

**ARTIKEL *REVIEW*: AKTIVITAS STIGMASTEROL DAN  
β-SITOSTEROL TERHADAP FUNGSI SISTEM SARAF**

**SKRIPSI**



**NURMARISA HIDAYATI**

**17613053**

**PROGRAM STUDI FARMASI**

**FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM**

**UNIVERSITAS ISLAM INDONESIA**

**YOGYAKARTA**

**FEBRUARI 2022**

**ARTIKEL *REVIEW*: AKTIVITAS STIGMASTEROL DAN  
β-SITOSTEROL TERHADAP FUNGSI SISTEM SARAF**

**SKRIPSI**

Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat mencapai gelar Sarjana Farmasi  
(S.Farm) Program Studi Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan  
Alam Universitas Islam Indonesia Yogyakarta



Oleh:

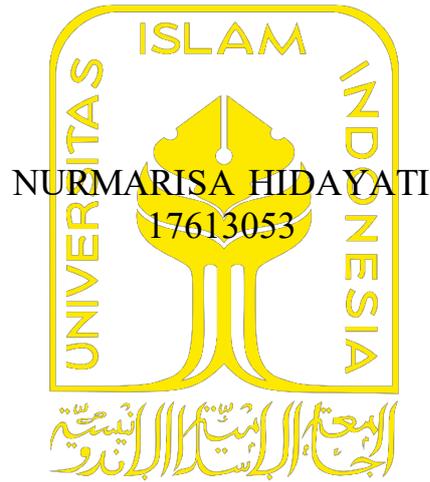
**NURMARISA HDAYATI**

**17613053**

**PROGRAM STUDI FARMASI  
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM  
UNIVERSITAS ISLAM INDONESIA  
YOGYAKARTA  
FEBRUARI 2022**

SKRIPSI  
**ARTIKEL *REVIEW*: AKTIVITAS STIGMASTEROL DAN  
β-SITOSTEROL TERHADAP FUNGSI SISTEM SARAF**

Yang diajukan oleh:



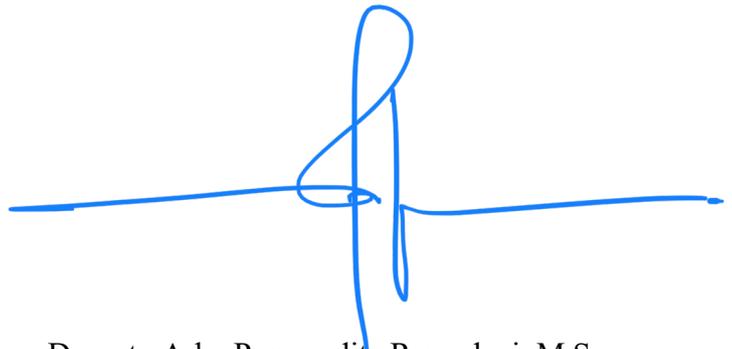
Telah disetujui oleh:

Pembimbing Utama,

Pembimbing Pendamping,



apt. Cynthia Astiti Putri, M.Si.



Dr. apt. Arba Pramundita Ramadani, M.Sc

SKRIPSI  
**ARTIKEL *REVIEW*: AKTIVITAS STIGMASTEROL DAN  
β-SITOSTEROL TERHADAP FUNGSI SISTEM SARAF**

Oleh:



NURMARISA HIDAYATI

17613053

Telah lolos uji etik penelitian dan dipertahankan dihadapan panitia penguji skripsi  
Program Studi Farmasi Fakultas Matematika Dan Ilmu Pengetahuan Alam

Universitas Islam Indonesia

Tanggal:

Ketua Penguji : Dr. apt. Farida Hayati, M.Si

Anggota Penguji : 1. Dr. apt. Asih Triastuti, M.Pharm.

2. apt. Cynthia Astiti Putri, S.Farm., M.Si,

3. Dr. apt. Arba Pramundita Ramadani, M.Sc. ( )

Mengetahui,

Dekan Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam

Universitas Islam Indonesia



Prof. Riyanto, S.Pd., M.Si., Ph.D

## PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan bahwa dalam skripsi ini tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu Perguruan Tinggi dan sepanjang pengetahuan saya juga tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah ditulis atau diterbitkan oleh orang lain kecuali yang secara tertulis diacu dalam naskah ini dan diterbitkan dalam daftar pustaka.

Yogyakarta, 19 Februari 2022

Penulis



Nurmarisa Hidayati

## KATA PENGANTAR

Puji syukur saya panjatkan kepada Allah SWT, karena atas berkat dan rahmat-Nya, saya dapat menyelesaikan skripsi ini. Penulisan skripsi ini dilakukan dalam rangka memenuhi salah satu syarat untuk mencapai gelar Sarjana Farmasi Prodi Farmasi Fakultas MIPA Universitas Islam Indonesia. Saya menyadari bahwa tanpa bantuan dan bimbingan dari berbagai pihak, dari masa perkuliahan sampai pada penyusunan skripsi ini, sangatlah sulit bagi saya untuk menyelesaikan skripsi ini. Oleh karena itu, saya mengucapkan terima kasih kepada:

1. Ibu apt. Cynthia Astiti Putri, M.Si. dan Ibu Dr. apt. Arba Pramundita Ramadani, M.Sc. selaku dosen pembimbing yang telah banyak meluangkan waktu untuk memberikan bimbingan selama penelitian dan penyusunan skripsi.
2. Ibu Dr. apt. Farida Hayati, S.Si., M.Si. selaku dosen penguji utama dan Ibu Dr. apt. Asih Triastuti, M.Pharm selaku dosen penguji kedua yang telah memberikan motivasi, kritik dan saran yang membangun dalam penyusunan skripsi ini.
3. Bapak Prof. Riyanto, S.Pd., M.Si., Ph.D., selaku Dekan Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Islam Indonesia Yogyakarta.
4. Bapak apt. Saepudin, S.Si., M.Si., Ph.D. selaku kepala Program Studi Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Islam Indonesia Yogyakarta.
5. Dosen pengajar Program Studi Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Islam Indonesia yang telah memberikan begitu banyak bekal ilmu kepada penulis.
6. Kedua orang tua penulis, Bapak Riyadi Almarhum dan Bunda Mardiana yang tiada hentinya mengiringi penulis dalam setiap doa yang diberikan, motivasi, dukungan, dan semangat kepada penulis.
7. Mba Rahmaria Yunisa dan Uni Desmarita Hidayani serta keluarga besar yang selalu memberi doa, keceriaan dan semangat kepada penulis.
8. Sahabat-sahabatku yang telah menemani dan memberi semangat kepada penulis dalam melakukan penelitian serta selalu membantu selama masa perkuliahan.

## DAFTAR ISI

<b>HALAMAN JUDUL .....</b>	<b>i</b>
<b>HALAMAN PERSETUJUAN.....</b>	<b>ii</b>
<b>HALAMAN PENGESAHAN .....</b>	<b>iii</b>
<b>HALAMAN PERNYATAAN.....</b>	<b>vi</b>
<b>KATA PENGANTAR.....</b>	<b>v</b>
<b>DAFTAR ISI.....</b>	<b>vi</b>
<b>DAFTAR TABEL.....</b>	<b>vii</b>
<b>DAFTAR GAMBAR.....</b>	<b>viii</b>
<b>INTISARI.....</b>	<b>ix</b>
<b><i>ABSTRACT</i> .....</b>	<b>x</b>
<b>BAB I PENDAHULUAN .....</b>	<b>1</b>
1.1    Latar Belakang Masalah.....	1
1.2    Rumusan Masalah .....	2
1.3    Tujuan Kajian .....	2
1.4    Luaran Kajian .....	2
<b>BAB II METODOLOGI KAJIAN LITERATUR.....</b>	<b>3</b>
Rancangan Pengambilan Data.....	3
Kriteria Kelayakan Artikel .....	3
<b>BAB III HASIL PENCARIAN LITERATUR.....</b>	<b>4</b>
3.1    Stigmasterol dalam sistem saraf pusat.....	5
3.2 $\beta$ -sitosterol dalam sistem saraf pusat.....	11
<b>BAB IV KESIMPULAN DAN PROSPEK PENGEMBANGAN.....</b>	<b>17</b>
<b>DAFTAR PUSTAKA .....</b>	<b>18</b>

## DAFTAR TABEL

<b>Tabel 1. Aktivitas stigmasterol terhadap gangguan di sistem saraf.....</b>	<b>5</b>
<b>Tabel 2. Aktivitas <math>\beta</math>-sitosterol terhadap gangguan di sistem saraf.....</b>	<b>12</b>

## DAFTAR GAMBAR

<b>Gambar 1. Alur review article. ....</b>	<b>3</b>
<b>Gambar 2. Alur identifikasi kelayakan artikel .....</b>	<b>4</b>

# ARTIKEL *REVIEW*: AKTIVITAS STIGMASTEROL DAN $\beta$ -SITOSTEROL TERHADAP FUNGSI SISTEM SARAF

Nurmarisa Hidayati  
Program Studi Farmasi

## INTISARI

**Latar belakang:** Stigmasterol dan  $\beta$ -sitosterol merupakan senyawa yang termasuk kedalam fitosterol. Fitosterol memiliki peran yang penting dalam pencegahan gangguan neurodegeneratif.

**Tujuan:** Tinjauan ini dilakukan untuk mengkaji aktivitas dari stigmasterol dan  $\beta$ -sitosterol terhadap fungsi sistem saraf.

**Metode:** Pengumpulan data dilakukan melalui pencarian literatur menggunakan *database* Pubmed®, Google Scholar, dan Science Direct. Terdapat 27 jurnal ilmiah yang diperoleh dari jurnal internasional yang terpublikasi dalam 10 tahun terakhir. Kata kunci yang digunakan dalam pencarian yaitu “nerves”, “neuroprotective”, “stigmasterol”, dan “ $\beta$ -sitosterol” dalam bahasa Inggris dan bahasa Indonesia.

**Hasil:** Hasil studi literatur diperoleh bahwa stigmasterol dan  $\beta$ -sitosterol digunakan untuk memberikan perkembangan pada otak baik dalam meningkatkan memori maupun efek perbaikan pada penyakit sistem saraf. Stigmasterol dan  $\beta$ -sitosterol juga berperan untuk meningkatkan motorik hewan uji. Kedua senyawa ini bekerja dengan menurunkan stress oksidatif yang berpengaruh terhadap kejadiannya penyakit Alzheimer. Selain itu, dapat digunakan juga sebagai antidepresan dengan mengurangi waktu imobilitas hewan uji.

**Kesimpulan:** Stigmasterol dan  $\beta$ -sitosterol memiliki aktivitas terhadap sistem saraf salah satunya penyakit Alzheimer, sehingga memiliki peran sebagai agen neuroprotektif.

**Kata kunci:** aktivitas, sistem saraf, stigmasterol, sitosterol

# ARTICLE REVIEW: STIGMASTEROL AND $\beta$ -SITOSTEROL ACTIVITIES ON NERVOUS SYSTEM FUNCTION

**Nurmarisa Hidayati**  
**Department of Pharmacy**

## ABSTRACT

**Background:** Stigmasterol and  $\beta$ -sitosterol are compounds that belong to phytosterols. Phytosterols play an important role in the prevention of neurodegenerative disorders.

**Purpose:** This review was conducted to examine the activity of stigmasterol and  $\beta$ -sitosterol on nervous system function.

**Method:** The data was collected through a literature search using the Pubmed® database, Google Scholar, and Science Direct. There are 27 scientific journals obtained from international journals published in the last 10 years. The keywords used in the search were nerves, neuroprotective, stigmasterol, and  $\beta$ -sitosterol in English and Indonesian.

**Results:** The results of the literature study showed that stigmasterol and  $\beta$ -sitosterol were used to provide brain development both in improving memory and improving effects on diseases in the nervous system. Stigmasterol and  $\beta$ -sitosterol also play a role in improving the motor skills of the test animals. Both of these compounds work by reducing oxidative stress that affects the incidence of Alzheimer's disease. In addition, it can be used as an antidepressant by reducing the immobility time of test animals.

**Conclusion:** In conclusion, stigmasterol and  $\beta$ -sitosterol have activity on the nervous system, one of which is Alzheimer's disease, so they have a role as neuroprotective agents.

**Keywords:** activity, nervous system, stigmasterol, sitosterol.

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang Masalah

Fitosterol merupakan senyawa bioaktif yang terdapat pada membran sel tumbuhan dengan struktur kimia mirip dengan kolesterol yang berasal dari sel mamalia. Fitosterol memainkan peran yang memiliki peran penting dalam pencegahan gangguan neurodegeneratif. Contoh senyawa yang termasuk kedalam fitosterol adalah stigmasterol dan  $\beta$ -sitosterol yang memiliki perbedaan dalam ikatan rangkap pada posisi C22 di stigmasterol rantai samping (Pratiwi *et al.*, 2021; Gutiérrez-García *et al.*, 2021; Babu and Jayaraman, 2020).

Stigmasterol dan  $\beta$ -sitosterol banyak ditemukan pada beberapa tanaman seperti sayuran, buah-buahan, jamur dan tanaman lainnya. Beberapa tanaman yang mengandung stigmasterol dan  $\beta$ -sitosterol ialah suruhan (*Peperomia pellucida*), akar gandum (*Triticum aestivum*), tanaman *firespike* (*Odontonema strictum*), bunga bandotan (*Ageratum conyzoides*), *Alyssum homolocarpum*, jintan hitam (*Nigella arvensis* L) dan tomat (*Solanum lycopersicum*) (Hartati *et al.*, 2015; Aboobucker and Suza, 2019; Pierre and Moses, 2015; Gutiérrez-García *et al.*, 2021).

Beberapa penelitian lain yang dilakukan baik secara *in vitro* maupun *in vivo* menunjukkan bahwa stigmasterol memiliki aktivitas sebagai antikanker (ovarium, prostat, payudara, dan usus besar) dan  $\beta$ -sitosterol memiliki manfaat lain sebagai antiinflamasi, ansiolitik, analgesik, imunomodulator, antimikroba, efek penurun lipid, hepatoprotektif, dan penyakit pernapasan, serta efek penyembuhan pada luka. Tak hanya itu saja, stigmasterol dan  $\beta$ -sitosterol diketahui memiliki aktivitas sebagai antibakteri, antioksidan, antidiabetes, dan efek neurofarmakologi berupa antidepresan (Khan, Rahman and Islam, 2008; Pierre and Moses, 2015; Lampronti *et al.*, 2017; Babu and Jayaraman, 2020).

Stigmasterol dan  $\beta$ -sitosterol merupakan sterol utama dalam membran plasma sel tumbuhan yang memiliki peran dalam memperbanyak sel (proliferasi). Aktivitas dari senyawa tersebut berpotensi dalam memperbanyak sel pada sistem saraf akibat gangguan neurodegeneratif, sehingga studi literatur ini ditujukan untuk eksplorasi potensi stigmasterol dan  $\beta$ -sitosterol dalam penyakit saraf.

### **1.2 Rumusan Masalah**

Bagaimana aktivitas dari senyawa stigmasterol dan  $\beta$ -sitosterol terhadap fungsi sistem saraf?

### **1.3 Tujuan Kajian**

Mengkaji aktivitas dari senyawa stigmasterol dan  $\beta$ -sitosterol terhadap fungsi sistem saraf.

### **1.4 Luaran Kajian**

Publikasi artikel pada Jurnal Ilmu Kefarmasian (<https://journal.ummat.ac.id/ind>) terindeks Sinta 4 dengan nomor ISSN: 2715-5277 dan *submitted*.

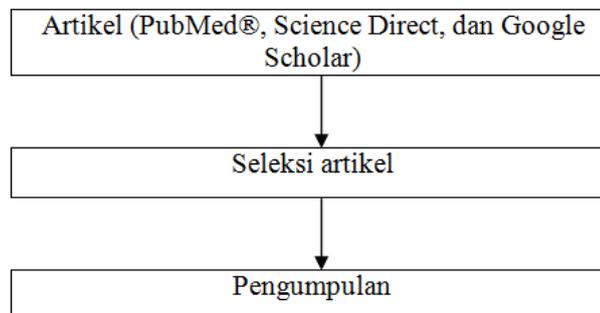
## BAB II METODOLOGI KAJIAN LITERATUR

### 2.1 Rancangan Pengambilan Data

Pencarian literatur dilakukan untuk melihat efek stigmasterol dan  $\beta$ -sitosterol terhadap sistem saraf. Pengumpulan data dilakukan sejak Februari 2021, melalui media elektronik atau *database* yang digunakan yaitu PubMed®, ScienceDirect, dan Google Scholar dengan menggunakan kata kunci “nerves”, “neuroprotective”, “stigmasterol”, dan “ $\beta$ -sitosterol” dalam bahasa Inggris dan bahasa Indonesia.

### 2.2 Kriteria Kelayakan Artikel

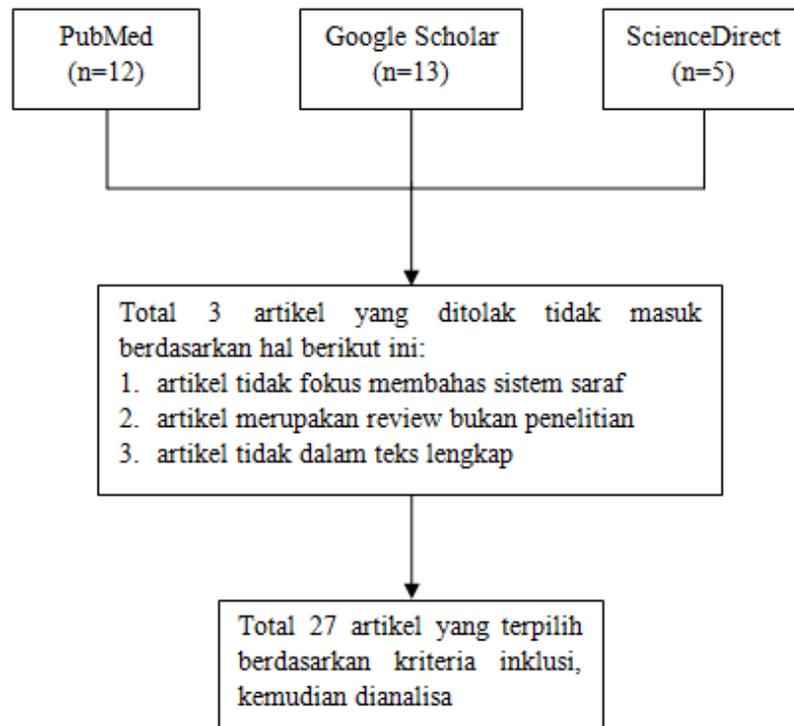
Artikel jurnal (data primer) yang dijadikan sebagai bahan penelitian memiliki kriteria inklusi yaitu artikel jurnal yang membahas aktivitas stigmasterol dan  $\beta$ -sitosterol terhadap sistem saraf, terpublikasi dalam bahasa Inggris atau bahasa Indonesia dan tidak lebih dari 10 tahun terakhir. Adapun kriteria eksklusinya ialah jurnal tidak dalam teks lengkap.



**Gambar 1.** Alur *review article*

Total artikel yang didapatkan dari proses pencarian literatur ialah 30 *original articles*, 27 artikel terpilih dan 3 artikel ditolak. Artikel yang terpilih kedalam kriteria inklusi didapatkan dari Google Scholar sebanyak 12 artikel, 5 artikel ScienceDirect, dan PubMed® sebanyak 10 artikel. Artikel yang ditolak dikarenakan tidak fokus membahas sistem saraf, merupakan artikel review bukan artikel penelitian secara laboratorium dan tidak tersedia dalam teks lengkap yang

dimuat kedalam **Gambar 2**. Artikel yang diperoleh kemudian dilihat berdasarkan tujuan dari review artikel ini untuk melihat relevansinya.



**Gambar 2.** Alur identifikasi kelayakan artikel

**BAB III**  
**HASIL DAN PEMBAHASAN**

**3.1 Aktivitas stigmasterol terhadap fungsi sistem saraf**

Terdapat 13 artikel yang membahas terkait aktivitas dari stigmasterol. Artikel penelitian yang didapatkan menggunakan metode pengujian dengan beberapa macam subjek uji. Sebanyak 5 artikel menggunakan kultur jaringan (*in vitro*) dari hewan uji, 6 artikel dengan menggunakan keseluruhan hewan uji, 1 artikel menggunakan sel manusia dan 1 artikel menggunakan docking. Aktivitas dari stigmasterol terhadap sistem saraf dapat dilihat pada **Tabel 1**.

**Tabel 1. Aktivitas stigmasterol terhadap gangguan di sistem saraf**

No	Sumber	Metode pengujian	Hasil
1	Haque <i>et al.</i> , (2018)	Kultur hipokampus tikus ( <i>in vitro</i> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Meningkatkan aktivitas vesikel sinaptik plastisitas</li> <li>• Meningkatkan regulasi ekspresi Cdc4, Arp2 dan PSD-95</li> <li>• Meningkatkan memori kultur hipokampus tikus</li> </ul>
2	Adebiyi <i>et al.</i> , (2018)	Mencit yang diinduksi Vanadium	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Meningkatkan penurunan psikologis</li> <li>• Meningkatkan motorik</li> <li>• Menurunkan stress oksidatif</li> </ul>
3	Haque and Moon, (2020)	Kultur neurosfer tikus ( <i>in vitro</i> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Menginduksi migrasi neuronal</li> <li>• Meningkatkan ekspresi ReIn</li> <li>• Meningkatkan protein DCX (doublecortin)</li> </ul>
4	Brimson <i>et al.</i> , (2012)	Hipokampus klonal tikus ( <i>in vitro</i> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Melindungi neuronal dari toksisitas glutamate (ekstrak etanol akar <i>R. nasutus</i>)</li> </ul>

5	Petrera <i>et al.</i> , (2014)	Sel virus herpes ( <i>in vitro</i> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sebagai antivirus herpes simpleks tipe 1 (HSV-1) di sel saraf</li> </ul>
6	Park <i>et al.</i> , (2012)	Tikus yang diinduksi Skopolamin	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Meningkatkan efek perbaikan kognitif</li> <li>• Meningkatkan kemampuan memori</li> <li>• Meningkatkan sistem neurotransmisi kolinergik</li> </ul>
7	Sun <i>et al.</i> , (2019)	Tikus yang diinduksi stroke iskemia	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mengurangi stress oksidatif dan antioksidan pasca cedera iskemik</li> </ul>
8	Burg <i>et al.</i> , (2013)	Mencit yang diinduksi neuroblastoma	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Menurunkan proses amiloidogenik (senyawa makanan yang efektif pada penyakit Alzheimer)</li> </ul>
9	Botelho <i>et al.</i> , (2014)	Tikus yang diinduksi endotelin-1	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Melindungi saraf pada neurodegeneratif kronis</li> </ul>
10	Pratiwi <i>et al.</i> , (2021)	Sel saraf (SH-SY5Y) manusia	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Menurunkan stress oksidatif</li> </ul>
11	Pattarachotanant, Prasansuklab and Tencomnao, (2021)	Sel hipokampus tikus (HT-22) yang diinduksi	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mengurangi spesies oksigen reaktif (ROS)</li> </ul>
12	Walker <i>et al.</i> , (2017)	Tikus yang diinduksi nyeri neuropatik pada panggul saraf	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mengurangi mekanisme <i>Allodynia</i> (nyeri saraf)</li> </ul>
13	Kumar <i>et al.</i> , (2017)	<i>Docking</i> molekul struktur	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Menghambat (iNos dan nNos) molekul pensinyalan yang dapat mengganggu neurologis (stroke)</li> </ul>

### Aktivitas terhadap peningkatan memori otak

Berdasarkan penelitian Haque *et al* (2018) stigmasterol terbukti mampu mempengaruhi pembentukan glutamatergik untuk meningkatkan memori kultur

hipokampus. Menggunakan kultur hipokampus otak tikus (*in vitro*), stigmasterol dengan kortikal yang dikultur 14 hari menginduksi fosforilasi *extracellular signal regulated kinase* (Erk) melalui jalur *mitogen-activated protein kinase* (Mapk-Erk) yang kemudian ditranslokasi menjadi nukleus dan mengaktifkan faktor transkripsi *Creb* dalam pembentukan memori otak. Neuron hipokampus tikus yang dikultur dimodulasi oleh stigmasterol menghasilkan aktivitas vesikel sinaptik plastisitas sebagai dasar pada memori otak. Dengan demikian, aktivitas daya ingat pada otak meningkat.

Penelitian lain menggunakan kultur neurosfer tikus yang diinduksi stigmasterol mampu meningkatkan perkembangan otak dengan mempengaruhi migrasi neuronal sehingga dapat meningkatkan ekspresi *Reln* (Gen) dalam migrasi saraf. Stigmasterol juga dapat meningkatkan jumlah JNK (*c-Jun-N-Terminal Kinase*) sehingga teraktivasi dalam inti neuron yang erat dengan perkembangan otak. Stigmasterol mampu meningkatkan protein DCX (*Doublecortin*) dalam migrasi neuronalkortikal yang juga bermanfaat dalam perkembangan otak. Oleh karena itu melalui pensinyalan ekspresi *Reln*-JNK dan peningkatan DCX dapat memodulasi migrasi neuronal, sehingga dapat meningkatkan kesehatan otak (Haque and Moon, 2020).

### **Aktivitas terhadap gangguan neurodegeneratif**

Stigmasterol selain untuk meningkatkan memori dan perkembangan otak, digunakan pula untuk mengurangi stress oksidatif. Stigmasterol bermanfaat dalam meningkatkan penurunan kognitif, meningkatkan motorik dan memperbaiki stres oksidatif pada neurotoksisitas mencit akibat diinduksi vanadium. Mencit yang diberi stigmasterol menunjukkan peningkatan ketajaman memori, sehingga dapat keluar dari labirin tes berbentuk lingkaran setelah 2 hari pelatihan. Selain itu, stigmasterol mampu memperbaiki stress oksidatif dengan menurunkan *malondialdehid* (MDA) *hippocampal* yang dapat meningkatkan aktivitas antioksidan serta menurunkan stres, sehingga memberikan efek perbaikan terhadap neurodegenerasi akibat vanadium (Adebiyi *et al.*, 2018).

Stigmasterol yang diperoleh dari proses ekstraksi SFE (*Supercritical Fluid Extraxtion*) mampu melindungi sel saraf pada kejadian neurodegenerative kronis

akibat diinduksi *endotelin-1*. Neurodegeneratif yang terjadi berupa iskemia fokal. Stigmasterol yang terkandung dalam ekstrak tanaman mampu melewati *Blood Brain Barrier* (BBB). Oleh karena itu, stigmasterol berpotensi dalam melindungi saraf akibat neurodegeneratif kronis (Botelho *et al.*, 2014). Selain itu, penelitian yang dilakukan oleh Pratiwi *et al.*, (2021) dengan menggunakan sel saraf manusia (SH-SY5Y) yang mengalami kematian sel juga menunjukkan bahwa stigmasterol mampu mencegah gangguan neurodegeneratif.

Stigmasterol yang dikombinasi dengan vitamin E dan ekstrak dari *Momordica charantia* L. (MC) memiliki efek neuroprotektif melalui jalur p38 MAPK kinase. Aktivasi jalur p38 MAPK kinase berperan penting dalam pembelajaran dan memori dan bertindak sebagai faktor vital dalam fungsi otak. Sel hipokamus (HT-22) yang diinduksi *Polycyclic aromatic hydrocarbons* (PAHs) menyebabkan terjadinya neurotoksisitas, adanya kombinasi tersebut menunjukkan hasil berupa berkurangnya pembentukan spesies oksigen reaktif (ROS). ROS merupakan agen destruktif (merusak) dalam sistem saraf. Oleh karena itu, aktivitas dalam sistem saraf dapat berfungsi normal jika pembentukan ROS berkurang (Pattarachotanant, Prasansuklab and Tencomnao, 2021).

Mendukung hasil penelitian yang lain, penelitian yang dilakukan Sun *et al.*, (2019) menunjukkan bahwa stigmasterol mampu mengurangi stress oksidatif dan memberikan efek perbaikan yang terjadi akibat cedera iskemia otak tikus karena induksi stroke iskemia. Cedera iskemik tersebut menyebabkan peningkatan jumlah MDA dan penurunan kadar glutathion yang berfungsi sebagai antioksidan. Penelitian ini menunjukkan bahwa stigmasterol secara efektif menurunkan jumlah MDA dan meningkatkan kadar glutathion, sehingga mampu mengurangi stress oksidatif dan memperkuat efek antioksidan dari stigmasterol.

Adapun hasil penelitian dari Walker *et al.*, (2017) dengan menggunakan tikus yang diinduksi nyeri neuropatik berupa *Allodynia*. Nyeri neuropatik *allodynia* sangat sensitif terhadap sentuhan, nyeri tersebut dapat berkurang dengan pemberian stigmasterol. Stigmasterol bekerja dengan memberikan efek anti-nosiseptif pada model tes merintih perut (*writhing test*) dengan menggunakan asam asetat dan model nyeri neuropatik pada tikus. Nyeri neuropatik ditandai dengan berkembangnya *allodynia* sebagai batas ukur relevan nyeri pada hewan.

Pengobatan berulang dengan menggunakan stigmasterol selama 7 hari dengan menghambat mekanisme *allodynia* menunjukkan hasil berupa menurunnya intensitas *nyeri*.

### **Aktivitas sebagai agen neuroprotektif**

Stigmasterol yang diekstraksi dari akar tanaman *Rhinacanthus nasutus* memiliki efek sebagai agen neuroprotektif. Pada penelitian tersebut, sel hipokampus tikus diinduksi glutamat mengakibatkan terjadinya kerusakan sel hipokampus klonal tikus dan sel HT-22. Sel HT-22 merupakan sel saraf yang berada di sistem saraf pusat. Hasil menunjukkan stigmasterol terbukti mampu melindungi HT-22 dan hipokampus dari toksisitas glutamat yang membuktikan stigmasterol sebagai agen neuroprotektif (Brimson *et al.*, 2012).

Adapun pada penelitian Park *et al* (2012), disebutkan bahwa stigmasterol memberikan efek perbaikan kognitif akibat skopolamin pada tikus. Selain menyebabkan kerusakan kognitif, skopolamin juga menyebabkan disfungsi pada memori tikus. Stigmasterol pada penelitian tersebut memperlihatkan perbaikan memori untuk mengingat dengan melakukan pengujian *Moris Water Maze*. Hal ini menunjukkan bahwa stigmasterol sebagai anti-amnesia karena mampu meningkatkan sistem neurotransmisi kolinergik melalui aktivasi reseptor estrogen. Peningkatan neurotransmitter akan menekan transmisi sinaptik sehingga mengaktifkan aktivitas autoreseptor presinaptik yang kemudian memberikan respon. Stigmasterol dapat melemahkan blokade kolinergik melalui sifat estrogeniknya mengakibatkan peningkatan aktivitas kinerja kognitif, sehingga baik untuk melawan efek amnesia dari skopolamin.

Lebih lanjut dipaparkan bahwa stigmasterol memiliki dua senyawa turunan yaitu senyawa 1 ((22*S*,23*S*)-22,23-dihydroxystigmast-4-en-3-one) dan senyawa 2 ((22*S*,23*S*)-3 $\beta$ -bromo-5 $\alpha$ ,22,23-trihydroxystigmastan-6-one). Turunan senyawa tersebut terbukti memberikan efek perbaikan pada penyakit saraf, selain yang sudah disebutkan pada penelitian sebelumnya terkait aktivitas stigmasterol. Secara signifikan, turunan stigmasterol mampu mencegah multiplikasi HSV-1 (virus herpes simpleks tipe 1, virus yang masuk ke dalam otak dan mengakibatkan infeksi neuron) pada sel Neuro-2a yang dapat menghambat impuls ke badan sel.

Virus ini menetap secara laten di sistem saraf perifer dan secara berkala aktif kembali memproduksi virus yang aktif. Senyawa 2 turunan stigmasterol menunjukkan aktivitas yang lebih efisien daripada senyawa 1 turunan stigmasterol. Namun, kedua turunan stigmasterol secara umum mampu mencegah penyebaran HSV-1. Oleh karenanya, kerusakan saraf akibat peradangan pada neuron berkurang (Petrera *et al.*, 2014).

### **Aktivitas terhadap Azlheimer**

Stigmasterol merupakan salah satu bagian dari senyawa biologis yang terkandung dalam beberapa tanaman. Walaupun demikian, sterol dapat mengganggu proses fungsional penting dalam otak. Penelitian yang dilakukan oleh Burg *et al.*, (2013) dengan menggunakan mencit yang diinduksi neuroblastoma menunjukkan bahwa senyawa stigmasterol berbeda dari sterol yang lain, stigmasterol yang merupakan nutrisi sterol dari ekstrak tanaman mampu mempengaruhi proses amiloidogenik. Stigmasterol memiliki peran untuk mengurangi aktivitas serebral dari enzim amiloidogenik. Amiloidogenik merupakan senyawa makanan yang efektif untuk penyakit Alzheimer. Dengan demikian, pengaruh stigmasterol terhadap proses amiloidogenik bermanfaat untuk mengatasi penyakit Alzheimer.

### **Docking molekul stigmasterol**

Berbeda dari penelitian lain, Kumar *et al.*, (2017) melakukan *docking* struktur molekul stigmasterol berbasis komputer. Stigmasterol mampu mengikat domain heme katalitik iNos (*inducible nitric oxide synthase*) dan nNos (*neuronal nitric oxide synthase*). Adapun iNos dan nNos merupakan bagian dari NO (*nitric oxide*) yang berperan dalam pensinyalan intraseluler. Aktivasi iNos dan nNos karena berikatan dengan stigmasterol menghasilkan energi ikatan yang lebih rendah namun afinitas yang tinggi sehingga mampu melintasi *Blood Brain Barrier* (BBB). Oleh karena itu, stigmasterol berpotensi sebagai neuroterapi untuk mengatasi gangguan neurologis lainnya dengan mengaktivasi iNos dan nNos.

Berdasarkan hasil analisa dari beberapa artikel diatas diperoleh bahwa stigmasterol memiliki aktivitas perbaikan terhadap gangguan-gangguan yang terjadi di sistem saraf. Beberapa aktivitas yang dimiliki stigmasterol ialah

meningkatkan perkembangan memori otak dengan mempengaruhi pembentukan glutamatergik pada kultur hipokampus serta mempengaruhi migrasi neuron kortikal yang bermanfaat dalam perkembangan otak. Selain itu, stigmasterol juga menurunkan stress oksidatif yang merupakan salah satu cara untuk mencegah gangguan neurodegeneratif. Adapun manfaat lain yang dimiliki stigmasterol yaitu sebagai anti-amnesia dengan meningkatkan sistem neurotransmisi kolinergik melalui aktivasi reseptor estrogen sehingga memberikan respon. Lebih lanjut dipaparkan bahwa stigmasterol memiliki peran untuk mengurangi aktivitas serebral dari enzim amiloidogenik yang efektif dalam mengatasi Alzheimer.

### 3.2 Aktivitas $\beta$ -sitosterol terhadap fungsi sistem saraf

Sebanyak 14 artikel yang membahas terkait  $\beta$ -sitosterol menunjukkan adanya aktivitas terhadap sistem saraf. Artikel penelitian yang didapatkan menggunakan metode pengujian dengan beberapa macam subjek uji. Sebanyak 8 artikel menggunakan kultur jaringan (*in vitro*) dari hewan uji dan 6 artikel dengan menggunakan keseluruhan hewan uji yang terangkum dalam **Tabel 2**.

**Tabel 2. Aktivitas  $\beta$ -sitosterol terhadap gangguan di sistem saraf**

No	Sumber	Metode pengujian	Hasil
1	Abbas Yaseen Al-Fatlawi <i>et al.</i> , (2017)	Tikus kondisi nefrotoksitas dengan melihat parameter stress oksidatif	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Menghambat stres oksidatif</li> </ul>
2	Adebiyi <i>et al.</i> , (2019)	Mencit yang diinduksi vanadium (neurotoksisitas akut)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Meningkatkan sistem motorik, memori dan aktivitas berpikir</li> <li>• Melindungi myeloma</li> </ul>
3	Ayaz <i>et al.</i> , (2017)	<i>in vitro</i> , dan studi perilaku mencit yang diinduksi	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Peningkatan sistem motorik dan lokomotor</li> <li>• Mengurangi gangguan memori penyakit Alzheimer</li> </ul>
4	Brimson <i>et al.</i> , (2012)	Hipokampus klonal tikus ( <i>in vitro</i> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Melindungi sel HT-22 dari toksisitas glutamat (ekstrak etanol daun <i>R. nasutus</i>)</li> </ul>

5	Hamedy <i>et al.</i> , (2014)	Sel punca saraf NSC dari SVZ ( <i>in vitro</i> ) diinduksi neurodegeneratif	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>\beta</math>-sitosterol dosis tinggi meningkatkan proliferasi sel induk saraf</li> </ul>
6	Mahmoudi <i>et al.</i> , (2019)	Mencit yang diinduksi <i>Alyssum homolocarpum</i> untuk proliferasi sel punca saraf embrionik	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Meningkatkan proliferasi sel punca saraf embrionik</li> </ul>
7	Saeed <i>et al.</i> , (2015)	Dua bagian otak ( <i>in vitro</i> ) tikus yang mengalami defisiensi perisit dan kebocoran sawar darah otak (BBB)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Peningkatan isotop (deuterium) di kedua bagian otak tikus</li> </ul>
8	Shi <i>et al.</i> , (2013)	Hipokampus ( <i>in vitro</i> ) tikus yang diinduksi glukosa oksidase	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mencegah stress oksidatif</li> </ul>
9	Sun <i>et al.</i> , (2020)	Sel microglia (BV2) tikus	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Menurunkan inflamasi</li> </ul>
10	Ye <i>et al.</i> , (2020)	Tikus yang diinduksi APP (precursor protein amiloid) dan <i>in vivo</i> (hipokampus dan korteks)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Meningkatkan pembelajaran spasial dan memori pengenalan akibat APP</li> <li>• Menurunkan deposisi A<math>\beta</math></li> </ul>
11	Yin <i>et al.</i> , (2018)	Tikus yang diinduksi depresi	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Turunan <math>\beta</math>-sitosterol (Sit-S) mengurangi waktu imobilitas</li> <li>• Meningkatkan kadar 5-HT, DA, dan GABA</li> </ul>
12	Zhao <i>et al.</i> , (2016)	Uji perilaku dan ( <i>in vitro</i> ) otak mencit yang diinduksi $\beta$ -sitosterol dan fluoxetine	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Meningkatkan kadar 5-HT dan NE di sistem saraf</li> </ul>
13	Panayotis <i>et al.</i> , (2021)	Tikus yang mengalami kecemasan diinduksi $\beta$ -sitosterol	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Efek stres ketegangan dan kecemasan berkurang</li> </ul>
14	Koga <i>et al.</i> , (2020)	Sel PC12 yang diinduksi $\beta$ -sitosterol	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Meningkatkan pertumbuhan neurit</li> </ul>

### Aktivitas terhadap peningkatan memori otak

Berdasarkan penelitian Adebiyi *et al.* (2019) mencit yang diinduksi vanadium menyebabkan neurotoksis berupa penurunan memori otak. Pemberian  $\beta$ -sitosterol mampu meningkatkan pembelajaran dan memori mencit serta dapat mengurangi kecemasan. Selain itu,  $\beta$ -sitosterol mampu melindungi sel plasma dari

kanker myeloma dan meningkatkan latensi antara tindakan dan respon. Dengan demikian, myeloma tidak berubah menjadi sel kanker, sehingga tidak terjadi neurotoksis. Penelitian lain yang dilakukan oleh Ye *et al.*, (2020) menyebutkan bahwa  $\beta$ -sitosterol mampu meningkatkan pembelajaran spasial dan memori tikus yang diakibatkan oleh *Amiloid Protein Precursor* (APP).

Mendukung hasil penelitian yang lain, penelitian yang dilakukan Saeed *et al.*, (2015) menunjukkan bahwa  $\beta$ -sitosterol dapat meningkatkan isotop deuterium (hidrogen) untuk perkembangan otak. Diketahui penelitian tersebut menggunakan dua bagian otak tikus yang mengalami defisiensi perisit, sehingga terjadinya kebocoran *Blood Brain Barrier* (BBB). Di dalam otak tikus kontrol dan tikus mutan,  $\beta$ -sitosterol memperlihatkan peningkatan isotop hidrogen di otak seiring berjalannya waktu selama 10-40 hari selama pemberian makan. Hasil yang diperoleh menunjukkan bahwa kelompok mutan memiliki jumlah hidrogen yang lebih tinggi daripada kelompok kontrol. Jumlah yang lebih tinggi dari dua sterol tanaman di mutan kemungkinan karena efek dari defisiensi perisit pada klirens dan/atau absorpsi hepatic. Oleh karena itu, dengan adanya  $\beta$ -sitosterol kerja dari perisit untuk mengatur aliran darah kapiler menuju sawar darah otak menjadi lancar tidak mengalami kebocoran.

### **Aktivitas terhadap gangguan neurodegeneratif**

$\beta$ -sitosterol terbukti memiliki peranan sebagai agen neuroprotektif berdasarkan penelitian yang dilakukan Brimson *et al.*, (2012) dengan menggunakan ekstrak etanol daun *Rhinacanthus nasutus* yang mengandung senyawa  $\beta$ -sitosterol memiliki peran sebagai agen neuroprotektif.  $\beta$ -sitosterol terbukti mampu mencegah kematian sel saraf (HT-22) di sistem saraf pusat yang disebabkan oleh glutamat. Oleh karena itu, kematian HT-22 dapat dicegah.

Penelitian lain menyebutkan bahwa senyawa  $\beta$ -sitosterol diketahui mampu mengurangi efek samping cisplatin untuk mengatasi nefrotoksisitas. Kejadian nefrotoksisitas tersebut menyebabkan terjadinya stress oksidatif. Oleh karena itu,  $\beta$ -sitosterol disini berperan untuk menghambat terjadinya stress oksidatif dengan menurunkan malondialdehid (MDA). Selain itu,  $\beta$ -sitosterol juga berperan untuk meningkatkan kadar *glutathione* yang menurun akibat efek samping dari cisplatin. *Glutathione* merupakan antioksidan yang diproduksi oleh sel tubuh salah satunya ialah sel saraf (Abbas Y *et al.*, 2017).

Penelitian Shi *et al.*, (2013) menunjukkan hasil yang sama seperti penelitian yang lain mengenai manfaat dari  $\beta$ -sitosterol dalam mengatasi stress oksidatif pada hewan uji. Penelitian tersebut menggunakan hipokampus tikus yang diinduksi glukosa oksidase menyebabkan stres oksidatif, sehingga terjadinya penurunan viabilitas sel otak. Senyawa  $\beta$ -sitosterol dapat masuk ke otak dan terakumulasi di membran plasma sel otak. Setelah masuk ke otak,  $\beta$ -sitosterol memodulasi aktivitas enzim kinase lipid yaitu Phosphoinositide 3-kinase (PI3K) penghambat dalam mengatur jalur pensinyalan yang terlibat dalam proliferasi, kelangsungan hidup sel. Oleh karena itu,  $\beta$ -sitosterol dapat mencegah kematian sel otak karena glukosa oksidase (Shi *et al.*, 2013).

Pada penelitian Panayotis *et al.*, (2021) menggunakan tikus yang diinduksi  $\beta$ -sitosterol yang dikombinasi dengan fluoxetine secara injeksi intraperitoneal (i.p) menunjukkan hasil yang diperoleh dari melihat kecepatan mengakses makanan pada tikus yang tidak diinduksi apapun dengan tikus yang diinduksi  $\beta$ -sitosterol. Pada tikus yang diinduksi  $\beta$ -sitosterol maupun kombinasi menunjukkan peningkatan dalam mengakses makanan dibandingkan tikus tanpa induksi  $\beta$ -sitosterol. Oleh karena itu,  $\beta$ -sitosterol tunggal maupun kombinasi dengan fluoxetine memiliki aktivitas untuk mengurangi stress ketegangan dan kecemasan.

### **Aktivitas terhadap penyakit saraf pusat**

Pada penelitian Ye *et al.*, (2020), selain digunakan dalam meningkatkan memori,  $\beta$ -sitosterol juga mampu menurunkan deposisi  $\beta$ -amyloid ( $A\beta$ ) secara *in vivo*.  $A\beta$  merupakan turunan dari precursor protein amiloid (APP) yang menyebabkan pembentukan plak di otak yang mengakibatkan kepikunan dan gangguan belajar. Oleh karena itu,  $\beta$ -sitosterol bekerja dengan menghambat produksi  $A\beta$  untuk mencegah penyakit Alzheimer. Selain itu,  $\beta$ -sitosterol juga dapat meningkatkan kepadatan tulang belakang dendrik pada neuron hipokampus tikus yang diinduksi APP.

Adapun penelitian lain menunjukkan bahwa  $\beta$ -sitosterol memiliki efek antikolinesterase pada studi *in vitro* yang memberikan hasil penghambatan dengan mengikat kuat *active site* dari AChE (acetylcholinesterase) dan BchE (butylcholinesterase), sehingga menghambat enzim kolinesterase di otak. Oleh karena itu, tingkat ACh dipertahankan untuk waktu yang lama di celah sinaptik dan merangsang reseptor kolinergik. Kolinergik yang ditingkatkan transmisi oleh

$\beta$ -sitosterol cenderung memberikan efek yang bermanfaat untuk pemulihan memori pada penyakit Alzheimer. Selain penghambat kolinesterase, potensi radikal bebas dari  $\beta$ -sitosterol dapat berguna dalam pengelolaan AD (*Alzheimer Disease*) dan gangguan neurologis lainnya. Selain koreksi penyimpangan perilaku di berbagai tes memori,  $\beta$ -sitosterol juga meningkatkan koordinasi motorik dan keseimbangan pada hewan transgenik yang menandakan kegunaannya. Oleh karena itu,  $\beta$ -sitosterol terbukti memberikan efek pemulihan pada gangguan-gangguan yang terjadi pada sistem saraf serta meningkatkan motorik hewan uji (Ayaz *et al.*, 2017).

Lebih lanjut dipaparkan bahwa  $\beta$ -sitosterol dan 4 turunan senyawanya yaitu Sit-S, Sit-T, Sit-P, Sit-Sr memiliki aktivitas sebagai antidepresan. Dari keempat turunan  $\beta$ -sitosterol tersebut, Sit-S (*Beta-sitosteryl salicylate*) terbukti lebih baik sebagai antidepresan dibandingkan  $\beta$ -sitosterol itu sendiri. Dalam pengujian *Tail Suspension Test* (TST), Sit-S signifikan dalam mengurangi waktu imobilitas tikus. Waktu imobilitas mencit pada TST lebih sensitif daripada pengujian *Forced Swim Test* (FST), sehingga TST lebih menguntungkan daripada FST untuk aktivitas antidepresan. Aktivitas antidepresan dari Sit-S dimediasi oleh serotonin (5-HT), DA dan GABA-ergic (*gamma-aminobutyric acid*). Defisiensi dari 5-HT di otak merupakan salah faktor terjadi depresi dan merupakan zat neurotransmitter sentral yang didistribusikan secara luas di SSP. Oleh karena itu, pemberian Sit-S dapat membantu meningkatkan kadar 5-HT, sehingga memberikan efek perbaikan terhadap gejala depresi (Yin *et al.*, 2018).

Penelitian lain menyatakan bahwa senyawa  $\beta$ -sitosterol mampu meningkatkan kadar 5-HT, norepinefrin (NE) di sistem saraf pusat dan meningkatkan metabolisme (5-HIAA) yang berfungsi sebagai pensinyalan antarsel sel saraf di otak mencit. Peningkatan transmisi 5-HT dan NE diketahui sebagai salah satu cara untuk mengatasi depresi. Selain itu, pengujian menggunakan FST dan TST dilakukan untuk melihat aktivitas antidepresan dari  $\beta$ -sitosterol dengan parameter waktu imobilitas dari mencit. Hasil yang didapat menunjukkan bahwa  $\beta$ -sitosterol mampu mengurangi waktu imobilitas mencit. Oleh karena itu,  $\beta$ -sitosterol berfungsi sebagai antidepresan (Zhao *et al.*, 2016).

Adapun penelitian dari (Koga *et al.*, 2020) dengan menggunakan sel PC12 garis sel yang berasal dari medula adrenal tikus memiliki embrio dari saraf puncak dan campuran sel-sel neuroblastik. Sel PC12 diinduksi oleh  $\beta$ -sitosterol dari biji

bunga matahari memperoleh hasil berupa meningkatnya aktivitas faktor pertumbuhan saraf (NGF) di otak yaitu neurit. Jumlah neurit yang meningkat berpengaruh dalam mengatasi penyakit Alzheimer. Penurunan aktivitas asetilkolin, deposisi amiloid dan NGF merupakan kejadian yang dialami oleh pasien Alzheimer. Oleh karena itu, dengan adanya pengaruh  $\beta$ -sitosterol terhadap aktivitas NGF dapat dijadikan pengobatan untuk mengatasi Alzheimer.

### **Aktivitas proliferasi sel saraf**

Pemberian  $\beta$ -sitosterol mampu meningkatkan proliferasi sel induk saraf (NSC) dalam zona subventrikular (SVZ). Pada penelitiannya, membandingkan 2 dosis  $\beta$ -sitosterol 22 mg/kg/hari dan 99 mg/kg/hari. Dosis 99mg/kg/hari dari  $\beta$ -sitosterol lebih cepat dalam meningkatkan proliferasi sel dibandingkan dosis 22 mg/kg/hari. Selain itu,  $\beta$ -sitosterol juga mampu melewati sawar darah otak (BBB). Dosis rendah  $\beta$ -sitosterol juga dapat mempercepat pertumbuhan proliferasi NSC yang aktif membelah di SVZ, sebagaimana dibuktikan oleh produksi neurosfer yang lebih besar dari kelompok kontrol. Neurosfer diketahui memiliki korelasi dengan pembelahan sel karena terdiri dari beberapa sel induk saraf yang mengambang bebas yang terbentuk dalam sistem kultur.

Mendukung paragraf sebelumnya,  $\beta$ -sitosterol juga mampu meningkatkan proliferasi sel induk saraf. Penelitian Mahmoudi *et al.*, (2019) menunjukkan bahwa asam alfa linolenal (ALA) asam lemak tak jenuh omega 3 dan  $\beta$ -sitosterol pada tanaman *Alyssum homolocarpum seed oil* (AHSO) dapat mengontrol perkembangan saraf, salah satunya ialah proliferasi eNSCs. Embryonic neural stem cells (eNSCs) adalah prekursor yang belum matang dari sistem saraf pusat yang diatur oleh endogen dan eksogen seperti ALA. Aktivitas proliferasi ALA dipengaruhi oleh  $\beta$ -sitosterol. Oleh karena itu, senyawa  $\beta$ -sitosterol terbukti mampu meningkatkan proliferasi dari eNSCs. Peningkatan proliferasi bermanfaat untuk memperbanyak jumlah sel-sel pada sistem saraf.

### **Aktivitas sebagai antiinflamasi**

Selain itu,  $\beta$ -sitosterol juga berperan untuk mengurangi inflamasi yang terjadi di sel microglia (BV2) yang berada di sistem saraf pusat. Penelitian yang dilakukan (Sun *et al.*, 2020) dengan menggunakan sel mikroglia tikus yang mengalami neuroinflamasi, kemudian melepaskan toksik untuk merusak neuron

sehingga menyebabkan neurodegeneratif.  $\beta$ -sitosterol bekerja dengan cara menghambat pelepasan mediator proinflamasi (interleukin-6, TNF  $\alpha$ , iNos, dan COX-2). Selain itu,  $\beta$ -sitosterol menghambat aktivasi jalur Erk yang berperan penting dalam proses peradangan. Dengan demikian, peradangan dapat berkurang karena mediator inflamasi dan jalurnya terhambat oleh  $\beta$ -sitosterol.

Berdasarkan hasil analisa dari beberapa artikel diatas diperoleh bahwa  $\beta$ -sitosterol memiliki aktivitas perbaikan terhadap gangguan-gangguan yang terjadi di sistem saraf. Beberapa aktivitas yang dimiliki  $\beta$ -sitosterol ialah meningkatkan pembelajaran spasial dan memori tikus serta dapat meningkatkan isotop deuterium untuk perkembangan otak. Selain itu,  $\beta$ -sitosterol juga mencegah kematian sel saraf di sistem saraf pusat yang disebabkan oleh glutamat dan mengayasi stress oksidatif untuk mencegah gangguan neurodegeneratif. Adapun manfaat lain yang dimiliki  $\beta$ -sitosterol yaitu menurunkan deposisi  $\beta$ -amyloid ( $A\beta$ ) yang menyebabkan pembentukan plak di otak yang mengakibatkan kepikunan dan gangguan belajar. Oleh karena itu,  $\beta$ -sitosterol bekerja dengan menghambat produksi  $A\beta$  untuk mencegah penyakit Alzheimer.  $\beta$ -sitosterol juga memperbanyak jumlah sel-sel pada sistem saraf dengan meningkatkan proliferasi sel induk saraf dalam zona subventrikular. Hal tersebut bermanfaat untuk mengatasi kerusakan sel yang terjadi. Lebih lanjut dipaparkan bahwa  $\beta$ -sitosterol menghambat pelepasan mediator proinflamasi (interleukin-6, TNF  $\alpha$ , iNos, dan COX-2) untuk mengurangi inflamasi yang terjadi di sel microglia (BV2) yang berada di sistem saraf pusat.

## **BAB IV**

### **KESIMPULAN DAN PROSPEK PENGEMBANGAN**

#### **4.1 Kesimpulan**

Stigmasterol dan  $\beta$ -sitosterol memiliki aktivitas terhadap sistem saraf pusat. Sebagian besar dari kedua senyawa tersebut digunakan dalam memperbaiki memori, motorik hewan uji, dan neuroprotektif. Kedua senyawa tersebut juga dapat bekerja untuk mengatasi beberapa gangguan neurologis lainnya seperti Alzheimer dan antidepresan.

#### **4.2 Prospek Pengembangan**

Berdasarkan hasil analisa *literature review* di atas, penelitian stigmasterol dan  $\beta$ -sitosterol terhadap sistem saraf pusat perlu dilakukan karena memiliki potensi dalam gangguan neurologis. Tanaman-tanaman yang mengandung stigmasterol dan  $\beta$ -sitosterol perlu dilakukan pengujian untuk mengetahui lebih jelas pengaruh kedua senyawa tersebut dalam mempengaruhi sistem saraf pusat.

## DAFTAR PUSTAKA

- Abbas Yaseen Al-Fatlawi, A., Rassul Hussain Al-Salih, A. and Abdul Reda Yassen, M. (2017) 'β-sitosterol protects against cisplatin induced nephrotoxicity through amelioration of oxidative stress in rats', *Muthanna Medical Journal*, 4(2), pp. 60–74.
- Aboobucker, S.I. and Suza, W.P. (2019) 'Why Do Plants Convert Sitosterol to Stigmasterol?', *Frontiers in Plant Science*, 10, p. 354. doi:10.3389/fpls.2019.00354.
- Adebiyi, O.E. *et al.* (2019) 'Beta-sitosterol enhances motor coordination, attenuates memory loss and demyelination in a vanadium-induced model of experimental neurotoxicity', *Pathophysiology*, 26(1), pp. 21–29. doi:10.1016/j.pathophys.2018.12.002.
- Adebiyi, O.E., Olopade, J.O. and Olayemi, F.O. (2018) 'Sodium metavanadate induced cognitive decline, behavioral impairments, oxidative stress and down regulation of myelin basic protein in mice hippocampus: Ameliorative roles of β-spinasterol, and stigmasterol', *Brain and Behavior*, 8(7), p. e01014. doi:10.1002/brb3.1014.
- Ali, H. *et al.* (2015) 'Isolation and evaluation of anticancer efficacy of stigmasterol in a mouse model of DMBA-induced skin carcinoma', *Drug Design, Development and Therapy*, p. 2793. doi:10.2147/DDDT.S83514.
- Ayazi, M. *et al.* (2017) 'Anti-Alzheimer's Studies on β-Sitosterol Isolated from Polygonum hydropiper L.', *Frontiers in Pharmacology*, 8, p. 697. doi:10.3389/fphar.2017.00697.
- Babu, S. and Jayaraman, S. (2020) 'An update on β-sitosterol: A potential herbal nutraceutical for diabetic management', *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 131, p. 110702. doi:10.1016/j.biopha.2020.110702.
- Botelho, J.R.S. *et al.* (2014) 'Black sesame (*Sesamum indicum* L.) seeds extracts by CO<sub>2</sub> supercritical fluid extraction: Isotherms of global yield, kinetics data, total fatty acids, phytosterols and neuroprotective effects', *The Journal of Supercritical Fluids*, 93, pp. 49–55. doi:10.1016/j.supflu.2014.02.008.
- Brimson, J.M. *et al.* (2012) 'Rhinacanthus nasutus Extracts Prevent Glutamate and Amyloid-β Neurotoxicity in HT-22 Mouse Hippocampal Cells: Possible Active Compounds Include Lupeol, Stigmasterol and β-Sitosterol', *International Journal of Molecular Sciences*, 13(4), pp. 5074–5097. doi:10.3390/ijms13045074.
- Burg, V.K. *et al.* (2013) 'Plant Sterols the Better Cholesterol in Alzheimer's Disease? A Mechanistical Study', *Journal of Neuroscience*, 33(41), pp. 16072–16087. doi:10.1523/JNEUROSCI.1506-13.2013.

- Hamed, A. *et al.* (2014) 'Effects of  $\beta$ -sitosterol oral administration on the proliferation and differentiation of neural stem cells', *Journal of Functional Foods*, 8, pp. 252–258. doi:10.1016/j.jff.2014.03.021.
- Haque, Md.N., Bhuiyan, M.M.H. and Moon, I.S. (2018) 'Stigmasterol activates Cdc42-Arp2 and Erk1/2-Creb pathways to enrich glutamatergic synapses in cultures of brain neurons', *Nutrition Research*, 56, pp. 71–78. doi:10.1016/j.nutres.2018.04.022.
- Haque, Md.N. and Moon, I.S. (2020) 'Stigmasterol promotes neuronal migration via reelin signaling in neurosphere migration assays', *Nutritional Neuroscience*, 23(9), pp. 679–687. doi:10.1080/1028415X.2018.1544970.
- Hartati, S. *et al.* (2015) 'Isolation and Characterization Compounds From Hexane and Ethyl Acetate Fractions of Peperomia pellucida L.', *Journal of Tropical Life Science*, 5(3), pp. 117–122. doi:10.11594/jtls.05.03.02.
- Khan, A., Rahman, M. and Islam, S. (2008) 'Neuropharmacological effects of Peperomia pellucida leaves in mice', *DARU*, 16(1), pp. 35–40.
- Koga, T. *et al.* (2020) 'Neurite Outgrowth-Promoting Activity of Compounds in PC12 Cells from Sunflower Seeds', *Molecules*, 25(20), p. 4748. doi:10.3390/molecules25204748.
- Kumar, G., Mukherjee, S. and Patnaik, R. (2017) 'Identification of Withanolide-M and Stigmasterol as Potent neuroprotectant and Dual inhibitor of Inducible/Neuronal Nitric Oxide Synthase by Structure-Based Virtual Screening', p. 5.
- Lampronti, I. *et al.* (2017) ' $\beta$ -Sitosterol Reduces the Expression of Chemotactic Cytokine Genes in Cystic Fibrosis Bronchial Epithelial Cells', *Frontiers in Pharmacology*, 8, p. 236. doi:10.3389/fphar.2017.00236.
- Mahmoudi, R. *et al.* (2019) 'Alyssum homolocarpum seed oil (AHSO), containing natural alpha linolenic acid, stearic acid, myristic acid and  $\beta$ -sitosterol, increases proliferation and differentiation of neural stem cells *in vitro*', *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 19(1), p. 113. doi:10.1186/s12906-019-2518-4.
- Panayotis, N. *et al.* (2021) ' $\beta$ -sitosterol reduces anxiety and synergizes with established anxiolytic drugs in mice', *Cell Reports Medicine*, 2(5), p. 100281. doi:10.1016/j.xcrm.2021.100281.
- Park, S.J. *et al.* (2012) 'The ameliorating effects of stigmasterol on scopolamine-induced memory impairments in mice', *European Journal of Pharmacology*, 676(1–3), pp. 64–70. doi:10.1016/j.ejphar.2011.11.050.
- Pattarachotanant, N., Prasansuklab, A. and Tencomnao, T. (2021) 'Momordica charantia L. Extract Protects Hippocampal Neuronal Cells against PAHs-Induced Neurotoxicity: Possible Active Constituents Include Stigmasterol and Vitamin E', *Nutrients*, 13(7), p. 2368. doi:10.3390/nu13072368.

- Petrera, E., Nittolo, A.G. and Alché, L.E. (2014) 'Antiviral Action of Synthetic Stigmasterol Derivatives on Herpes Simplex Virus Replication in Nervous Cells *In vitro*', *BioMed Research International*, 2014, pp. 1–9. doi:10.1155/2014/947560.
- Pierre, L.L. and Moses, M.N. (2015) 'Isolation and Characterisation of Stigmasterol and  $\beta$ -Sitosterol from *Odontonema strictum* (Acanthaceae)', 2, p. 9.
- Pratiwi, R. *et al.* (2021) 'Mechanisms and Neuroprotective Activities of Stigmasterol Against Oxidative Stress-Induced Neuronal Cell Death via Sirtuin Family', *Frontiers in Nutrition*, 08. doi:10.3389/fnut.2021.648995.
- Saeed, A.A. *et al.* (2015) 'Increased flux of the plant sterols campesterol and sitosterol across a disrupted blood brain barrier', *Steroids*, 99, pp. 183–188. doi:10.1016/j.steroids.2015.02.005.
- Shi, C. *et al.* (2013) 'Incorporation of  $\beta$ -sitosterol into the membrane increases resistance to oxidative stress and lipid peroxidation via estrogen receptor-mediated PI3K/GSK3 $\beta$  signaling', *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - General Subjects*, 1830(3), pp. 2538–2544. doi:10.1016/j.bbagen.2012.12.012.
- Sun, J. *et al.* (2019) 'Stigmasterol Exerts Neuro-Protective Effect Against Ischemic/Reperfusion Injury Through Reduction Of Oxidative Stress And Inactivation Of Autophagy', *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, Volume 15, pp. 2991–3001. doi:10.2147/NDT.S220224.
- Sun, Y. *et al.* (2020) ' $\beta$ -Sitosterol Alleviates Inflammatory Response via Inhibiting the Activation of ERK/p38 and NF- $\kappa$ B Pathways in LPS-Exposed BV2 Cells', *BioMed Research International*, 2020, pp. 1–10. doi:10.1155/2020/7532306.
- Tantratian, S. *et al.* (2019) 'Survival of *Kluyveromyces marxianus* with stigmasterol as subjected to freezing stress', *Journal of Bioscience and Bioengineering*, 128(1), pp. 39–43. doi:10.1016/j.jbiosc.2018.12.003.
- Walker, C.I.B. *et al.* (2017) 'Anti-nociceptive effect of stigmasterol in mouse models of acute and chronic pain', *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, 390(11), pp. 1163–1172. doi:10.1007/s00210-017-1416-x.
- Ye, J.-Y. *et al.* (2020) ' $\beta$ -Sitosterol treatment attenuates cognitive deficits and prevents amyloid plaque deposition in amyloid protein precursor/presenilin 1 mice', *The Korean Journal of Physiology & Pharmacology*, 24(1), p. 39. doi:10.4196/kjpp.2020.24.1.39.
- Yin, Y. *et al.* (2018) 'The effect of beta-sitosterol and its derivatives on depression by the modification of 5-HT, DA and GABA-ergic systems in mice', *RSC Advances*, 8(2), pp. 671–680. doi:10.1039/C7RA11364A.

Zhao, D. *et al.* (2016) 'Structural Features and Potent Antidepressant Effects of Total Sterols and  $\beta$ -sitosterol Extracted from *Sargassum horneri*', *Marine Drugs*, 14(7), p. 123. doi:10.3390/md14070123.