidium Corneum Edible Film Containing Catechin and Its Application in Sausages. *Journal of Food Science*, **73**(3):C217-C221.
- Laruachagiotis, C., M. Gubern, M.C. Laury, dan J. Louissylvestre. (1994). Energy-Balance in an Inbred Strain Ofrats-Comparison with The Wistar Strain. *Physiology and Behavior*, **55**, 483-487.
- Li, Q., Wang, P., Huang, C., Chen, B., Liu, J., Zhao, M., dan Zhao, J. (2019). N-Acetyl Serotonin Protects Neural Progenitor Cells Against Oxidative Stress-Induced Apoptosis and Improves Neurogenesis in Adult Mouse Hippocampus Following Traumatic Brain Injury.
- Lorentzen, J.C. and L. Kloreskog. (1996). Susceptibility of DA Rats to Arthritis Induced with Adjuvant Oil or Rat Collagen is Determined by Genes Both Within and Outside The Major Histocompatibility Complex. *Scandinavian J. Immunol*, **44**, 592-598
- Makadia, A. dkk. (2013) . Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System (SNEEDS). *Future Aspect*, 3(1), 21–27.
- Malole, M.B.M. dan C.S. Pramono. (1989). Penggunaan Hewan-Hewan Percobaan Laboratorium. *Direktorat Jendral Pendidikan Tinggi Pusat Antar Universitas Bioteknologi*, Bogor, Indonesia
- Marriane, Rosidah, dan Rosnani. (2012). Aktivitas Antioksidan Beberapa Tumbuhan yang Berpotensi Sebagai Antidiabetes dengan Metode DPPH, *Universitas Sumatera Utara*, Medan, Indonesia.
- Mitrowihardjo, S., Mangoendidjojo, W., Hartiko, H., dan Yudono, P. (2012). Kandungan Katekin dan Kualitas (Warna Air Seduhan, Flavor, Kenampakan) Enam Klon Teh (*Camellia sinensis (l.) o. kuntze*) di ketinggian yang berbeda. *Agritech*, **32**(2).
- Noorfadhila, H. A., Kusniati, R., dan Sholehah, K. (2019). Efektivitas Berkumur Seduhan Teh Putih (*Camellia sinensis l.*) terhadap Indeks Plak, *Jurnal Material Kedokteran Gigi*, **8**(2), 40–45.
- Nurhidajah, N. dan Nurrahman, N. (2016). Efek Hipoglikemik Kecambah Beras Merah pada Tikus yang Diinduksi STZ-NA dengan Parameter Kadar Insulin, Indeks HOMA-IR dan HOMA β . *Agricultural Technology*, **36**(4), 433-439.
- Nur, S. (2020). Identifikasi dan Penentuan Kadar Katekin dari Seduhan dan Ekstrak Etanol Produk Teh Hijau (*Camelia Sinensi L*) Komersial Secara Spektrofotometri UV-Visible. *Majalah Farmasi dan Farmakologi*, **24**(1), 1–4.

- Oktadoni, S. dan Rachel, J.S. (2016). Pengaruh Konsumsi Flavonoid terhadap Fungsi Kognitif Otak Manusia. *Majority*, 5(3), 134-139.
- Patel, J. dkk. (2011). Design and Development of a Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System For Telmisartan for Oral Drug Delivery. *International Journal of Pharmaceutical Investigation*, 1(2), 112.
- Perreta, G., Righi, F.,R., dan Gozzo, S. (1993). Neuropathological and Behavioral Toxicology st of Trimethyltin Exposure. *Ann 1 Super Sanita*, 29(1), 167-174.
- Phaniendra, A., Jestadi, D. B., dan Periyasamy, L. (2015). Free Radicals: Properties, Sources, Targets, and Their Implication in Various Diseases. *Indian Journal of Clinical Biochemistry*, 30.
- Pratiwi, L., Fudholi, A., Martien, R., dan Pramono, S. (2017). Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System (SNEDDS) for Topical Delivery of Mangosteen Peels (*Garcinia mangostana L.*): Formulation Design and In vitro Studies. *Journal of Young Pharmacists*, 9(3), 341–346.
- Pratiwi1, L. dkk. (2018). Uji Stabilitas Fisik dan Kimia Sediaan SNEDDS (*Self-nanoemulsifying Drug Delivery System*) dan Nanoemulsi Fraksi Etil Asetat Kulit Manggis (*Garcinia mangostana L.*) Physical and Chemical Stability Test of SNEDDS (*Self-nanoemulsifying Drug Delivery System*). *Trad. Med. Jurnal*, 23(2), 84–90.
- Rani, S., Rana, R., Saraogi, G.K., Kumar, V., dan Gupta, U., (2019). Self-Emulsifying Oral Lipid Drug Delivery Systems: Advances and Challenges. *AAPS Pharmacy Science Technology*, 20(3), 129.
- Ratih, K.W. dan M.A. Hanny, F.F. (2016). Analisis Kadar Kafein dari Serbuk Teh Hitam, Teh Hijau, dan Teh Putih (*Camellia sinensis L.*). *Journal of Pharmacy and Science*, 1(1), 15-17.
- Reza, H. dan John, A. (2012). Streptozotocin- Induced Cytotoxicity, Oxidative Stress and Mitochondrial Dysfunction in Human Hepatoma hepg2 Cells. *International Journal of Molecular Sciences*, 5751-5767.
- Ridwan E. (2013). Etika Pemanfaatan Hewan Percobaan dalam Penelitian Kesehatan. *J Indon Med Assoc*, 63(3), 112 – 116.
- Shakeel, F., Haq, N., Alanazi, F.K., dan Alsarra, I.A.. (2014). Polymeric Solid Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System of Glibenclamide Using Coffee Husk as a Low Cost biosorbent. *Powder Technology*.
- Sharma, M., Siddique, M.W., Shamim, A.M., Gyanesh, S., dan Pillai, K.K. (2011). Evaluation of Antidiabetic and Antioxidant Effects of Seabuckthorn (*Hippophae rhamnoides L.*) in Streptozotocin-Nicotinamide Induced Diabetic Rats. *The Open Conference Proceedings Journal*, 2(1).
- Shiyan, S. dkk. (2018). Optimization of a Novel Kinetic-Assisted Infundation for Rich-egcg and Polyphenols of White Tea (*Camellia sinensis*) Using Central

- Composite Design. *International Journal of Applied Pharmaceutics*, **10**(6), 259–267.
- Silverthorn. (2010). *Human Physiology an Integrated Approach 5thEd.* Pearson. San Fransisco, Northern California.
- Simon, H., Muhartomo, H., dan Pudjonarko, D. (2013). Pengaruh Pemberian Monosodium Glutamate Peroral terhadap Degenerasi Neuron Piramidal CA1 Hipokampus pada Tikus Wistar. *Med Hosp*, **1**(3), 175-81.
- Siti, U.H., Diki, P.W., Hasna, F.N., Siti, A., dan Yuliana, A. (2021). Aktivitas Antioksidan dari Berbagai Varietas Biji Kedelai Lokal Indonesia. *Jurnal Sains dan Teknologi Farmasi Indonesia*, **10**(2):51-57.
- Sitti, C., Musdalifah, Muhammad, Q., dan Firnanelty. (2021). Optimalisasi Suhu dan Waktu Penyeduhan Daun Teh Hijau (*Camellia sinensis L.*) P+3 Terhadap Kandungan Antioksidan Kafein, Katekin, dan Tanin. *Bencoolen Journal of Pharmacy*, **1**(1), 59-65.
- Squire, L.R., Stark, C.E.L., dan Clark, R.E. (2004). The Medial Temporal Loe. *Annu. Rev. Neurosci.* **27**, 279-306.
- Tiwari, B.K. (2015). Ultrasound : A Clean, Green Extraction Technology. *TrAC Trends Anal Chem.* **71**(1), 100-109.
- Tiwari, B.K., Pandey, K.B., Abidi, A.B., dan Rizvi, S.I. (2013). Markers of Oxidative Stress During Diabetes Mellitus. *Journal of Biomarkers*, 1–8.
- Wahyuningsih, I. and Putranti, W. (2015). Optimasi Perbandingan Tween 80 dan Polietilenglikol 400 pada Formula Self Nanoemulsifyng Drug Delivey System (SNEDDS) Minyak Biji Jinten Hitam, *Pharmacy*, **12**(2), 223–241.
- Wardaya, Marjani, dan Asep, E. (2018). Analisis Respons Stres Oksidatif, Antioksidan, dan Adaptasi Fisiologis Jaringan Otak Pasca Induksi Hipoksia Hipobarik Intermiten pada Tikus *Sprague Dowley*. *Jurnal Kesehatan Aeromedika*, **4**(2), 51-56.
- Wati, Y.E., Nunuk, S.M., dan Triwahju, A. (2013). Studi Stres Oksidatif: Kadar Malondialdehyde dan Aktivitas Superoksida Dismutase Plasma pada Tuberkulosis Paru Lesi Minimal dan Lesi Luas.
- Widyasanti, A., Halimah, T., and Rohdiana, D. (2018). Ekstraksi Teh Putih Berbantu Ultrasonik pada Berbagai Amplitudo. *Jurnal Aplikasi Teknologi Pangan*, **7**(3), 111–116.
- Wilson, G.L. (1998). Mechanism of Nitroroure Induced Beta Cell Damage, Activation of Poly (Adp-Ribose) Syntase, and Cellular Distribution Diabetes, **37**, 213-216.
- Winarsi, H. (2007). *Antioksidan Alami dan Radikal Bebas Cetakan ke-5.* Kanisius. Yogyakarta, Indonesia.
- Xue, X., Cao, M., Ren, L., Qian, Y., dan Chen, G. (2018). Preparation and Optimization of Rivaroxaban by Self-Nanoemulsifying Drug Delivery

- System (SNEDDS) for Enhanced Oral Bioavailability and No Food Effect. *AAPS Pharmacy Science Technology*, **19**(4), 1847–1859.
- Yawu, L., Ningli, XiangYu, Kai, H., TingZheng, Xiao, F.C., Shaoqun, Z., dan Xiuli, L. (2018). Hematoxylin and Eosin Staining of Intact Tissues via Delipidation and Ultrasound. *Scientific Reports*, 8(1), 1-8.
- Zainuri, M., dan Wanandi, S. I., (2012). Aktivitas Spesifik Manganese Superoxide Dismutase (Mn SOD) dan Katalase pada Hati Tikus yang Diinduksi Hipoksia Sistemik: Hubungannya dengan Kerusakan Oksidatif. *Media Litbang Kesehatan*, **22**, 6.
- Zulfatun, A. (2019). Relevansi Operasional Bahasa dengan Otak Manusia. *Jurnal STILISTIKA*, **12**(2), 187-195.