



INTISARI

Akhir-akhir ini, penghambatan terhadap enzim fosfodiesterase (PDE) dipandang sebagai salah satu target yang potensial dalam pengembangan agen *cognitive enhancer* untuk memperbaiki dan meningkatkan fungsi kognitif, terutama dalam hal memori pada gangguan kognitif. Masih terbatasnya golongan obat dalam menangani gangguan kognitif mendasari perlunya usaha pencarian dan penemuan suatu herbal berkhasiat yang dapat digunakan sebagai alternatif dalam mencegah dan mengobati penyakit ini di masyarakat. Secang (*Caesalpinia sappan* L.) telah lama dikenal oleh masyarakat Indonesia, terutama D.I. Yogyakarta dan sekitarnya. Penelitian sebelumnya melaporkan bahwa, kayu secang memiliki aktivitas penghambatan PDE yang baik secara *in vitro*, namun sayangnya hingga saat ini belum ada laporan ilmiah terkait aktivitas kayu secang dalam meningkatkan fungsi kognitif. Berdasarkan hal tersebut, maka penelitian ini bertujuan untuk mengetahui dan mempelajari efek *cognitive enhancer* dari kayu secang yang didasarkan pada penghambatannya terhadap PDE1 melalui pendekatan secara *in silico*, *in vitro* dan *in vivo*. Pada penelitian ini juga dilakukan penelusuran mekanisme aksi molekuler dari kayu secang sebagai agen *cognitive enhancer*.

Tahapan penelitian ini diawali dengan prediksi aktivitas penghambatan PDE1B oleh senyawa-senyawa yang dilaporkan terkandung di dalam kayu secang secara *in silico* menggunakan software *Molecular Operating Environment* (MOE), yang kemudian dilanjutkan dengan pengujian aktivitas penghambatan PDE1 oleh beberapa ekstrak, fraksi dan senyawa brazilin dari kayu secang secara *in vitro* menggunakan *Cyclic Nucleotide Phosphodiesterase Assay Kit*. Sampel uji dengan aktivitas penghambatan terbaik digunakan dalam pengujian *in vivo* menggunakan hewan coba model *scopolamine-induced memory deficit*.

Hasil penelitian ini membuktikan bahwa, kayu secang dan brazilin yang merupakan senyawa utamanya memiliki aktivitas yang baik dalam menghambat PDE1, baik secara *in silico* maupun *in vitro*. Pemberian ekstrak etanol kayu secang (250, 500 mg/kg BB) serta brazilin (5, 10 mg/kg BB) mampu meningkatkan fungsi memori secara bermakna secara *in vivo* pada mencit model defisiensi memori. Hasil penelusuran mekanisme aksi secara molekuler diketahui bahwa, kayu secang memiliki aktivitas sebagai *cognitive enhancer* melalui kemampuannya dalam menghambat PDE1 yang kemudian mengaktivasi jalur persinyalan cAMP/PKA/CREB dan meningkatkan ekspresi protein BDNF di hipokampus yang penting dalam regulasi dan pemeliharaan fungsi neuron. Kayu secang juga menunjukkan aksi neuroprotektif dalam mencegah terjadinya stres oksidatif dan neuroinflamasi pada otak hewan coba. Berdasarkan hasil penelitian yang telah diperoleh, dapat disimpulkan bahwa kayu secang memiliki aksi *cognitive enhancer* yang berpotensi untuk dikembangkan sebagai kandidat produk obat herbal terstandar guna mencegah dan mengobati gangguan kognitif di masyarakat.

Kata Kunci: *Caesalpinia sappan* L., *Cognitive enhancer*, Fosfodiesterase-1, Gangguan kognitif, Memori



ABSTRACT

*Nowadays, the inhibition of Phosphodiesterase (PDE) is one of the promising mechanisms for cognitive enhancer to improve memory ability in the cognitive impairment-related disease. The therapeutic agent to treat cognitive impairment condition still limited until now. Therefore, the exploration a herbal medicine is urgently required as an alternative option for the cognitive impairment prevention and treatment. Secang (*Caesalpinia sappan* L.) is a medicinal plant that mostly known by Indonesian peoples, especially in Special Region of Yogyakarta. Several lines mentioned that kayu secang inhibited PDE activity based on the in vitro testing. However, the evidence regarding the cognitive-enhancing effect of secang has yet to be scientifically reported until now, especially through the PDE1 inhibition. Here, this study conducted to investigate the cognitive-enhancing activity of kayu secang with the in silico, in vitro and in vivo evaluation. The molecular mechanism of action of kayu secang as cognitive enhancer was also elucidated in this study.*

Firstly, the prediction of PDE1B inhibition activity of reported compounds that contain in the kayu secang was conducted using Molecular Operating Environment (MOE) software, then for the in vitro testing the PDE1 inhibition activity of n-hexane, chlorophorm, ethanolic extract and ethyl acetate soluble-insoluble fractions of ethanolic extract and also brazilin from kayu secang was evaluated using cyclic nucleotide phosphodiesterase assay kit. The tested sample with the best activity was used for in vivo testing using scopolamine-induced memory deficit mice.

The results of this investigation showed that kayu secang and its major compound, brazilin, exhibited a potent PDE1 inhibition based on the in silico and in vitro testing. Moreover, the administration of the ethanolic extract (250 and 500 mg/Kg BW) and brazilin (5 and 10 mg/Kg BW) significantly improved working and spatial memory function in the scopolamine-induced memory deficit mice. Kayu secang effectively enhances the cognition by acting as PDE1 inhibitor that activated the cAMP/PKA/CREB/BDNF pathway in the hippocampus. Additionally, kayu secang also prevented the neuronal damage caused by oxidative stress and neuroinflammation in the brain. These findings concluded that kayu secang had a cognitive enhancer properties and it is potential to develop as a herbal medicine for cognitive enhancers.

Keywords: *Caesalpinia sappan* L., Cognitive enhancer, Cognitive impairment, Memory, Phosphodiesterase-1