

**Uji Aktivitas *Water Kefir* Pada Tikus Wistar Yang Diinduksi Alzheimer  
Dengan  $\text{AlCl}_3$  Terhadap Pembelajaran Spasial dan Memori**

**Laporan Tugas Akhir**

**Robbi Anta Suntoro  
11171106**



**Universitas Bhakti Kencana  
Fakultas Farmasi  
Program Strata I Farmasi  
Bandung  
2020**

**ABSTRAK**

**Uji Aktivitas *Water Kefir* Pada Tikus Wistar Yang Diinduksi Alzheimer Dengan  $\text{AlCl}_3$  Terhadap Pembelajaran Spasial dan Memori**

Oleh :

**Robbi Anta Suntoro**

**11171106**

Alzheimer merupakan penyakit neurodegeneratif yang tidak ada pengobatan yang efektif hingga saat ini. Penyebab umum alzheimer adalah faktor usia diatas 65 tahun. *Water kefir* merupakan minuman probiotik yang diduga memiliki efektivitas mencegah alzheimer. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efek *water kefir* untuk mencegah alzheimer. Penginduksian menggunakan  $\text{AlCl}_3$  100 mg/kg yang menghasilkan gejala menyerupai alzheimer. Pada pengujian *morris water maze* pada setiap minggunya, pada minggu ke-3 dan ke-4 terdapat perbedaan yang signifikan  $p < 0.05$  antara kontrol positif dibandingkan dengan kontrol negatif, hal ini menunjukkan bahwa  $\text{AlCl}_3$  mempengaruhi kemampuan belajar dan memori pada tikus. Pada pengujian untuk setiap kuadran didapatkan bahwa terdapat efektivitas untuk mencegah alzheimer namun efektivitasnya tidak signifikan kecuali pada pengujian kuadran, yakni pada kuadran 1, 3, dan 4 didapatkan hasil yang signifikan  $p < 0.05$  pada *water kefir* 5 mL dan pada kuadran 1 pada *water kefir* 10 mL. Sedangkan pada pengujian histopatologi menunjukkan terdapat kerusakan sel pada kelompok positif dan *water kefir* 3 mL, sedangkan pada *water kefir* 5 mL dan 10 mL menunjukkan keadaan sel normal, *water kefir* 5 mL menunjukkan hasil yang lebih baik. Kesimpulan hasil penelitian didapatkan bahwa *water kefir* memiliki kemampuan mencegah alzheimer yang di induksi dengan  $\text{AlCl}_3$ , dengan dosis yang paling efektif adalah dosis 5 mL/200gBB.

Kata Kunci : Alzheimer, *Morris Water Maze*, *Water Kefir*.

**ABSTRACT**

**Water Kefir Activity Test for Alzheimer's Treatment on Memory and Learning  
in AlCl<sub>3</sub>-Induced Mice**

By:

Robbi Anta Suntoro

11171106

Alzheimer's is a neurodegenerative disease for which there is no effective treatment to date. The most common cause of Alzheimer's is age over 65 years. Water kefir is a probiotic drink that is thought to have effectiveness in preventing Alzheimer's. This study aims to determine the effect of water kefir to prevent Alzheimer's. Induction using AlCl<sub>3</sub> 100 mg/kg which produces symptoms resembling Alzheimer's. In the weekly Morris Water Maze test, at the 3rd and 4th weeks there was a significant difference  $p < 0.05$  between positive control and negative control, this indicates that AlCl<sub>3</sub> affects learning ability and memory in rats. In testing for each quadrant, it was found that there was an effectiveness to prevent Alzheimer's but the effectiveness was not significant except in quadrant testing, namely in quadrants 1, 3, and 4, significant results were obtained  $p < 0.05$  in 5 mL water kefir and in quadrant 1 in 10 water kefir. mL. Meanwhile, histopathological testing showed that there was cell damage in the positive group and 3 mL of water kefir, while 5 mL and 10 mL of water kefir showed normal cell conditions, 5 mL of water kefir showed better results. The conclusion of this research is that water kefir has the ability to prevent Alzheimer's induced by AlCl<sub>3</sub>, with the most effective dose being 5 mL/200gBW.

Keywords: Alzheimer's, Morris Water Maze, Water Kefir.

**LEMBAR PENGESAHAN**

**Uji Aktivitas *Water Kefir* Pada Tikus Wistar Yang Diinduksi Alzheimer Dengan  $AlCl_3$  Terhadap Pembelajaran Spasial dan Memori**

**Laporan Tugas Akhir**

Diajukan untuk memenuhi persyaratan kelulusan Sarjana Farmasi

**Robbi Anta Suntoro**

**11171106**

Bandung, 22 Juni 2021

Menyetujui,

Pembimbing Utama,

Pembimbing Serta,



(Widhya Aligita, M.Si., Apt.)

NIDN. 0401018603



(Dr. Apt. Ari Yuniarto, M.Si.)

NIDN. 0418068702

## KATA PENGANTAR

Segala puji dan syukur penulis ucapkan kepada Allah SWT yang telah memberikan kesehatan, limpahan rahmat dan karunia-Nya kepada hambanya ini, sehingga penulis bisa menyelesaikan skripsi dengan judul “Uji Aktivitas *Water Kefir* Pada Tikus Wistar Yang Diinduksi Alzheimer Dengan  $AlCl_3$  Terhadap Pembelajaran Spasial dan Memori”, sebagai syarat mahasiswa dalam menyelesaikan Program Sarjana (S1) pada Fakultas Farmasi Universitas Bhakti Kencana Bandung.

Penulis ingin mengucapkan terima kasih kepada Widhya Aligita, M.Si., Apt. selaku pembimbing I, dan Dr. Apt. Ari Yuniarto, M.Si. sebagai pembimbing II atas segala saran, masukan, bimbingan, dan nasehatnya selama penelitian berlangsung dan selama penulisan proposal penelitian, laporan tugas akhir, dan skripsi ini. Penulis juga mengucapkan berterima kasih kepada seluruh pihak yang telah membantu dan selalu memberi dukungan kepada peneliti dan penulis ini sehingga dapat menyelesaikan skripsi ini.

Tidak lupa penulis ucapkan terima kasih disampaikan kepada para dosen pengajar, seluruh staf akademik, staf prodi, dan staf laboratorium atas bantuan yang diterima selama mengikuti perkuliahan di Universitas Bhakti Kencana Bandung. Serta teman-teman angkatan 2017 yang telah berjuang bersama selama menjalani kuliah di Universitas Bhakti Kencana Bandung dan para sahabat yang selalu memberi dukungan.

Penulis menyadari bahwa masih terdapat banyak kekurangan dalam penelaitan dan penulisan skripsi ini sehingga penulis menerima masukan, kritik dan saran dari pembaca untuk perbaikan sekripsi ini, sehingga penulis dapat meninjau, memperbaiki, dan dapat menambah pengetahuan peneliti tentang isi skripsi lebih lanjut. Akhir kata penulis mengucapkan banyak terima kasih kepada seluruh pihak yang terlibat dan telah membantu, semoga skripsi ini memberikan manfaat kepada semua pembaca.

## DAFTAR ISI

<b>ABSTRAK</b> .....	i
<b>ABSTRACT</b> .....	ii
<b>LEMBAR PENGESAHAN</b> .....	iii
<b>KATA PENGANTAR</b> .....	iv
<b>DAFTAR ISI</b> .....	v
<b>DAFTAR GAMBAR DAN ILUSTRASI</b> .....	vii
<b>DAFTAR TABEL</b> .....	viii
<b>DAFTAR LAMPIRAN</b> .....	ix
<b>DAFTAR SINGKATAN</b> .....	x
<b>BAB I. PENDAHULUAN</b> .....	1
I.1. Latar belakang .....	1
I.2. Rumusan masalah .....	2
I.3. Tujuan dan manfaat penelitian .....	2
I.4. Hipotesis penelitian .....	3
I.5. Tempat dan waktu Penelitian .....	3
<b>BAB II. TINJAUAN PUSTAKA</b> .....	4
II.1. Alzheimer .....	4
II.1.1. Pengertian Alzheimer .....	4
II.1.2. Etiologi .....	4
II.1.3. Patofisiologi.....	4
II.1.4. Terapi Alzheimer .....	7
II.1.5. Pengujian <i>Morris Water Maze</i> (MWM) .....	9
II.1.6. Penginduksian dalam Penelitian Alzheimer .....	9
II.2. <i>Water Kefir</i> .....	10
II.2.1. Definisi <i>Water Kefir</i> .....	10
II.2.2. Kandungan <i>Water Kefir</i> .....	11
II.2.3. Manfaat <i>Water Kefir</i> .....	11
<b>BAB III. METODOLOGI PENELITIAN</b> .....	13
<b>BAB IV. PROSEDUR PENELITIAN</b> .....	14
IV.1. Alat dan Bahan .....	14
IV.2. Pengumpulan Bahan .....	15
IV.3. Pembuatan <i>Water Kefir</i> .....	15
IV.4. Standarisasi .....	15
IV.5. Penetapan Kadar Etanol atau Alkohol.....	15

IV.6. Penetapan Kadar Asam Laktat .....	16
IV.7. Penetapan pH.....	16
IV.8. Pembuatan Penginduksi.....	16
IV.9. Persiapan Hewan Uji .....	17
IV.10. Perlakuan .....	17
IV.11. Uji <i>Morris Water Maze</i> .....	17
IV.12. Uji <i>Probe</i> .....	18
<b>BAB V. HASIL DAN PEMBAHASAN .....</b>	<b>20</b>
V.1. Standarisasi <i>Water Kefir</i> .....	20
V.2. Efek dari <i>Water Kefir</i> pada <i>Morris Water Maze</i> pada tikus yang di induksi $AlCl_3$ .....	21
V.3. Histopatologi.....	24
<b>BAB VI. SIMPULAN DAN SARAN.....</b>	<b>29</b>
VI.I. Simpulan.....	29
VI.II. Saran .....	29
<b>DAFTAR PUSTAKA .....</b>	<b>30</b>
<b>LAMPIRAN .....</b>	<b>34</b>

**DAFTAR GAMBAR DAN ILUSTRASI**

Gambar II.1. Kaskade Amiloid.....	5
Gambar II.2. Biji <i>water kefir</i> dan biji kefir susu .....	11
Gambar IV.1. Skema <i>Morris Water Maze</i> .....	17
Gambar V.1. Jumlah melewati platform dalam waktu 60 detik .....	23



**DAFTAR TABEL**

Tabel II.1. Obat yang digunakan untuk pengobatan farmakologi pasien alzheimer ....	7
Tabel IV.1. Standar <i>Water Kefir</i> .....	15
Tabel V.1. Hasil Standarisasi Fermentasi <i>Water Kefir</i> .....	20
Tabel V.2. Latensi Pelarian tikus pada setiap minggu .....	21
Tabel V.3. Latensi Pelatian tikus pada setiap kuadran .....	23
Tabel V.4. Hasil histopatologi otak pada hipokampus menggunakan pewarnaan Hematoxylin dan Eosin (H&E). .....	24

**DAFTAR LAMPIRAN**

Lampiran 1. Alur Penelitian .....	33
Lampiran 2. Standarisasi <i>Water Kefir</i> .....	34
Lampiran 3. Pengujian <i>Morris Water Maze</i> .....	37
Lampiran 4. Format Surat Pernyataan Bebas Plagiasi .....	38
Lampiran 5. Format Surat Persetujuan untuk dipublikasikan di media online .....	39
Lampiran 6. Hasil Plagiarisme .....	40
Lampiran 7. Kartu Bimbingan.....	41
Lampiran 8. Bukti Chat Perizinan Tanda Tangan Dosen Pembimbing .....	42

**DAFTAR SINGKATAN**

<b>SINGKATAN</b>	<b>NAMA</b>
WHO	World Health Organization
ADI	Alzheimer's Disease International
BAL	Bakteri Asam Laktat
APP	Amyloid Precursor Protein
NFTs	Neurofibrillary Tangles
A $\beta$	Amyloid Beta
NMDA	N-metil-d-aspartat
ACh	Asetilkolin
ChE	Cholinesterase
MWM	Morris Water Maze
Al	Aluminium
AlCl <sub>3</sub>	Aluminium Klorida
DA	Dopamine
AChE	Asetilkonesterase
WK	Water Kefir
SE	Standar Error
BB	Berat Badan

## BAB I. PENDAHULUAN

### I.1. Latar belakang

Alzheimer merupakan penyakit neurodegeneratif dan merupakan demensia progresif yang sering menyebabkan penyakit demensia didunia (World Health Organization, 2017). Faktor yang paling sering menyebabkan orang mengalami demensia dengan Alzheimer adalah usia, yaitu orang yang berusia 65 tahun atau lebih. Persentase orang mengalami Alzheimer meningkat seiring bertambahnya usia, yaitu persentase 3 persen untuk orang berusia 65-74 tahun, 17 persen untuk orang berusia 75- 84 tahun, dan 32 persen untuk orang berusia 85 tahun ke atas. Selain itu, prevalensi Alzheimer lebih tinggi di antara wanita bila dibandingkan dengan pria. Hampir dua pertiga orang Amerika dengan Alzheimer adalah wanita (Alzheimer Association, 2018).

Federasi internasional dari Asosiasi *Alzheimer's Disease International* (ADI) dalam hubungan yang resmi dengan Organisasi Kesehatan Dunia (WHO) percaya bahwa Solusi Global dan pengetahuan lokal merupakan kunci untuk memenangkan perang melawan demensia. Diperkirakan setiap tahunnya akan terus bertambah orang yang mengalami penyakit alzheimer. Sudah lebih dari ribuan tahun tanaman herbal digunakan untuk mengatasi berbagai macam penyakit dan bisa menjadi sumber obat baru yang sangat menjanjikan (Alzheimer Association, 2018).

Berdasarkan dari data proyeksi penduduk, penduduk lansia di Indonesia akan mengalami peningkatan setiap tahunnya. Penduduk lansia di indonesia pada tahun 2017 terdapat 23,66 juta jiwa (9,03%), pada tahun 2020 diperkirakan jumlah penduduk lansia yakni (27,08 juta), pada tahun 2025 terdapat (33,69 juta), pada tahun 2030 terdapat (40,95 juta) dan pada tahun 2035 terdapat(48,19 juta) (Kemenkes RI, 2017).

Persentase penduduk lansia di Indonesia pada tahun 2017 yakni, DI Yogyakarta (13,81%), Jawa Tengah (12,59%), Jawa Timur (12,25%), Bali (10,71%), Sulawesi Utara (10,42%), Sumatera Barat (9,25%), Sulawesi Selatan (9,18%), Jawa Barat (8,67%), Lampung (8,34%), Nusa Tenggara Barat (8,03%), Nusa Tenggara Timur (7,72%), Sulawesi Tengah (7,70%), Gorontalo (7,55%), Sumatera Selatan (7,47%), Sumatera Utara (7,33%), Kalimantan Barat (7,30%), Kep . Bangka Belitung (7,25%), DKI Jakarta (7,19%), Jambi (7,03%), Kalimantan Selatan (6,99%), Bengkulu (6,94%), Maluku (6,88%), Sulawesi Tenggara (6,62%), Aceh (6,60%), Sulawesi Barat (6,47%), Kalimantan Utara (5,94%), Maluku Utara (5,93%), Banten (5,80%), Kalimantan Timur (5,75%), Kalimantan Tengah (5,58%), Riau (5,26%), Kepulauan Riau (4,35%), Papua Barat (4,33%), Papua (3,20%) (Kemenkes RI, 2017).

Aluminium (Al) merupakan neurotoksik, merangsang produksi radikal bebas (Lakshmi et al., 2015). Al dapat mempromosikan pembentukan dan akumulasi plak pikun dan kusut neurofibrillary yang kemudian mengarah ke degenerasi neuron progresif dan kematian sel (Pákási et al., 2009). Pada penelitian (Lakshmi, Sudhakar, & Prakash, 2015) menggunakan pemberian oral  $AlCl_3$  dengan dosis 100 mg / kg berat badan (BB) selama 21 hari menghasilkan gejala menyerupai alzheimer.

Kefir merupakan minuman tradisional hasil fermentasi dari kefir grains dengan susu atau dengan air. Kefir dipercaya dapat meningkatkan kesehatan sehingga telah di konsumsi hampir di seluruh dunia (Cai et al., 2020). *Water kefir* merupakan minuman fermentasi yang kaya dengan antioksidan, Antioksidan yang tinggi diketahui dapat berpotensi Sehingga water kefir berpotensi untuk mencegah kerusakan sel neuron pada otak yang diakibatkan oleh radikal bebas, yang merupakan salah satu penyebab Alzheimer (Cai, Sounderrajan, & Serventi, 2020). *Water kefir* adalah hasil fermentasi larutan gula oleh butiran kefir. Selama pembuatan *water kefir*, beberapa bakteri dan mikroorganisme tumbuh yang mengandung asam laktat, asam asetat dan khamir, mikroorganisme utama dalam *water kefir* merupakan spesies bakteri asam laktat (BAL), *Lactobacillus nagelii*, *Lactobacillus paracasei*, *Lactobacillus hilgardii*, dan juga spesies khamir *Saccharomyces cerevisiae*, yang menghasilkan molekul-molekul penting seperti asam organik, polisakarida, polipeptida, dan senyawa-senyawa lainnya (Alsayadi, Jawfi, & Belarbi, 2016). Oleh karena induksi  $AlCl_3$  merangsang produksi radikal bebas dan menghasilkan gejala menyerupai alzheimer, *water kefir* berpotensi untuk mencegah terjadinya alzheimer  $AlCl_3$  dikarenakan memiliki aktivitas antioksidan.

Tujuan penelitian ini adalah untuk menentukan kemampuan daya ingat atau memori pada tikus wistar yang diinduksi Alzheimer dengan  $AlCl_3$  yang diberi *water kefir*. Penentuan waktu melarikan diri diukur menggunakan stopwatch dan pengukuran jumlah tikus melewati platform.

## **I.2. Rumusan masalah**

- Apakah *Water kefir* memiliki aktifitas untuk dapat mencegah Alzheimer?

## **I.3. Tujuan dan manfaat penelitian**

a) Tujuan Umum:

- Tujuan penelitian adalah untuk menentukan kemampuan memori dan belajar dari tikus wistar yang diberi *water kefir*.
- Untuk mengetahui pengaruh Kefir dalam mencegah alzheimer.

- Untuk mengetahui dosis *water kefir* dalam mencegah alzheimer.
- b) Tujuan Khusus:
- Menentukan kemampuan daya ingat atau memori dan belajar pada tikus wistar yang diberi *water kefir* dan diinduksi Alzheimer dengan  $AlCl_3$ . Penentuan Latensi waktu melarikan diri pada tikus untuk dapat mencapai platform dan berapa kali tikus melewati platform.
- c) Manfaat:
- Hasil penelitian diharapkan bermanfaat dalam memberikan gambaran *water kefir* sebagai pengobatan penyakit alzheimer. Manfaat jangka panjang dari penelitian adalah agar dapat dijadikan sebagai acuan pengembangan produk yang lebih modern pada pengobatan Alzheimer.

#### **I.4. Hipotesis penelitian**

- *Water kefir* memiliki efek untuk mencegah alzheimer alzheimer.

#### **I.5. Tempat dan waktu Penelitian**

Penelitian dilakukan di laboratorium Farmakologi Fakultas Farmasi Universitas Bhakti Kencana Bandung pada bulan maret sampai mei 2021.

## BAB II. TINJAUAN PUSTAKA

### II.1. Alzheimer

#### II.1.1. Pengertian Alzheimer

Alzheimer merupakan penyakit neurodegeneratif dan merupakan demensia progresif yang sering menyebabkan penyakit demensia di dunia (World Health Organization, 2017). Faktor yang paling sering menyebabkan orang mengalami demensia dengan Alzheimer adalah usia, yaitu orang yang berusia 65 tahun atau lebih. Persentase orang mengalami alzheimer meningkat seiring bertambahnya usia, yaitu persentase 3 persen untuk orang berusia 65-74 tahun, 17 persen untuk orang berusia 75-84 tahun, dan 32 persen untuk orang berusia 85 tahun ke atas. Selain itu, prevalensi alzheimer lebih tinggi di antara wanita. Hampir dua pertiga orang Amerika dengan alzheimer adalah wanita (Alzheimer Association, 2018).

Sejauh ini, diperkirakan ada 46,8 juta pasien alzheimer di dunia. Di luar itu, dengan meningkatnya jumlah populasi yang menua, lebih banyak faktor risiko seperti diabetes, hipertensi, melancholia, dan iskemia serebral akan muncul, dan angka ini diperkirakan akan meningkat menjadi hampir 131,5 juta pada tahun 2050 (Agostinho, Cunha, & Oliveira, 2010; Nava-Mesa, Jiménez-Díaz, Yajeya, & Navarro-Lopez, 2014).

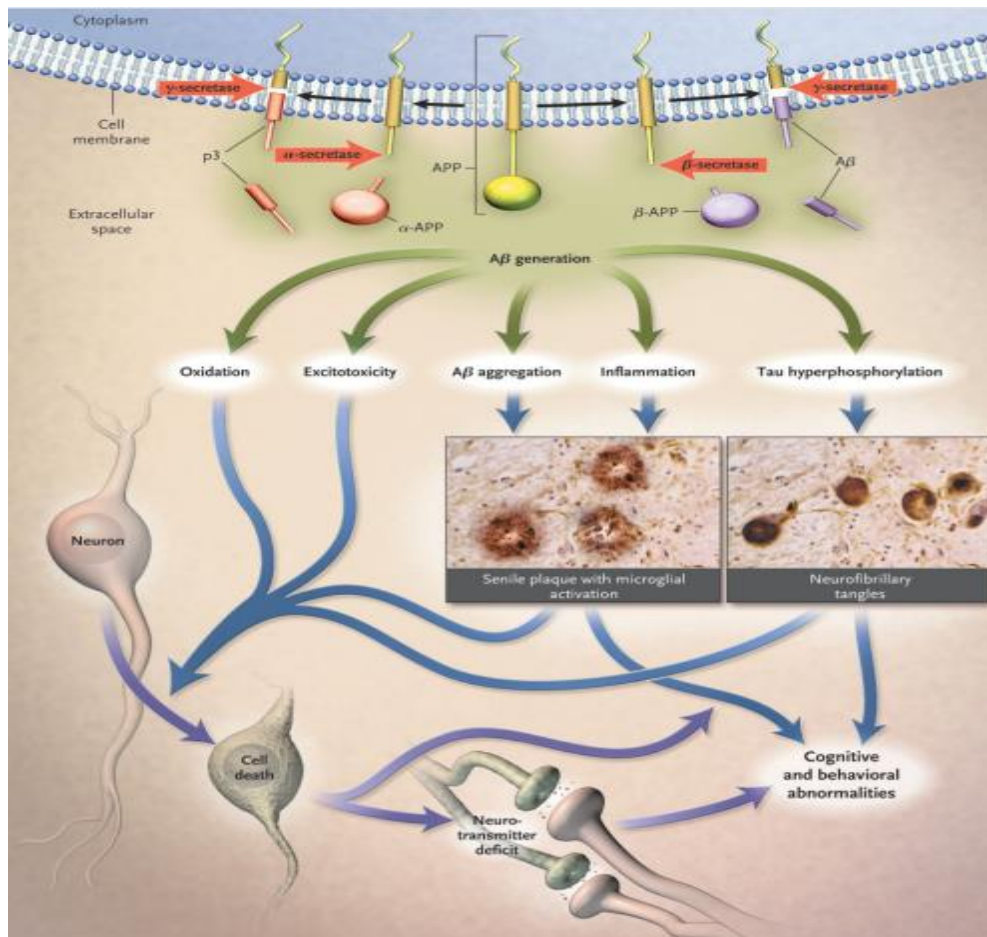
#### II.1.2. Etiologi

Etiologi alzheimer belum diketahui, namun faktor genetik dapat berkontribusi yaitu pada kesalahan dalam sintesis protein yang mengakibatkan pembentukan protein yang abnormal yang terlibat dalam patogenesis. Alzheimer sebelum usia 60 tahun merupakan onset dini dari alzheimer, diperkirakan menyumbang 1% dari alzheimer. Mutasi pada amyloid precursor protein (APP) menyebabkan peningkatan akumulasi  $\beta$ -Amiloid di otak, sehingga terjadi, stres oksidatif, dan kerusakan saraf (Dipiro et al., 2017).

#### II.1.3. Patofisiologi

Gambaran patologis alzheimer meliputi adanya *neurofibrillary tangles* (NFTs), neuritic plak (senile plak), atrofi serebral, dan peningkatan inflamasi neuron serebral (Trovato Salinaro et al., 2018). Yang menyebabkan perubahan ini disebabkan oleh agregasi protein  $\beta$ -Amiloid yang mengarah pada pembentukan plak, hiperfosforilasi protein tau yang menyebabkan NFT intraseluler pengembangan dan kolapsnya mikrotubulus, proses inflamasi - kadar berbagai sitokin dan kemokin meningkat pada otak alzheimer, disfungsi neurovaskularisasi, stres oksidatif, dan disfungsi mitokondria (Berryman, 2009). Ciri khas utama dari alzheimer adalah: hilangnya neuron kolinergik; *neurofibrillary tangles* terkait (NFTs) dan akumulasi

amiloid  $\beta$ -peptida ( $A\beta$ ) menghasilkan *senile plaques* (SP) atau plak pikun yang berasal dari protein prekursor amiloid (APP). *Aggregated*  $\beta$ -Amiloid juga dapat merusak neuron dengan mengaktifkan mikroglia untuk dapat melepaskan mediator inflamasi neurotoksik, seperti *tumor necrosis factor* (TNF)  $-\alpha$ , interleukin (IL)  $-1b$ , dan spesies oksigen yang reaktif (Akiyama, 2006; Wyss-Coray & Rogers, 2012). Namun, mikroglia teraktivasi bermanfaat karena dapat membersihkan  $\beta$ -Amiloid dari otak dengan cara endositosis (Y. Liu et al., 2014, 2005). Oleh karena itu, strategi terapeutiknya adalah yang dapat melindungi neuron, menipiskan generasi  $\beta$ -Amiloid, menghambat neurotoksisitas peradangan mikroglial, dan mempertahankan atau bahkan meningkatkan pembersihan mikroglial  $A\beta$  (X. Liu et al., 2015).



Gambar II.1 Kaskade amiloid

Patofisiologi Alzheimer (Dipiro et al., 2017):

- *Tangles*

*neurofibrillary tangles* (NFTs) memiliki sifat intraseluler serta terdiri dari protein tau ( $\tau$ ) terfosforilasi abnormal, serta turut terlibat dalam perakitan mikrotubulus. NFT menyebabkan kerusakan pada sel, mengganggu fungsi saraf, serta berhubungan dengan keparahan demensia.



NTF tidak larut meski sel sudah mati, serta tidak dapat dikeluarkan setelah terbentuk, sehingga diperlukan pencegahan sebagai solusinya. Yang sangat terpengaruh merupakan neuron yang menyediakan persarafan kolinergik ke korteks.

- Plak

Patogenesis alzheimer salah satunya plak neuritik, merupakan suatu endapan protein ekstraseluler dari protein  $\beta$ -amiloid. Protein  $\beta$ -amiloid hadir dalam bentuk dapat larut dalam otak manusia dan tidak beracun. Namun pada alzheimer terjadi perubahan dalam konformasi yang membuatnya tidak dapat larut dan menyebabkannya mengendap. Lama-kelamaan endapan menjadi plak, dan protein  $\beta$ -amiloid menjadi fibrillar dan neurotoksik. Peradangan ialah patologis sekunder akibat kelompok astrosit dan mikroglia yang mengelilingi plak tersebut.

- Asetilkolin

Pada alzheimer, kusut dan plak merusak jalur dari asetilkolin (ACh) yang menyebabkan terjadi pengurangan ACh sehingga mengakibatkan gangguan dalam belajar dan gangguan dalam memori. Tingkat keparahan alzheimer berkorelasi dengan hilangnya aktivitas ACh. Dasar dari pengobatan farmakologis alzheimer meningkatkan neurotransmisi kolinergik di otak. Untuk meningkatkan kadar ACh yaitu dengan memblokir asetilkolinesterase yang merupakan enzim yang mendegradasi ACh di celah sinaptik.

- Glutamat

Glutamat merupakan neurotransmitter eksitatori utama dalam sistem saraf pusat. Glutamat terlibat dalam pembelajaran, memori, dan plastisitas saraf. Pada alzheimer terdapat keanehan pada salah satu jenis reseptor glutamat yakni *N-metil-d-aspartat* (NMDA). Terjadi aktivasi berlebihan dari persinyalan glutamat yang tidak diinginkan, menyebabkan peningkatan ion kalsium yang menginduksi kaskade sekunder, yang menyebabkan peningkatan produksi APP dan kematian neuron. Peningkatan dari produksi APP dikaitkan dengan hiperfosforilasi protein ( $\tau$ ) dan tingkat perkembangan plak yang lebih tinggi.

- Kolesterol

Konsentrasi dari kolesterol yang meningkat telah dikaitkan dengan alzheimer. Sintesis protein  $\beta$ -amiloid dapat ditingkatkan oleh kolesterol, sehingga dapat menyebabkan pembentukan plak.

- Estrogen

Estrogen melindungi dari kehilangan memori yang terkait dengan penuaan. Estrogen dapat memicu pertumbuhan saraf kolinergik dan dapat memblokir produksi protein  $\beta$ -amiloid. Estrogen juga membantu dalam mencegah kerusakan oksidatif sel. Studi dari *Women's Health*

*Initiative Memory* melaporkan penggantian hormon dengan estrogen plus medroksiprogesteron atau dengan estrogen saja mengakibatkan efek negatif pada memori.

**II.1.4. Terapi Alzheimer**

- Terapi non farmakologi  
Penyederhaan pola hidup pasien dan penstrukturan kehidupan pasien. Pengasuh diharuskan untuk menjaga ataupun menghawal dari permintaan pasien dan permintaan pasien tetap sederhana(Dipiro et al., 2017).
- Terapi farmakologis

Tabel II.1. Obat yang digunakan untuk pengobatan farmakologi pasien alzheimer (Dipiro et al., 2017).

Obat untuk alzheimer		
Cholinesterase Inhibitors	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Donepezil</li> <li>▪ Rivastigmine</li> <li>▪ Galantamine</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Donepezil: Penghambatan asetilkolinesterase dari pada butyrylcholinesterase. Digunakan untuk pengobatan baik ringan hingga sedang ataupun sedang hingga berat. Efek samping yang sering terjadi yaitu adalah gejala gastrointestinal ringan hingga sedang. Adapun penyakit termasuk pusing ,sakit kepala, <i>syncop</i>, kelemahan otot, bradikardia.</li> <li>▪ Rivastigmine: memiliki aktivitas sentral di situs acetylcholinesterase dan butyrylcholinesterase, tetapi aktivitas rendah di situs-situs di pinggiran. Digunakan untuk alzheimer ringan hingga sedang. Efek samping yaitu</li> </ul>

---

	<p>kolinergik umum. Ikuti jadwal pemberian dosis dengan baik untuk dapat ditoleransi.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Galantamine: inhibitor cholinesterase yang meningkatkan ACh dikortes serebral. juga memiliki aktivitas sebagai agonis reseptor ACh nikotinic sehingga meningkatkan pelepasan ACh dari terminal saraf presinaptik yang masih hidup.. Digunakan untuk pengobatan alzheimer ringan hingga sedang.</li> </ul>
<p>NMDA Antagonis Reseptor</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Memantine</li> <li>▪ Merupakan antagonis non-kompetitif dari NMDA jenis dari reseptor glutamat. Bekerja dengan mengatur aktivitas seluruh otak dengan mengendalikan jumlah dari kalsium yang masuk ke sel saraf, yang merupakan proses penting untuk membangun lingkungan yang diperlukan untuk penyimpanan informasi. Ketika stimulasi berlebihan pada reseptor NMDA oleh glutamat yang berlebihan, memungkinkan terjadinya terlalu banyak dari kalsium yang masuk kedalam sel. Digunakan untuk alzheimer</li> </ul>

---

---

sedang hingga berat. Dapat diberikan sebagai monoterapi bisa juga dikombinasikan dengan Cholinesterase (ChE) inhibitor.

---

▪ **Pengobatan Gejala Perilaku**

Dalam perawatan gejala prolaku alzheimer adalah dengan dimulai dengan perawatan non-farmakologis tetapi dapat juga dengan mencakup agen antipsikotik dan atau antidepresan. Rekomendasi dalam pengobatan gejala alzheimer non-farmakologis meliputi (Dipiro et al., 2017):

- Mendengarkan Musik
- Rekaman video dari anggota keluarga
- Suara audio dari pengasuh
- Olah raga ringan dan jalan kaki
- Relaksasi dan stimulasi sensorik

### **II.1.5. Pengujian *Morris Water Maze* (MWM)**

*Morris Water Maze* (MWM) merupakan uji untuk menganalisis pembelajaran memori dan spasial. *Morris Water Maze* (MWM) merupakan uji spasial yang paling sering digunakan sejak tahun 198. *Morris Water Maze* (MWM) telah banyak digunakan secara luas pada penyelidikan dalam berbagai aspek memori dan pembelajaran pada hewan pengerat dan dalam menyelidiki variable yang mempengaruhi dalam perilaku hewan pengerat. (Bitra, Rapaka, Mathala, & Akula, 2014).

### **II.1.6. Penginduksian dalam Penelitian Alzheimer**

▪ **Menggunakan penginduksi  $AlCl_3$**

Paparan dari logam berat seperti aluminium (Al), tembaga, timah, besi dan seng adalah faktor risiko yang diduga menyebabkan alzheimer (Valko et al., 2007). Al dapat mempromosikan pembentukan dan akumulasi plak pikun dan kusut neurofibrillary yang kemudian mengarah ke degenerasi neuron progresif dan kematian sel (Pákáski et al., 2009). Aluminium (Al) merupakan salah satu resiko penting untuk beberapa gangguan neurodegeneratif yang terkait dengan usia (Romero et al., 2014), termasuk alzheimer (Kumar, Prakash, & Dogra, 2011). Aluminium klorida ( $AlCl_3$ ) merupakan neurotoksikan yang terakumulasi di otak dan secara

negatif dapat mempengaruhi neurotransmisi ionik, kolinergik, dan juga dopaminergik (Yuan, Lee, & Hsu, 2012).

Neurotoksisitas  $\text{AlCl}_3$  menginduksi penurunan yang signifikan dalam isi otak / serum asetilkolin (ACh) dan kadar serum dopamin (DA), bersama dengan peningkatan signifikan aktivitas otak / serum asetilkolinesterase (AChE) dan penurunan fungsi kognitif. (Borai et al., 2017).

Aluminium klorida ( $\text{AlCl}_3$ ) dapat dilarutkan dalam air dan di injeksikan ke tikus dengan melalui rute intraperitoneal dengan penggunaan dosis 4,2 mg/ kg berat badan yang dianestesi ringan menggunakan eter. Aluminium klorida diberikan untuk jangka waktu 28 hari dan penyakit Alzheimer dapat diketahui dengan mengukur aktivitas nootropik setiap minggu sampai 28 hari. Setelah 28 hari tikus menjalani prosedur pembedahan untuk estimasi berbagai parameter (Bitra et al., 2014). Ada juga alzheimer eksperimental yang diinduksikan dengan pemberian oral  $\text{AlCl}_3$  (17 mg / kg berat badan) pada tikus setiap hari, selama 4 minggu berturut-turut yang menghasilkan gejala mirip alzheimer pada hewan (Falode, Akinmoladun, Olaleye, & Akindahunsi, 2017).

Menurut (Ahmed et al., 2007) bisa juga menggunakan pemberian oral  $\text{AlCl}_3$  (17 mg / kg berat badan (BB)) kepada tikus dengan pemberian setiap hari, selama 4 minggu berturut-turut yang nantinya akan menghasilkan gejala menyerupai penyakit alzheimer pada hewan. Pada penelitian (Lakshmi et al., 2015) menggunakan pemberian oral  $\text{AlCl}_3$  dengan dosis 100 mg / kg berat badan (BB) selama 21 hari menghasilkan gejala menyerupai alzheimer.

## **II.2. Water Kefir**

### **II.2.1. Definisi Water Kefir**

*Water kefir* merupakan minuman fermentasi probiotik yang dibuat dengan menginokulasi biji *water kefir* dengan air. *Water kefir* adalah minuman fermentasi yang asam, beralkohol, dan memiliki bau yang harum, yang pembuatan fermentasinya di mulai dengan biji *water kefir* (Alsayadi et al., 2016). *water kefir* dikenal juga sebagai “biji kefir manis”, “*California bees*” “*Gingerbeer plants*”, “*tibicos*”, “*tibi complex*”, “*tibis grains*”, “*of Japanese water crystals*” (Volpi, Ginepro, Tafur-Marinos, Zelano, & Goulas, 2019).

Biji *water kefir* difermentasi dalam air yang dengan gula 2%, 5%, 8% dan 11% dalam kurun waktu 72 jam atau 3 hari fermentasi menghasilkan minuman *water kefir* yang dinilai layak dikonsumsi manusia ,dengan kadar alkohol tertinggi 1,321% dan pH terkecil 4,67 (Pertwi, SRR; Noividahlia , N ; Juliana, 2017) .



kristalalgajepang.com

neokefir.wordpress.com

Gambar II.2 Biji *water kefir* dan biji kefir susu

Biji Kefir memiliki dua jenis yakni biji kefir susu dan biji *water kefir*. Biji kefir susu dan biji *water kefir* memiliki fungsi yang sama. Biji kefir susu dengan biji *water kefir* sangat berbeda. Biji kefir susu memiliki warna putih yang terlihat seperti keju cottage dan memiliki rasa berlendir. Sedangkan biji *water kefir* memiliki bentuk tembus cahaya, mudah pecah jika di beri tekanan, dan bentuk seperti kembang kol (Pertiwi, SRR; Noividahlia, N; Juliana, 2017).

### II.2.2. Kandungan *Water Kefir*

*Water kefir* adalah fermentasi dari larutan gula dengan biji kefir. Selama pembuatan *water kefir*, beberapa bakteri dan mikroorganisme tumbuh yang mengandung asam laktat, asam asetat dan khamir (Alsayadi et al., 2016). Mikroorganisme-mikroorganisme *lactobacilli*, *lactococci*, dan khamir ditemukan pada tetesan *water kefir*. Genus *Lactobacillus* termasuk *Lactobacillus viridescens*, *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus brevis*, *Lactobacillus kefirgranum*, *Lactobacillus kefiranofaciens*, *Lactobacillus kefiri*, dan *Lactobacillus parakefir*. Genus laktokokus yaitu *lactococcus lactis* dan *Leuconostoc spp.* Khamir (*Saccaromyces cerevisiae*, *Candida holmii*, *Candida kefir*, *Saccarom unisporus*, dan *Saccaromyces lopolytica*) (Abraham & De Antoni, 1999). Mikroorganisme utama dalam *water kefir* merupakan spesies bakteri laktat (BAL), *Lactobacillus nagelii*, *Lactobacillus paracasei*, *Lactobacillus hilgardii*, dan juga spesies khamir *Saccharomyces cerevisiae*, yang menghasilkan molekul-molekul penting seperti asam organik, polisakarida, polipeptida, dan senyawa-senyawa lainnya (Alsayadi et al., 2016).

### II.2.3. Manfaat *Water Kefir*

Mengonsumsi *water kefir* memberi banyak manfaat kesehatan. *Water kefir* merupakan pemasok probiotik alami untuk saluran pencernaan. *Water kefir* juga memberi keuntungan bagi orang yang tidak mengonsumsi produk dari susu dan vegetarian, *water kefir*

menyediakan probiotik (Pertiwi, SRR; Noividahlia , N ; Juliana, 2017). Kefir mengandung antioksidan, dapat menurunkan kolesterol, dan sebagai anti inflamasi imunomodulasi (Cai, Sounderrajan, & Serventi, 2020).

### BAB III. METODOLOGI PENELITIAN

Penelitian dilakukan di laboratorium Farmakologi Fakultas Farmasi Universitas Bhakti Kencana Bandung pada bulan Maret sampai Mei 2021. Hewan yang digunakan adalah tikus wistar jantan. Pengujian dilakukan selama 28 hari. Hewan dibagi menjadi 6 kelompok dengan masing-masing kelompok berisi 5 ekor tikus. Tikus di adaptasikan untuk menyesuaikan terhadap lingkungan selama 14 hari. Kelompok kontrol negatif (Air Suling), kelompok kontrol positif ( $AlCl_3$ ), kelompok pembanding (Donepezil 3mg), Kelompok *Water Kefir* 3mL/200gBB, Kelompok *Water Kefir* 5mL/200gBB, dan Kelompok *Water Kefir* 10mL/200gBB. Kelompok sediaan *Water Kefir* dan pembanding disertai dengan pemberian  $AlCl_3$ . Sediaan uji masing-masing diberikan secara peroral sesuai dengan kelompoknya selama 28 hari.

Pengujian menggunakan metode *Morris Water Maze* dengan menggunakan kolam dengan diameter 150 cm dan tinggi 40 cm, menggunakan timer untuk mengukur waktu melarikan diri, dan berapa kali tikus melewati area platform yang sudah di hilangkan baik dari kontrol +/-, sampel *water kefir*, dan pembanding. Kemudian dilakukan Analisis menggunakan analisis statistik. Selanjutnya tikus dikorbankan lalu dilakukan pengamatan histopatologi dari otak pada jaringan hipokampus.

Analisis data seharusnya kontrol negatif perilaku aktivitas tikus normal sedangkan kontrol positif kemampuan memori dan belajar tikus mengalami penurunan. Pada kelompok positif dilihat kemampuan belajar dan memori dari tikus dibandingkan dengan kontrol negatif. Pada sampel uji dan pembanding dilihat kemampuan belajar dan memori dari tikus wistar dibandingkan dengan kontrol positif. Waktu melarikan diri, dan berapa kali tikus melewati platform yang sudah di hilangkan di ukur dengan menggunakan timer stopwatch. Data diolah secara statistik menggunakan SPSS. Analisis yang digunakan yaitu pada *Morris Water Maze* minggu ke minggu menggunakan analisis statistik *One Way Anova* dengan *Post Hoc Test LSD*, sedangkan untuk *Morris Water Maze* setiap quadrannya menggunakan analisis statistik *One Way Anova* dengan *Post Hoc Test Dunnett's Multiple Comparisson*, dan untuk Uji *Probe* menggunakan analisis statistik *Krushkall Wallis*. Nilai semua data adalah rata-rata $\pm$ SE (Standar Error) dengan signifikansi  $p < 0,05$  dan  $n = 3$ .