

The effect of turmeric rhizome (*Curcuma longa* L.) extract as a neuroprotector on the histopathological features of brain cells in male Wistar strain white rats (*Rattus norvegicus*) with Alzheimer's disease

Pengaruh pemberian ekstrak rimpang kunyit (*Curcuma longa* L.) sebagai neuroprotektor terhadap gambaran histopatologi sel otak tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur wistar model alzheimer

Ferisha Aulia Balqis ^{a*}, Meutia Maulina ^{a*}, Vera Novalia ^a

^a Fakultas Kedokteran, Universitas Malikussaleh, Lhokseumawe, Aceh, Indonesia.

*Corresponding Authors: ferisha.210610007@mhs.unimal.ac.id or meutia.maulina@unimal.ac.id

Abstract

Alzheimer's disease is a neurodegenerative disorder that leads to cognitive decline and memory loss, eventually impairing daily activities. Turmeric (*Curcuma longa* L.) has neuroprotective potential due to its curcumin content, which possesses anti-inflammatory, antioxidant, and neuroprotective properties. This study aims to examine the effect of different doses of turmeric rhizome extract on the histopathological features of brain cells in Wistar rats (*Rattus norvegicus*) induced with Alzheimer's disease. An experimental study with a post-test only control group design was conducted using simple random sampling. A total of 24 male Wistar rats were divided into four groups: K1 (Alzheimer-induced without treatment), K2 (administered 20 mg/kgBW memantine), P1 (Alzheimer-induced with 36 mg/kgBW turmeric extract), and P2 (Alzheimer-induced with 54 mg/kgBW turmeric extract). The results showed the highest percentage of cell necrosis in K1 (19.7%), while the lowest was in K2 (1.67%), followed by P2 (2.5%) and P1 (5%). The Kruskal-Wallis test indicated a significant difference between groups $p = 0.030$ ($p < 0.05$). The Post Hoc Mann-Whitney test revealed a significant difference between K1 and both K2 and P2. These findings suggest that turmeric rhizome extract at a dose of 54 mg/kgBW has a neuroprotective effect by reducing neuronal necrosis in Alzheimer-induced rats. However, no significant difference was observed between the memantine-treated group and the turmeric extract-treated groups. There was no significant difference between the group given memantine treatment and the group given turmeric rhizome extract (*Curcuma Longa* L.).

Keywords: Alzheimer's, *Curcuma longa* L, Neuroprotector, Neuron, Necrosis, *Rattus norvegicus*.

Abstrak

Penyakit Alzheimer merupakan gangguan degeneratif otak yang menyebabkan penurunan fungsi kognitif dan memori, serta berujung pada ketidakmampuan melakukan aktivitas sehari-hari. Beberapa tanaman obat seperti kunyit (*Curcuma longa* L.) memiliki potensi sebagai neuroprotektor karena mengandung kurkumin yang bersifat antiinflamasi, antioksidan, dan neuroprotektif. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh variasi dosis ekstrak rimpang kunyit terhadap gambaran histopatologi sel otak tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur wistar alzheimer. Metode penelitian yang digunakan adalah uji ekperimental dengan menggunakan rancangan *post test only control group desain*, pengambilan sampel menggunakan teknik *simple random sampling*. Sampel pada penelitian ini sebanyak 24 ekor tikus putih jantan galur wistar yang dibagi menjadi 4 kelompok yaitu kelompok K1 diinduksi alzheimer tanpa diberikan perlakuan, kelompok K2 dengan pemberian memantin 20 mg/kgBB tanpa pemberian ekstrak rimpang kunyit, kelompok perlakuan dengan diinduksi alzheimer kelompok perlakuan P2 dengan dosis 36 mg/kgBB dan kelompok perlakuan P2 dengan dosis 54 mg/kgBB. Hasil penelitian menunjukkan terdapat jumlah nekrosis sel tertinggi pada kelompok K1

(19,7%). Jumlah sel nekrosis kelompok paling rendah pada kelompok K2 (1,67%) diikuti kelompok perlakuan P2 (2,5%) dan perlakuan P1 (5%). Pada uji *Kruskal-Wallis* menunjukkan nilai *p*-value 0.030 ($p < 0,05$), dapat diartikan perbedaan yang signifikan antara kelompok kontrol dan kelompok perlakuan. Uji *Post Hoc Mann – Whitney* menunjukkan perbedaan signifikan pada kelompok K1 dengan kelompok K2 dan P2. Tidak terdapat perbedaan yang signifikan antara kelompok yang diberikan memantin dan kelompok yang diberikan ekstrak rimpang kunyit (*Curcuma Longa L.*).

Kata Kunci: Alzheimer, *Curcuma longa L.*, Neuroprotektor, Neuron, Nekrosis, *Rattus norvegicus*.



Copyright © 2020 The author(s). You are free to : **Share** (copy and redistribute the material in any medium or format) and **Adapt** (remix, transform, and build upon the material) under the following terms: **Attribution** — You must give appropriate credit, provide a link to the license, and indicate if changes were made. You may do so in any reasonable manner, but not in any way that suggests the licensor endorses you or your use; **NonCommercial** — You may not use the material for commercial purposes; **ShareAlike** — If you remix, transform, or build upon the material, you must distribute your contributions under the same license as the original. Content from this work may be used under the terms of the [Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International \(CC BY-NC-SA 4.0\) License](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/)

Article History:

Received: 03/01/2025,
Revised: 13/02/2025,
Accepted: 13/02/2025,
Available Online: 27/08/2025

QR access this Article



<https://doi.org/10.36490/journal-jps.com.v8i3.798>

Pendahuluan

Penyakit alzheimer adalah penyakit degeneratif otak yang paling umum menyebabkan demensia. Ini ditandai dengan penurunan memori, bahasa, pemecahan masalah, dan keterampilan kognitif lainnya, yang mengganggu kemampuan seseorang untuk melakukan kegiatan sehari-hari. Penurunan ini terjadi karena kerusakan sel-sel saraf di bagian otak yang bertanggung jawab atas fungsi kognitif sehingga dapat menyebabkan seseorang mengalami kesulitan saat melakukan tugas tubuh dasar seperti berjalan dan menelan [1]. Kerusakan otak yang berkaitan dengan penyakit alzheimer dimulai di hipokampus, yaitu area otak yang bertanggung jawab untuk membentuk ingatan. Saat penyakit berkembang, area lain di otak juga terpengaruh dan mulai menyusut. Pada tahap akhir penyakit, kerusakan meluas dan jaringan otak menyusut secara radikal [2].

Alzheimer bukan hal yang normal pada orang tua, tetapi dengan peningkatan usia di atas 65 tahun, risikonya akan meningkat dan menjadi lebih parah seiring berjalannya waktu. Penyakit ini tidak dapat disembuhkan, dan terapi yang diberikan hanya akan memperlambat perkembangan penyakit dan memperbaiki kualitas hidup pasien. Kurang lebih 50 juta orang di seluruh dunia menderita penyakit Alzheimer, dengan prevalensi 4–9% pada individu di atas usia 60 tahun. Jumlah kejadian alzheimer di Indonesia pada tahun 2013 mencapai 1 juta orang, ini akan meningkat dua kali lipat pada tahun 2030 dan empat kali lipat pada tahun 2050 [3].

Penderita alzheimer banyak bergantung pada obat yang dapat mengurangi degeneratif fungsi otak seperti anti inflamasi, hormon, dan penghambat kolinesterasi karena hingga saat ini belum ditemukan obat yang dapat menyembuhkan penyakit alzheimer. Obat yang disetujui oleh *Food and Drug Administration* (FDA) yang spesifik untuk alzheimer terbatas pada tiga inhibitor kolinesterase (donepezil, rivastigmine dan galantamine) dan memantin antagonis reseptor *N-methyl-d-aspartate* (NMDA). Memantin mengurangi perkembangan penyakit alzheimer terutama dengan meningkatkan sinyal kolinergik dengan menghambat hiperaktivasi glutamate [4,5]

Beberapa tanaman obat asli Indonesia yang berpotensi sebagai sumber alternatif untuk pengobatan alzheimer adalah kunyit (*Curcuma sp.*), temulawak (*Curcuma zanthorrhiza*), pegagan (*Centella asiatica*), dan cabai (*Capsicum frutescens*) [6,7]. Berdasarkan hasil penelitian sebelumnya yang dilakukan pada mencit (*Mus musculus*) yang diberikan cabai (*Capsaicin*) telah menunjukan hasil yang positif, meningkatkan hasil molekuler, kognitif, dan perilaku. Cabai (*Capsaicin*) dinilai dapat mengurangi hiperfosforilasi pada hipokampus, bagian otak yang terpengaruh pada awal patologi alzheimer [8]. Pada penelitian lain, yang dilakukan pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur wistar yang diberikan jahe (*Ginger*) telah

membuktikan bahwa jahe dapat digunakan sebagai penghambat perkembangan demensia, dari neurodegenerasi menjadi neuroinflamasi, dengan meningkatkan keberlanjutan neuron [9].

Salah satu tanaman herbal yang paling populer dalam pengobatan tradisional adalah rimpang kunyit [10]. Kunyit (*Curcuma longa* L.) memiliki efek antioksidatif dan neuroprotektif yang potensial. Karakteristik rimpang kunyit banyak ditemukan senyawa aktif didalamnya seperti, kurkuminoid, minyak atsiri, dan polifenol. Ada tiga komponen kurkuminoid yaitu kurkumin, desmetoksikumin, dan bisdesmetoksi-kurkumin. Karena karakter lipofiliknya yang tinggi, kurkumin dapat melewati barier darah otak. Kurkumin memiliki kemampuan untuk menghentikan proses neurodegeneratif yang disebabkan oleh stres oksidatif, menurut penelitian yang dilakukan baik *in vitro* maupun *in vivo* [11].

Kurkumin, salah satu komponen aktif kunyit, membentuk sekitar 3% hingga 10% dari bubuk kunyit yang dapat diekstraksi. Sifat antiinflamasi ekstrak kurkumin terisolasi sebanding dengan sifat antiinflamasi nonsteroid [12]. Kurkumin berfungsi sebagai neuroprotektor, antiinflamasi, antioksidan, dan antikoagulasi. Karena kemampuan untuk menembus sawar otak, kurkumin dapat mencapai konsentrasi yang tinggi dan digunakan sebagai terapi multifungsi untuk penyakit seperti alzheimer, parkinson, depresi, dan epilepsi [6]. Mengonsumsi kurkumin sekitar 400 mg/hari dapat meningkatkan kinerja pada perhatian, konsentrasi, dan tugas memori kerja yang berkelanjutan secara signifikan, dibandingkan dengan placebo pada orang dewasa sehat di atas 60 tahun [13].

Berdasarkan uraian di atas mengenai efek pengobatan herbal pada penyakit alzheimer serta belum adanya penelitian mengenai efek dari penggunaan ekstrak rimpang kunyit (*Curcuma longa* L.) terhadap gambaran histopatologi sel otak, maka peneliti tertarik melakukan penelitian untuk mengetahui efek dari variasi dosis pemberian ekstrak rimpang kunyit (*Curcuma longa* L.) sebagai neuroprotektor terhadap histopatologi sel otak pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur wistar. Penelitian ini dilakukan dengan menggunakan variasi dosis 36 mg/kgBB dan 54 mg/kgBB yang dilakukan selama 14 hari.

Penelitian ini menganalisis pengaruh variasi dosis ekstrak rimpang kunyit (*Curcuma longa* L.) terhadap gambaran histopatologi sel otak tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur Wistar dengan kondisi Alzheimer. Kajian ini mencakup evaluasi rerata jumlah nekrosis sel otak pada tikus yang diberikan ekstrak rimpang kunyit dengan dosis 36 mg/kgBB dan 54 mg/kgBB, serta membandingkan perbedaan tingkat nekrosis antar kelompok perlakuan untuk memahami efektivitasnya sebagai neuroprotektor.

Metode Penelitian

Penelitian ini menggunakan metode uji eksperimental dengan desain *post-test only control group*, melibatkan hewan coba berupa tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur Wistar. Penelitian dilaksanakan di Laboratorium Farmakologi dan Laboratorium Histologi Fakultas Farmasi Universitas Sumatera Utara dalam rentang waktu Oktober hingga Desember 2024. Populasi penelitian terdiri dari tikus putih jantan galur Wistar yang diperoleh dari Laboratorium Farmakologi Fakultas Farmasi Universitas Sumatera Utara. Kriteria inklusi mencakup tikus berusia 60–90 hari dengan berat sekitar 200 gram dalam kondisi sehat, memiliki gerakan aktif, serta tidak mengalami luka atau cacat. Sementara itu, kriteria eksklusi meliputi tikus yang mengalami kematian selama penelitian. Penentuan ukuran sampel dilakukan berdasarkan perhitungan menggunakan rumus Federer, menghasilkan total 28 ekor tikus yang selanjutnya dibagi ke dalam empat kelompok uji, masing-masing terdiri dari tujuh ekor tikus. Teknik pengambilan sampel menerapkan metode *simple random sampling*, yakni pemilihan secara acak dari populasi yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi..

Alat dan bahan penelitian

Bahan-bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah 28 ekor tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur wistar berumur 60-90 hari dengan berat ± 200 gr, dalam kondisi sehat, beraktivitas secara normal, dan diberi pakan pellet serta minum akuades secara teratur. Bahan selanjutnya adalah ekstrak rimpang kunyit (*Curcuma longa* L.). Selain itu beberapa larutan yang digunakan adalah *aquadest*, ketamin-zylazine, ethanol (70%, 80%, 95%, absolut), kloroform, *Neutral Buffer Formalin* (NBF) 10%, paraffin, xylene, running tap water, NaCl dan pewarna Hematoksin Eosin (HE)

Sedangkan Alat-alat yang digunakan dalam penelitian ini yaitu kandang tikus beserta tempat makan dan minum, timbangan hewan, *hecting set*, *dissection set*, meja bedah, gelas ukur, batang pengaduk, timbangan analitik, *handscoon*, spuit 1 ml, mikrotom, objek glass, cover glass, penjepit, *tissue processor*, *tissue embedding*, *water bath*, mikrotom, pot kecil tempat penyimpanan organ dan mikroskop.

Persiapan Hewan Coba

Sebelum diberi perlakuan hewan coba tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur wistar sebanyak 28 ekor, perlu diadaptasikan dengan tempat tinggal barunya, dengan pemberian makanan dan minuman. Perlakuan ini dilakukan pada semua hewan coba, adaptasi dilakukan selama 7 hari agar semua hewan coba dalam kondisi tidak stres dan dalam keadaan yang sama saat dimulai penelitian.

Pembuatan Hewan Coba Model Alzheimer

Alumunium klorida (AlCl_3) dapat merusak otak karena sifat neurotoksik yang signifikan. Senyawa ini mampu menembus penghalang sawar darah otak dan terakumulasi di jaringan otak, sehingga memicu stres oksidatif dan neuroinflamasi. AlCl_3 meningkatkan pembentukan radikal bebas, seperti spesies ROS, yang merusak sel-sel saraf melalui peroksidasi lipid, cedera DNA, dan disfungsi mitokondria. Kondisi ini berkontribusi pada gangguan fungsi kognitif dan memori, yang menjadi karakteristik utama penyakit neurodegeneratif seperti Alzheimer. Selain itu, AlCl_3 mengganggu neurotransmisi kolinergik dengan meningkatkan aktivitas AChE, yang mempercepat degradasi asetilkolin, neurotransmitter penting dalam pembelajaran dan memori. Pembuatan hewan model Alzheimer dilakukan dengan metode induksi AlCl_3 dengan dosis 150 mg/kgBB/hari selama 7 hari intraperitoneal (I.P).

Pembuatan Ekstrak Rimpang Kunyit (*Curcuma longa* L.)

Sampel Ekstrak rimpang kunyit (*Curcuma longa* L.) yang digunakan yaitu sampel ekstrak yang sudah jadi dalam bentuk kapsul dengan kandungan serbuk kunyit sebanyak 450 mg per butirnya yang diperoleh dari Apotek.

Dosis Memantin

Perhitungan dosis memantin dilakukan berdasarkan berat badan hewan uji. Pada penelitian ini digunakan tikus putih jantan galur Wistar dengan berat badan 200 gram (0,2 kg). Dosis memantin yang ditetapkan adalah 20 mg/kgBB. Dengan demikian, perhitungan dosis yang diberikan pada tikus tersebut adalah 20 mg dikalikan 0,2 kg, sehingga diperoleh hasil sebesar 4 mg. Oleh karena itu, dosis memantin yang diberikan kepada tikus putih dengan berat badan 200 gram adalah 4 mg.

Dosis Ekstrak Rimpang Kunyit (*Curcuma longa* L.)

Jika dosis ekstrak rimpang kunyit yang digunakan yaitu 36 mg/kgBB, 54 mg/kgBB dan berat badan tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur wistar 200 gram. Maka dosis yang diberikan pada tikus putih:

- Dosis tikus (200gr): $36 \text{ mg/kgBB} \times (200/1000) \text{ kg} = 7,2 \text{ mg/200 gr}$
- Dosis tikus (200gr): $54 \text{ mg/kgBB} \times (200/1000) \text{ kg} = 10,8 \text{ mg/200 gr}$

Perlakuan Hewan Coba

Tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur Wistar dibagi menjadi empat kelompok, masing-masing terdiri dari enam ekor. Kelompok kontrol negatif hanya diinduksi dengan AlCl_3 dosis 150 mg/kgBB tanpa perlakuan tambahan. Kelompok kontrol positif menerima induksi AlCl_3 serta perlakuan dengan memantin dosis 20 mg/kgBB. Kelompok perlakuan dosis 1 diberi AlCl_3 dan ekstrak rimpang kunyit dosis 36 mg/kgBB, sedangkan kelompok perlakuan dosis 2 mendapat AlCl_3 serta ekstrak rimpang kunyit dosis 54 mg/kgBB. Pemberian ekstrak rimpang kunyit dilakukan secara oral menggunakan spuit 1 ml setiap hari selama 14 hari sesuai dosis masing-masing kelompok perlakuan.

Penilaian Histopatologi Sel Otak

Penilaian histopatologi sel otak dilakukan setelah tikus menjalani perlakuan selama 14 hari, diakhiri dengan terminasi menggunakan inhalasi kloroform. Setelah itu, dilakukan pembedahan untuk mengambil sampel otak berukuran 1 cm³, yang kemudian difiksasi menggunakan Neutral Buffer Formalin (NBF) 10% selama 1 jam dan diulang dua kali dengan larutan berbeda. Jaringan otak direndam selama dua hari, lalu ditiriskan dan dipotong dengan ketebalan 0,3–0,5 mm sebelum disusun dalam *tissue cassette* guna mempermudah proses dehidrasi menggunakan *tissue processing*. Selanjutnya, dilakukan *embedding* dan *blocking*, diikuti dengan pemotongan menggunakan mikrotom hingga diperoleh irisan setebal 4–6 µm. Jaringan yang telah diiris ditempatkan pada objek glass dan diwarnai menggunakan metode Hematoksin-Eosin (HE). Proses pewarnaan dilakukan melalui beberapa tahapan, yakni perendaman dalam larutan xylene I selama 10 menit, xylene II selama 5 menit, ethanol absolut selama 5 menit, ethanol 96% selama 30 detik,

ethanol 50% selama 30 detik, dan air mengalir selama 5 menit. Selanjutnya, preparat direndam dalam Meyer hematoxylin selama 1–5 menit, dibilas dengan air mengalir selama 2–3 menit, kemudian direndam dalam eosin selama 1–5 menit. Setelah itu, preparat mengalami dehidrasi bertahap melalui perendaman dalam ethanol 75% selama 5 detik, ethanol absolut selama 5 detik yang diulang tiga kali, kemudian dalam xylene selama tiga tahap berturut-turut dengan durasi masing-masing 5, 5, dan 10 menit. Preparat yang telah dikeringkan kemudian ditutup menggunakan *deckglass* dan diamati di bawah mikroskop untuk menilai tingkat kerusakan neuron otak.

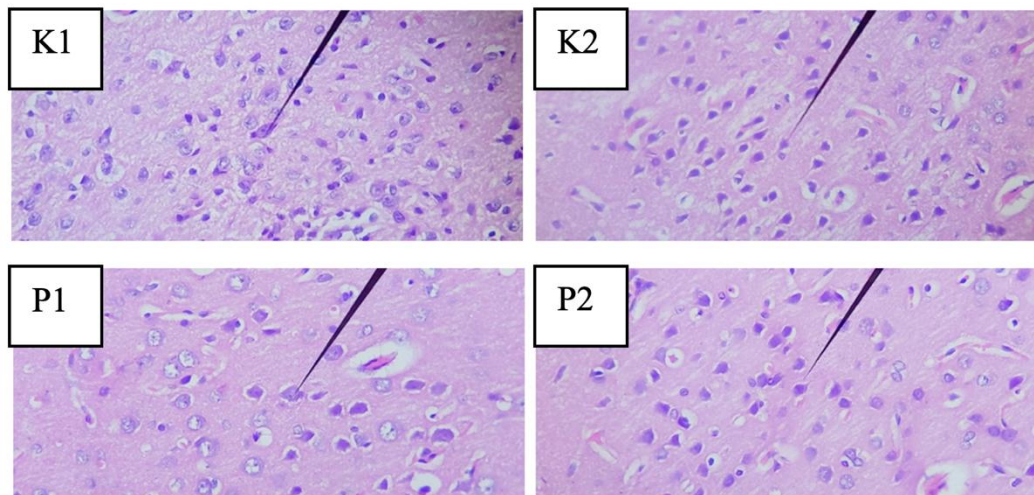
Pemeriksaan dan Pengamatan Preparat

Pemeriksaan dan pengamatan preparat dilakukan menggunakan mikroskop cahaya dengan pembesaran 400× pada tiga lapang pandang. Perhitungan jumlah sel neuron yang mengalami nekrosis di area hipokampus dilakukan berdasarkan karakteristik morfologis, yaitu sel berwarna merah, berbentuk angular, dengan inti padat serta sitoplasma eosinofilik. Analisis ini dilakukan pada setiap kelompok perlakuan yang menerima ekstrak rimpang kunyit dengan dosis 36 mg/kgBB dan 54 mg/kgBB. Dokumentasi dilakukan menggunakan mikroskop yang terhubung dengan Sigma Full HD, dengan pengambilan gambar dimulai dari sudut kanan atas hingga sudut kiri bawah, memastikan seluruh area teramati dan menghasilkan beberapa foto representatif dari setiap preparat..

Hasil Dan Pembahasan

Pengaruh ekstrak rimpang kunyit terhadap jumlah nekrosis sel pada otak tikus putih

Penelitian yang dilakukan untuk mengetahui adanya pengaruh ekstrak rimpang kunyit terhadap jumlah nekrosis sel pada otak tikus putih jantan galur wistar antara kelompok kontrol negatif, kelompok kontrol positif (memantin), kelompok perlakuan (variasi dosis ekstrak 36 mg/kgBB dan 54 mg/kgBB). Jumlah nekrosis sel pada otak tikus putih dinilai menggunakan mikroskop Zeiss Primo Star (Jerman) yang diwarnai dengan HE dilihat pada pembesaran 400× dalam 3 lapang pandang dihitung secara manual dari atas kanan hingga kiri bawah pada bagian hipokampus. Penentuan lapang pandang dengan syarat tanpa penumpukan sel antara lapang pandang lainnya.



Keterangan:

(K1) Kelompok kontrol negatif, (K2) Kelompok kontrol positif, (P1) Kelompok perlakuan dosis 1 dan (P2) Kelompok perlakuan dosis 2. Panah hitam (nekrosis neuron).

Gambar 1. Gambaran histopatologi sel nekrosis hipokampus dengan pewarnaan H&E dengan pembesaran 400x

Gambar 1 diatas menunjukkan pada kelompok K1 yang diinduksi AlCl_3 tanpa diberi neuroprotektor menunjukkan sebagian neuron mengalami nekrosis (panah hitam). Pada kelompok perlakuan K2, P1, dan P2 yang diinduksi AlCl_3 menunjukkan sebagian neuron dalam keadaan normal dan hanya beberapa neuron yang mengalami nekrosis (panah hitam). Adapun rerata persentase jumlah nekrosis sel pada otak tikus putih setiap kelompok tersebut disajikan pada tabel 1 berikut :

Tabel 1. Rerata Persentase Hasil Jumlah Nekrosis Sel

No	Kelompok	Jumlah Sampel (n)	Mean $\pm$ SD (%)
1	K1	6	19,7 % $\pm$ 13,93
2	K2	6	1,67 % $\pm$ 4,08
3	P1	6	5,00 % $\pm$ 6,12
4	P2	6	2,50 % $\pm$ 6,12

Keterangan :

Kelompok Kontrol Negatif (K1) : Hanya diberikan AlCl_3 150 mg/kgBBKelompok Kontrol Positif (K2) : Diberikan memantin dengan dosis 20 mg/kgBB + AlCl_3 150 mg/kgBBKelompok Perlakuan Dosis 1 (P1) : Diberikan ekstrak rimpang kunyit dengan dosis 36 mg/kgBB + AlCl_3 150 mg/kgBBKelompok Perlakuan Dosis 2 (P2) : Diberikan ekstrak rimpang kunyit dengan dosis 54 mg/kgBB + AlCl_3 150 mg/kgBB

Berdasarkan tabel 1 di atas menunjukkan bahwa persentase nekrosis neuron yang paling tinggi ditunjukkan kelompok K1 (19,7 % $\pm$ 13,93), kemudian nekrosis neuron yang paling rendah ditemukan pada kelompok K2 (1,67 % $\pm$ 4,08).

Uji normalitas dilakukan untuk menguji data berdistribusi normal atau tidak. Data berdistribusi normal memiliki nilai $p \geq 0,05$, sedangkan data yang tidak berdistribusi normal memiliki nilai $p \leq 0,05$. Uji normalitas pada penelitian ini dengan menggunakan *Shapiro-Wilk* karena sampel yang digunakan pada penelitian ini kurang dari 50. Hasil uji normalitas masing-masing kelompok dapat dilihat pada tabel 2.

Tabel 2. Hasil Uji Normalitas Uji Shapiro-Wilk Data Nekrosis Sel

No.	Kelompok	Jumlah Sampel (n)	Mean $\pm$ SD (%)	Nilai p	Keterangan
1	K1	6	19,7 % $\pm$ 13,93	0,54	Berdistribusi Normal
2	K2	6	1,67 % $\pm$ 4,08	0,000	Tidak Berdistribusi Normal
3	P1	6	5,00 % $\pm$ 6,12	0,006	Tidak Berdistribusi Normal
4	P2	6	2,50 % $\pm$ 6,12	0,000	Tidak Berdistribusi Normal

Keterangan uji normalitas *Saphiro-Wilk* :H0 : Data terdistribusi normal, $p > 0.05$ H1 : Data tidak terdistribusi normal, $p < 0.05$ **Tabel 3.** Uji Kruskal-Wallis

No.	Kelompok	Jumlah Sampel (n)	Mean $\pm$ SD (%)	Nilai p
1	K1	6	19,7 % $\pm$ 13,93	0,030*
2	K2	6	1,67 % $\pm$ 4,08	
3	P1	6	5,00 % $\pm$ 6,12	
4	P2	6	2,50 % $\pm$ 6,12	

*ada perbedaan signifikan ($p \leq 0,05$)

Setelah dilakukan uji non parametrik Uji *Kruskal Wallis* ($p < 0,05$), didapatkan p-value 0,030 yang memenuhi kriteria $p < 0,05$. Hal ini menunjukkan bahwa terdapat perbedaan yang signifikan di antara kelompok kontrol dan kelompok perlakuan. Untuk menilai signifikan perbedaan diantara kelompok kontrol dan kelompok perlakuan, maka dilakukan Uji *Post Hoc*, yaitu Uji *Post hoc Mann Whitney*, dan didapatkan hasil sebagai berikut :

Uji Post Hoc

Hasil Uji *Mann – Whitney* menunjukkan bahwa adanya perbedaan yang signifikan antara kelompok K1 dibandingkan K2 dan P2. Tidak ada perbedaan yang signifikan antara kelompok K2, P1 dan P2 satu sama lain.

Berdasarkan hasil penelitian terdapat perbedaan rerata jumlah nekrosis sel pada otak tikus putih (*Rattus norvegicus*) secara histologi yang diinduksi AlCl_3 antara kelompok yang diberikan memantin dan ekstrak rimpang kunyit (*Curcuma longa L.*) dengan dosis 36 mg/kgBB dan 54 mg/kgBB.

Jumlah nekrosis sel pada otak tikus putih pada kelompok K1 menunjukkan hasil rerata persentase yaitu 19,7%. Hal ini memperlihatkan bahwa tikus kelompok K1 memiliki jumlah nekrosis sel paling tinggi dibandingkan dengan P1 maupun P2. Terdapat penurunan rerata jumlah nekrosis sel pada kelompok

perlakuan P2 (2,5%) dibanding kelompok perlakuan P1 (5%). Hal ini menunjukkan bahwa $AlCl_3$ dapat menyebabkan kerusakan sel-sel di otak. $AlCl_3$ dapat meningkatkan agresi protein $A\beta$, terkait dengan pembentukan plak di otak, yang merupakan salah satu ciri khas penyakit alzheimer [14].

Tabel 4. Uji Mann Whitney

Kelompok Perlakuan	K1	K2	P1	P2
K1	-	0,016*	0,066	0,026*
K2		-	0,461	0,902
P1			-	0,528
P2				-

*ada perbedaan signifikan ($p < 0,05$)

Pada kelompok K1 menunjukkan adanya kerusakan neuron pada sel otak yang sangat tinggi. Kerusakan neuron otak ditandai dengan bentuk sel tidak beraturan, inti yang memadat, tidak memiliki inti sel, dan juga perubahan struktur sel terutama pada area hipokampus. Menurut penelitian yang dilakukan Amelia (2020) kerusakan sel ditandai dengan inti piknosis, karioreksis, kariolisis, bentuk sitoplasma tidak teratur, terbentuk krusta, dan terjadi perubahan secara pecahan kromatin yang tersebar didalam sel [15]. Hal ini dapat terjadi akibat $AlCl_3$. $AlCl_3$ meningkatkan pembentukan radikal bebas, seperti ROS, yang merusak sel-sel saraf melalui peroksidasi lipid, cedera DNA, dan disfungsi mitokondria. $AlCl_3$ dapat merusak otak karena sifat neurotoksikanya yang signifikan. Senyawa ini mampu menembus penghalang sawar darah otak dan terakumulasi di jaringan otak, sehingga memicu stres oksidatif dan neuroinflamasi. Kondisi ini berkontribusi pada gangguan fungsi kognitif dan memori, yang menjadi karakteristik utama penyakit neurodegeneratif seperti alzheimer. Selain itu, $AlCl_3$ mengganggu neurotransmisi kolinergik dengan meningkatkan AChE, yang mempercepat degradasi asetilkolin, neurotransmitter penting dalam pembelajaran dan memori [16].

Pada kelompok perlakuan (P1 dan P2) yang menerima ekstrak rimpang kunyit dengan dosis yang berbeda, ditemukan perbedaan derajat kerusakan histologi otak. Hasil pemeriksaan mikroskopik menunjukkan terjadi penurunan jumlah nekrosis sel otak tikus putih dengan peningkatan dosis ekstrak rimpang kunyit yaitu 36 mg/kgBB dan 54 mg/kgBB. Kelompok perlakuan P2 merupakan kelompok yang menunjukkan gambaran histopatologi paling baik dibanding kelompok perlakuan P1. Berdasarkan pengamatan histopatologi kelompok perlakuan P2 yang diberikan $AlCl_3$ dengan dosis 150 mg/kgBB dan ekstrak rimpang kunyit dosis 54 mg/kgBB menunjukkan perbaikan kerusakan neuron otak tikus putih, walaupun masih ditemukan degenerasi sel dan nekrosis otak. Kunyit memiliki senyawa aktif kurkumin, kurkumin bertindak sebagai antioksidan kuat yang menangkap radikal bebas mengurangi stres oksidatif, dan melindungi sel-sel otak dari kerusakan. Efek anti inflamasinya terjadi dengan menghambat jalur NF- κ B dan menekan produksi sitokin proinflamasi seperti TNF- α dan IL-6, sehingga mengurangi peradangan di otak. Selain itu, kurkumin dapat mengikat dan menghambat agregasi protein $A\beta$, mencegah pembentukan dan toksisitas plak yang berkontribusi pada alzheimer. Kurkumin juga membantu memulihkan fungsi mitokondria dengan menstabilkan potensial membrannya, melindungi neuron dari apoptosis [17].

Perbedaan derajat kerusakan neuron otak dapat dilihat pada perbandingan kelompok perlakuan P1 dan P2. Hal ini dapat terjadi karena adanya perlakuan berbeda yang diberikan pada masing-masing kelompok. Pada kelompok P1 dan P2 dilakukan perlakuan dengan memberikan zat neuroprotektif masing-masing dosis berbeda, semakin tinggi dosis yang diberikan pada kelompok perlakuan maka akan menyebabkan jumlah nekrosis semakin rendah.

Berdasarkan hasil penelitian menunjukkan adanya progresivitas perbaikan pada otak dengan di tandai jumlah nekrosis yang lebih rendah pada kelompok yang diberikan perlakuan P2 (dosis 54 mg/kgBB) dibanding dengan kelompok perlakuan P1 (dosis 36 mg/kgBB). Hal ini sejalan dengan penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Yuliani (2022) menyatakan bahwa pemberian ekstrak rimpang kunyit dosis 100 mg/kgBB, 200 mg/kgBB dan 400 mg/kgBB memiliki efek pencegahan yang baik untuk pencegahan penyakit parkinson, efek terbaik terlihat pada dosis 200 mg/kgBB, namun peningkatan dosis 200 mg/kgBB ke 400 mg/kgBB tidak memberikan perbedaan yang signifikan. Hal ini menunjukkan semakin tinggi dosis ekstrak rimpang kunyit yang digunakan maka semakin baik efek perlindungan dan perbaikan pada otak, terutama dengan mengurangi kerusakan neuron dopaminergik dan melawan stres oksidatif [11].

Berdasarkan penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Oliveira (2024) menyatakan bahwa perbandingan pemberian kurkumin dengan dosis tinggi (5000 ppm) dan dosis rendah (160 ppm) menunjukkan efek penggunaan dosis tinggi yang signifikan dalam mengurangi oksidasi protein, plak A β , memperbaiki aktivitas sinaptik, dan signifikan menekan ekspresi protein proinflamasi seperti IL-1 β di beberapa bagian otak. Hal ini menunjukkan bahwa penggunaan dosis tinggi kurkumin pada tikus model alzheimer memberikan manfaat terapeutik yang lebih besar dibandingkan dosis rendah [18].

Perubahan histopatologi otak pada tikus alzheimer yang diberikan dengan memantin menunjukkan jumlah nekrosis sel yang paling rendah dari semua kelompok kontrol dan kelompok perlakuan. Hal ini karena memantin dapat mengurangi stress oksidatif, dan mendukung fungsi kognitif. Memantin adalah obat yang bekerja sebagai antagonis reseptor NMDA non-kompetitif, yang dirancang untuk mengatasi kelebihan aktivitas glutamat di otak. Pada penyakit alzheimer, kadar glutamat yang berlebihan dapat menyebabkan eksitotoksitas, yaitu kerusakan neuron akibat stimulasi berlebih pada reseptor glutamat seperti NMDA. Memantin bertindak dengan mengatur aktivitas glutamat, memblokir aktivasi berlebih pada reseptor tanpa sepenuhnya menghalangi transmisi sinyal normal [19]. Selain itu memantin juga mempengaruhi jalur autofagi dengan menginduksi degradasi protein yang rusak dan membersihkan oligomer A β . Hal ini membantu mencegah akumulasi protein neurotoksik dalam otak yang merupakan ciri khas penyakit alzheimer. Memantin menunjukkan efek antiinflamasi dengan menghambat pelepasan sitokin proinflamasi seperti TNF- α , IL-1 β , dan IL-6, yang sering muncul selama neuroinflamasi pada AD. Obat ini juga melindungi neuron dari stres oksidatif dengan menurunkan produksi ROS dan mempertahankan viabilitas seluler, sehingga mendukung fungsi neuron yang sehat [20].

Penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Souchet (2022) pemberian memantin pada tikus model alzheimer menunjukkan perbaikan dalam kemampuan belajar dan memori. Penelitian yang dilakukan juga membuktikan bahwa penggunaan memantin memberikan adanya efek neuroprotektif, ditunjukkan dengan berkurangnya sel nekrosis dan kerusakan jaringan otak yang disebabkan oleh aktivitas berlebihan dari reseptor NMDA [21].

Penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Stazi (2021) pada model tikus alzheimer (Tg4-42), pemberian memantin dilakukan secara oral dalam dosis kronis selama 4 bulan dengan dosis 30 mg/kgBB per hari dapat mengurangi kehilangan neuron piramidal CA1 pada hipokampus dan memperbaiki defisit memori [22]. Hal ini sejalan dengan hasil penelitian ini, ditandai dengan adanya penurunan jumlah nekrosis sel pada otak tikus putih wistar model alzheimer dengan persentase yang lebih rendah dibanding kelompok perlakuan lainnya yaitu 1,6%.

Meskipun demikian, jumlah nekrosis pada kelompok perlakuan belum sepenuhnya mendekati hasil kelompok kontrol positif, yang menunjukkan bahwa efek perlindungan kunyit belum sepenuhnya dapat mengatasi kerusakan otak secara optimal. Hal ini disebabkan karena dosis ekstrak rimpang kunyit yang diberikan jumlahnya masih terlalu sedikit sehingga belum begitu efektif untuk memproteksi otak dari zat-zat toksik yang terdapat pada AlCl₃. Pada penelitian ini, pemberian ekstrak rimpang kunyit diharapkan memberikan efek neuroprotektor, namun hasil statistik tidak menunjukkan perbedaan yang signifikan antara kelompok kontrol negatif (K1) dengan kelompok perlakuan 1 (P1). Hal ini dapat disebabkan karena dosis ekstrak rimpang kunyit yang diberikan masih sedikit sehingga belum begitu efektif untuk memproteksi kerusakan otak akibat AlCl₃. Namun pada kelompok perlakuan (P1) sudah menunjukkan adanya penurunan kerusakan otak walaupun tidak begitu signifikan dibanding kelompok P2 dan K2.

Pada hasil analitik statistik uji normalitas didapatkan bahwa pada kelompok K2, P1 dan P2 tidak memenuhi nilai $p \geq 0,05$. Hal ini berarti uji normalitas jumlah nekrosis sel berdistribusi tidak normal sehingga dilanjutkan dengan uji non parametrik. Hasil penelitian menunjukkan p-value 0,030 ($p \leq 0,05$) bahwa terdapat perbedaan jumlah nekrosis sel pada kelompok tikus putih di antara empat kelompok perlakuan. Kemudian terdapat perbedaan bermakna jumlah nekrosis sel antara kelompok K1 terhadap K2, dan kelompok K1 terhadap kelompok P2. Jadi ekstrak rimpang kunyit (*Curcuma longa* L.) dengan dosis 36 mg/kgBB dan dosis 54 mg/kgBB berpengaruh terhadap penurunan jumlah nekrosis sel otak pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) model alzheimer yang diinduksi AlCl₃. Pada kelompok K2 lebih menurunkan jumlah nekrosis sel dibanding kelompok P2, tetapi pada kelompok P2 menunjukkan jumlah nekrosis sel yang lebih sedikit dibandingkan perlakuan kelompok P1. Sehingga dalam penelitian ini pemberian ekstrak rimpang kunyit (*Curcuma longa* L.) dengan dosis 54 mg/kgBB bisa menjadi alternatif sebagai pengobatan alzheimer dalam menurunkan jumlah nekrosis sel pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) model alzheimer yang diinduksi AlCl₃ dan dapat disimpulkan dari penelitian ini semakin tinggi dosis kunyit yang diberikan semakin baik dalam perbaikan kerusakan neuron pada otak.

Kesimpulan

Hasil penelitian menunjukkan bahwa pemberian ekstrak rimpang kunyit (*Curcuma longa* L.) berpengaruh terhadap jumlah nekrosis sel pada otak tikus putih (*Rattus norvegicus*) model Alzheimer yang diinduksi $AlCl_3$. Pemberian ekstrak dengan dosis 36 mg/kgBB menghasilkan rerata persentase nekrosis sel sebesar 5%, sedangkan pada dosis 54 mg/kgBB rerata persentase nekrosis menurun menjadi 2,5%. Selain itu, tidak ditemukan perbedaan signifikan antara kelompok yang menerima perlakuan memantin dan kelompok yang diberikan ekstrak rimpang kunyit, yang mengindikasikan bahwa pemberian ekstrak rimpang kunyit dengan dosis tinggi berpotensi sebagai alternatif dalam pengelolaan Alzheimer.

Conflict of Interest

Penelitian ini dilakukan secara mandiri dan objektif tanpa pengaruh eksternal yang dapat menimbulkan konflik kepentingan. Seluruh proses, dari perancangan hingga analisis data, mengikuti kaidah ilmiah untuk memastikan validitas dan integritas hasil. Temuan penelitian sepenuhnya didasarkan pada bukti empiris dan analisis sistematis tanpa intervensi pihak luar.

Acknowledgment

Keberhasilan penelitian ini tidak lepas dari dukungan berbagai pihak. Kami mengucapkan apresiasi yang sebesar-besarnya, khususnya kepada Universitas Malikussaleh serta Laboratorium Farmakologi dan Laboratorium Histologi Fakultas Farmasi Universitas Sumatera Utara, atas bantuan dan fasilitas yang telah diberikan, sehingga penelitian ini dapat berjalan dengan lancar.

Supplementary Materials

Referensi

- [1] Sianturi AGM. Stadium, Diagnosis, dan Tatalaksana Penyakit Alzheimer. *Majalah Kesehatan Indonesia* 2021;2:39–44. <https://doi.org/10.47679/makein.202132>.
- [2] Compton K, Miller E. *Alzheimer's Disease* 2023.
- [3] Lansia yang Sehat, yang Jauh dari Demensia. Kemenkes RI 2021.
- [4] Knopman DS, Amieva H, Petersen RC, Chételat G, Holtzman DM, Hyman BT, et al. Alzheimer disease. *Nat Rev Dis Primers* 2021;7. <https://doi.org/10.1038/s41572-021-00269-y>.
- [5] Putri A S, Anggadiredja K. Kajian Efektivitas, Toksisitas, dan Cost-efektiveness Obat-obatan Penyakit Alzheimer. *Acta Pharmaceutica Indonesia* 2023;48:19–20.
- [6] Aprilia PA, Tri ARY, Evma RF. Review: Pemanfaatan Obat Herbal pada Penyakit Alzheimer dari Tiga Tanaman di Indonesia. *Jurnal Ayurveda Medistra* 2022;4:34–7.
- [7] Jaya MD, Earline V, Rina HB. Mekanisme dan Senyawa Potensial Tanaman Obat Asli Indonesia sebagai Anti-Alzheimer Indonesian Native Medicinal Plants of Mechanisms and Potential Compounds as Anti-Alzheimer's. *Atma Jaya Jl Jenderal Sudirman* 2023;9:143–52. <https://doi.org/10.13057/psnmbi/m090122>.
- [8] Inyang D, Saumtally T, Nnadi CN, Devi S, So P-W. A Systematic Review of the Effects of Capsaicin on Alzheimer's Disease. *Internasional Journal of Molekular Sciences* 2023;24:1–19. <https://doi.org/10.3390/ijms>.
- [9] Schepici G, Contestabile V, Valeri A, Mazzon E. Ginger, a Possible Candidate for the Treatment of Dementias? *Molecules* 2021;26. <https://doi.org/10.3390/molecules26185700>.
- [10] Cahya D, Prabowo H. Standarisasi Spesifik dan Non-Spesifik Simplisia dan Ekstrak Etanol Rimpang Kunyit (*Curcuma domestica* Val.). *Jurnal Farmasi Udayana* 2019;8:29–35. <https://doi.org/10.24843/jfu.2019.v08.i01.p05>.

- [11] Yuliani S, Bachri MS, Sofia V, Widyaningsih W, Muttaqien DA, Putri GR, et al. Aktivitas Ekstrak Rimpang Kunyit (*Curcuma longa* L) pada Mencit Parkinson yang Diinduksi Haloperidol. *Jurnal Sain Veteriner* 2022;40:329–36. <https://doi.org/10.22146/jsv.71871>.
- [12] Paultre K, Cade W, Hernandez D, Reynolds J, Greif D, Best TM. Therapeutic Effects of Turmeric or Curcumin Extract on Pain and Function for Individuals with Knee Osteoarthritis: A systematic review. *BMJ Open Sport Exerc Med* 2021;7:1–12. <https://doi.org/10.1136/bmjsem-2020-000935>.
- [13] Permadi A, Yuliani S, Wahyuningsih I, Satar I. Formulasi Tablet Ekstrak Kunyit (*Curcuma longa* L) sebagai Kandidat Anti Demensia. *Media Farmasi* 2021;17:70–7. <https://doi.org/10.32382/mf.v17i1.2057>.
- [14] Skalny A V., Aschner M, Jiang Y, Gluhcheva YG, Tizabi Y, Lobinski R, et al. Molecular Mechanisms of Aluminum Neurotoxicity: Update on Adverse Effects and Therapeutic Strategies. *Adv Neurotoxicol*, vol. 5, Elsevier Inc.; 2021, p. 1–34. <https://doi.org/10.1016/bs.ant.2020.12.001>.
- [15] Amelia A, Andriani Y, Andriani L, Studi PS, Tinggi Ilmu Kesehatan Harapan Ibu S. Gambaran Histopatologi Otak Mencit (*Mus musculus* L) Setelah Pemberian Fraksi Daun Sembung Rambat (*Mikania micrantha* Kunth) Sebagai Aktivitas Neuroprotektan. *Jurnal Farmamedika* 2020;5:34–5.
- [16] Chen X, Zhang M, Ahmed M, Surapaneni KM, Veeraraghavan VP, Arulselvan P. Neuroprotective Effects of Ononin Against the Aluminium Chloride-Induced Alzheimer's Disease in Rats. *Saudi J Biol Sci* 2021;28:4232–9. <https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2021.06.031>.
- [17] Bhat A, Mahalakshmi AM, Ray B, Tuladhar S, Hediya TA, Manthiannem E, et al. Benefits of Curcumin in Brain Disorders. *BioFactors* 2019;45:666–89. <https://doi.org/10.1002/biof.1533>.
- [18] Oliveira JT, Pieniz S. Curcumin in Alzheimer's Disease and Depression: Therapeutic Potential and Mechanisms of Action. *Brazilian Archives of Biology and Technology* 2024;67:1–14. <https://doi.org/10.1590/1678-4324-2024220004>.
- [19] Huisa BN, Thomas RG, Jin S, Oltersdorf T, Taylor C, Feldman HH. Memantine and Acetylcholinesterase Inhibitor use in Alzheimer's Disease Clinical Trials: Potential for Confounding by Indication. *Journal of Alzheimer's Disease* 2019;67:707–13. <https://doi.org/10.3233/JAD-180684>.
- [20] Sestito S, Daniele S, Pietrobono D, Citi V, Bellusci L, Chiellini G, et al. Memantine Prodrug as a New Agent for Alzheimer's Disease. *Sci Rep* 2019;9. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-40925-8>.
- [21] Souchet B, Audrain M, Alves S, Fol R, Tada S, Orefice NS, et al. Evaluation of Memantine in AAV-AD Rat: A Model of Late-Onset Alzheimer's Disease Predementia. *Journal of Prevention of Alzheimer's Disease* 2022;9:338–47. <https://doi.org/10.14283/jpad.2021.67>.
- [22] Stazi M, Wirths O. Chronic Memantine Treatment Ameliorates Behavioral Deficits, Neuron Loss, and Impaired Neurogenesis in a Model of Alzheimer's Disease. *Mol Neurobiol* 2021;58:204–16. <https://doi.org/10.1007/s12035-020-02120-z>.