

BAB II TINJAUAN PUSTAKA

A. Beluntas

1. Sistematika Beluntas

Kedudukan Beluntas dalam taksonomi adalah sebagai berikut :

Kingdom	: Plantae
Divisio	: Spermatophyta
Sub divisi	: Angiospermae
Kelas	: Dicotyledonae
Bangsa	: Asterales
Suku	: Asteraceae
Genus	: <i>Pluchea</i>
Spesies	: <i>Pluchea indica</i> Less. (Herbie 2015).



Gambar 1. *Pluchea indica* (L.) Less (Gutierrez 2014)

2. Nama lain

Beluntas memiliki nama latin lain yaitu *Baccharis indica* L. Dalam bahasa daerah beluntas dapat disebut juga baluntas (Sunda), luntas (Jawa), lamutasa (Makasar), lenabou (Timor). Dalam bahasa asing beluntas dapat disebut juga luan yi (China), phat pha, cuc tan (Vietnam), marsh fleabane (Inggris) (Dalimartha 1999).

3. Morfologi tanaman

Perdu kecil, tumbuh tegak, tinggi mencapai 2 m, kadang-kadang lebih. Percabangan banyak, berusuk halus, berambut lembut. Daun bertangkai pendek, letak berseling, helaian daun bulat telur sungsang, ujung bulat melancip, tepi bergerigi, berkelenjar, panjang 2,5 – 9 cm, lebar 1 – 5,5 cm, warna hijau terang,

bila diremas harum. Bunga majemuk bentuk malai rata, keluar dari ketiak daun dan ujung tangkai, cabang-cabang perbungaan banyak sekali, bunga bentuk bonggol bergagang atau duduk, warna putih kekuningan sampai ungu. Buah bongkah agak berbentuk gasing, kecil, keras, coklat dengan sudut-sudut putih, lokos. Bij kecil, coklat keputi-putihan (Dalimartha 1999).

4. Ekologi dan penyebaran

Beluntas umumnya tumbuhan ini ditanam sebagai tanaman pagar atau bahkan tumbuh liar, tingginya bisa mencapai 3 meter apabila tidak dipangkas, sehingga sering kali ditanam sebagai pagar pekarangan. Beluntas dapat tumbuh di daerah kering pada tanah yang keras dan berbatu, pada daerah dataran rendah hingga dataran tinggi pada ketinggian 1.000 meter dari permukaan laut, memerlukan cukup cahaya matahari atau sedikit naungan. Beluntas dapat ditemukan diseluruh Asia Tenggara dan di Cina Selatan. Di Indonesia tanaman ini tumbuh ditempat yang terkena sinar matahari panas dan tumbuh pada ketinggian 800 m dpl. Perbanyakannya dapat dilakukan dengan setek batang pada batang yang cukup tua (Dalimartha 1999; Suriyaphan 2014).

5. Kandungan kimia

Daun beluntas mengandung asam fenolat, *chalocones*, fenilpropanoids, alkaloid, flavonol (quercetin, kaempferol, myricetin, luteoline, apigenine), tannin, minyak atsiri, benzenoids, asam chlorogenik, natrium, kalium, aluminium, kalsium, magnesium, fosfor, dan vitamin C. Sedangkan akarnya mengandung flavonoid dan tannin (Dalimartha 1999; Suriyaphan 2014; (Widyawati *et al.* 2014).

6. Kegunaan daun beluntas

Daun beluntas berkhasiat untuk meningkatkan nafsu makan (stomakik), membantu pencernaan, peluruh keringat, pereda demam (antipiretik), dan penyegar, antitusif, antidiare dan emolien. Akar beluntas berkhasiat sebagai astringent, antipiretik, peluruh keringat dan penyejuk (Dalimartha 1999; Suriyaphan 2014).

B. *Ginkgo biloba*

1. Sistematika *Ginkgo biloba*

Kedudukan daun pegagan dalam taksonomi adalah sebagai berikut :

Kingdom	: Plantae
Divisi	: Ginkgophyta
Kelas	: Ginkgoopsida
Ordo	: Ginkgoales
Familia	: Ginkgoaceae
Genus	: <i>Ginkgo</i>
Spesies	: <i>Ginkgo biloba</i> L. (ABC 2000).



Gambar 2. *Ginkgo biloba* L. (Rahmanda 2014)

2. Kandungan kimia

Ginkgo biloba mengandung senyawa flavonoid mayor (quercetin-3- β -D-glucosida, quercitrin, dan rutin), flavonoid minor (quercetin, kaempferol, isoharmnetin), Lakton (ginkgolida A, ginkgolida B, ginkgolida C, bilobalida, ginkgotoxin) (ABC 2000).

3. Kegunaan *Ginkgo biloba* sebagai peningkat daya ingat

Ginkgo biloba telah lama digunakan sebagai pengobatan tradisional, salah satu khasiatnya adalah meningkatkan dan perbaikan memori manusia. *Ginkgo biloba* efektif untuk meningkatkan baik memori jangka pendek maupun jangka panjang (Chen 2016). Ekstrak *Ginkgo biloba* dalam meningkatkan fungsi memori otak bekerja dengan cara menghambat akumulasi *reactive oxygen species* (ROS) dan mencegah *apoptosis* sel syaraf otak dan sehingga terjadi regenerasi sel syaraf (Mahadevan dan Park 2008).

Kandungan ekstrak *Ginkgo biloba* yang dapat meningkatkan fungsi memori adalah terpenoid (ginkgolida B dan bilobalida) dan flavonoid (quersetin).

Ginkgolida B dan bilobalida bekerja dengan menghambat apoptosis sel otak dan meningkatkan aliran darah menuju otak (Mahadevan dan Park 2008). Sedangkan flavonoid bekerja dengan cara menangkap ROS melalui substitusi gugus OH sehingga menghambat perkembangan radikal bebas di otak (Ramassamy *et al.* 2007).

C. Simplisia

1. Pengertian simplisia

Simplisia adalah bahan tanaman yang digunakan untuk obat dan belum mengalami perubahan proses apapun, dan kecuali dinyatakan lain, umumnya berupa bahan yang telah dikeringkan. Simplisia dibagi menjadi 3 golongan, yaitu simplisia nabati, simplisia hewani dan simplisia pelikan atau mineral. (Agoes 2007) Simplisia nabati adalah simplisia berupa tanaman utuh, bagian tanaman atau eskudat tanaman. Simplisia hewani adalah simplisia berupa hewan utuh atau bagian hewan yang masih berupa zat kimia murni. Simplisia mineral adalah simplisia berupa bahan mineral yang belum diolah atau telah diolah dengan cara sederhana dan belum berupa zat murni (Gunawan & Mulyani 2004). Simplisia harus memenuhi persyaratan minimal untuk menjamin keseragaman senyawa aktif, kemampuan maupun kegunaannya. Faktor yang mempengaruhi yaitu bahan baku simplisia, proses pembuatan simplisia termasuk cara penyimpanan bahan baku simplisia dan cara pengepakan (Depkes RI 2000).

2. Tahapan pembuatan simplisia

Pada umumnya pembuatan simplisia melalui tahapan sebagai berikut (Agoes, 2007):

2.1. Pengumpulan bahan baku. Kadar bahan aktif dalam simplisia tergantung pada ; 1) bagian tanaman yang digunakan, 2) usia tanaman, 3) waktu panen, 4) lingkungan tumbuh. Pada bagian daun, pengambilan dilakukan pada saat tanaman mengalami pertumbuhan dari vegetatif ke generatif. Pada saat itu, penumpukkan senyawa aktif berada dalam kondisi optimal sehingga mempunyai mutu terbaik. Pengumpulan diambil dengan cara memetik daun muda atau yang sudah tua dengan tangan satu per satu.

2.2. Sortasi basah. Sortasi basah dilakukan dengan memisahkan cemaran dari bahan simplisia. Pembersihan simplisia dari tanah dapat mengurangi jumlah kontaminasi mikrobiologi.

2.3. Pencucian. Pencucian dilakukan dengan air bersih. Simplisia yang mengandung zat mudah larut dalam air mengalir dicuci dalam waktu sesingkat mungkin. Dalam satu kali pencucian, dapat menghilangkan kurang lebih 25 % jumlah mikroba awal, tiga kali pencucian, jumlah mikroba tertinggal 47% dari jumlah awal.

2.4. Perajangan. Perajangan dilakukan untuk mempermudah proses pengeringan, pengepakan dan penggilingan. Tanaman yang baru dipanen, sebelum dirajang, terlebih dahulu dijemur dalam keadaan utuh selama satu hari. Perajangan dapat dilakukan dengan pisau atau mesin perajang.

2.5. Pengeringan. Pengeringan bertujuan untuk menghilangkan kadar air pada simplisia agar reaksi enzimatik dapat terhenti dan kerusakan bahan dapat dicegah. Suhu pengeringan dilakukan pada suhu antara 30-90°C.

Pengeringan dilakukan pada suhu yang tidak terlalu tinggi. Pengeringan dengan suhu yang tinggi akan merusak kandungan kimia zat aktif pada tanaman. Pengeringan juga harus dilakukan dengan jangka waktu yang singkat. Pengeringan yang dilakukan dengan jangka waktu yang panjang, dapat menyebabkan pertumbuhan jamur pada simplisia bahan.

Pengeringan dengan menggunakan panas matahari di alam terbuka menimbulkan risiko kontaminasi mikrobiologi atau zat pencemar. Beberapa publikasi menyarankan pengeringan menggunakan gelombang mikro atau oven untuk jangka pendek. Untuk mempermudah pengeringan, simplisia bahan dibuat dalam bentuk potongan kecil dan tipis (hasil rajangan) sehingga memudahkan proses pengeringan.

2.6. Sortasi kering. Sortasi kering bertujuan memisahkan benda asing seperti bagian tanaman yang tidak diinginkan dan pengotor lain yang masih ada atau tertinggal pada simplisia kering, Tahapan ini merupakan tahapan pembuatan simplisia.

D. Ekstrak

Ekstrak adalah sediaan yang diperoleh dengan cara ekstraksi tanaman obat dengan ukuran partikel tertentu dan menggunakan medium pengekstraksi (pelarut) yang tertentu pula. Pemilihan pelarut sangat penting dalam proses ekstraksi sehingga bahan berkhasiat yang akan ditarik secara sempurna (Agoes, 2007).

1. Maserasi

Maserasi adalah proses ekstraksi simplisia dengan menggunakan pelarut dengan beberapa kali pengocokkan atau pengadukkan pada temperatur ruangan (kamar). Prinsip metode ini adalah pencapaian konsentrasi pada keseimbangan. Maserasi kinetik berarti dilakukan pengadukan yang kontinyu (terus-menerus). Maserasi dapat dilakukan dengan cara memasukan satu bagian serbuk kering simplisia ke dalam maserator, kemudian ditambahkan 10 bagian pelarut. Direndam selama 6 jam pertama sambil sekali-kali diaduk, kemudian diamkan selama 18 jam. Maserat dipisahkan dengan cara sentrifugasi, dekantasi atau filtrasi. Dilakukan pengulangan proses penyarian sekurang-kurangnya satu kali dengan jenis pelarut yang sama dan jumlah volume pelarut sebanyak setengah kali jumlah volume pelarut pada penyarian pertama. Maserat yang terkumpul, kemudian diuapkan dengan penguap vakum atau penguap tekanan rendah hingga diperoleh ekstrak kental (Kemenkes RI 2013).

2. Pelarut

Pelarut adalah suatu zat untuk melarutkan suatu obat dalam preparat larutan. Untuk melakukan ekstraksi zat aktif tertentu dari bahan tanaman secara sempurna, diperlukan pelarut yang ideal. Dikatakan ideal jika menunjukkan selektivitas maksimal, mempunyai kapasitas terbaik ditinjau dari koefisien saturasi produk dan kompatibel dengan sifat-sifat bahan yang diekstraksi. Pemilihan pelarut yang akan digunakan dalam ekstraksi bahan alam tertentu didasarkan pula dengan daya larut zat aktif dan zat yang tidak aktif (Depkes RI 2000).

Dalam pemilihan cairan penyari perlu dipertimbangkan beberapa faktor yaitu murah dan mudah diperoleh, stabil secara fisik dan kimia, bereaksi netral, tidak mudah menguap dan terbakar, selektif yaitu menarik zat yang berkhasiat

yang dikehendaki, tidak mempengaruhi zat yang berkhasiat. Cairan penyari atau pelarut ada tiga macam yaitu pelarut polar, semi polar dan non polar (Depkes RI 2000).

E. Memori

1. Pengertian memori

Memori adalah suatu kemampuan manusia untuk menyimpan informasi yang dapat digunakan lagi di masa yang akan datang. Memori pada otak manusia merupakan sebuah pola komunikasi antar neuron. Jika suatu memori baru diperoleh, pengkodeannya bisa melibatkan ribuan neuron yang tersebar di seluruh korteks. Akan tetapi, jika informasi baru itu tidak digunakan, pola koneksi yang baru terbentuk itu akan sehera hilang kembali. Sebaliknya jika berulang-ulang mengingat memori itu maka pola koneksi akan semakin kokoh terbentuk dalam jaringan otak (Uno dan Kuadrat 2009).

Memori merupakan suatu bentuk penyimpanan informasi yang didapat dari proses pembelajaran atau latihan berulang (Dorland 2010). Proses pembelajaran tersebut akan disandikan (coding), disimpan (storage) dan kemudian dikeluarkan kembali (retrieve atau recall) dalam bentuk ingatan (Kandel *et al* 2000).

Otak memiliki dua memori dasar yaitu memori jangka pendek (short term memory) dan memori jangka panjang (long term memory) (Guyton & Hall 2007). Memori jangka pendek memiliki kapasitas penyimpanan terbatas dan berlangsung detik hingga jam, sedangkan memori jangka panjang berkapasitas sangat besar dan menyimpan dalam jangka panjang (Sherwood 2014).

2. Jenis-Jenis memori

Berdasarkan jenis informasi yang disimpan, yaitu memori deklaratif (eksplisit) dan memori non-deklaratif (implisit). Memori eksplisit terlibat dalam proses mengingat secara sadar terhadap informasi tentang individu, kejadian spesifik, tempat, dan benda (Sherwood 2014). Sedangkan memori implisit terlibat dalam proses mengingat bawah sadar dalam pelaksanaan tugas dan prosedur, seperti keterampilan motorik (Mann & Klemm 2011).

Secara umum memori manusia dapat dibedakan menjadi dua yaitu memori spasial dan memori kerja. Memori spasial merupakan memori yang dapat mengingat ruang bidang, mengenali bentuk, jarak, dan luas, serta mengetahui arah atau posisi seseorang. Memori ini termasuk dalam memori deklaratif atau eksplisit yang dapat bersifat jangka panjang. Tanpa adanya memori spasial maka individu akan mengalami kesulitan dalam memahami posisi diri, melihat bentuk dan ruang bidang, tidak dapat mengingat arah atau letak suatu benda, serta tidak dapat memperkirakan jarak suatu tempat. Stimulus berupa gambar-gambar yang merepresentasikan peristiwa terkini dimasukkan ke hippocampus kemudian diasosiasikan dengan stimulus peristiwa di masa lampau (Mastrangelo *et al.* 2008; Japardi 2002).

Memori kerja merupakan ingatan yang digunakan untuk merencanakan, memutuskan dan melaksanakan suatu tindakan. Sebagai contoh sesuatu yang bergantung pada memori kerja diantaranya ketika kita hendak menyelesaikan suatu masalah matematika tanpa menggunakan kertas, menyimpulkan suatu pendapat yang panjang, dan tidak melakukan kesalahan dua kali saat menjawab suatu pertanyaan pilihan (Sherwood 2014).

Selain itu, berdasarkan waktu keawetannya, memori terbagi menjadi 5 jenis yaitu (Uno dan Kuadrat 2009):

2.1. Semantik. Memori tentang makna symbol dan kata. Dengan memori ini, dapat membedakan benda yang satu dengan benda yang lainnya. Memori ini disimpan pada bagian yang disebut *Gyrus* pada otak.

2.2. Implisit. Memori yang menyangkut kecakapan atau keahlian tertentu, seperti bersepeda atau berenang. Memori ini disimpan di serebun.

2.3. Working. Memori jangka pendek yang digunakan saat melakukan kehidupan sehari-hari seperti mengingat bagian kalimat pertama pada lawan bicara sedang mengucapkan bagian kalimat kedua, sehingga mengerti apa yang ia maksudkan. Memori ini disimpan pada prefrontal korteks pada otak.

2.4. Episodik. Memori yang menyangkut pengalaman yang belum tentu terjadi. Memori episodic akan mengalami kemunduran seiring dengan bertambahnya usia. Memori ini disimpan di hippocampus.

2.5. Remote. Memori ini merupakan gudang data yang umumnya juga melemah seiring dengan bertambahnya usia. Data-data seperti urutan nama presiden RI dari yang pertama hingga sekarang, ibukota propinsi di Indonesia, dan sebagainya disimpan di bagian ini. Lokasi di otak yang bertanggung jawab terhadap memori *remote* adalah selebral korteks.

Berdasarkan struktur ingatan, memori dapat dikategorikan menjadi 3 macam yaitu memori sensorik, jangka pendek dan jangka panjang. Memori sensorik merupakan bentuk input sensorik berupa stimulus akan melewati jenis memori ini. Stimulus ditangkap melalui panca indera manusia. Setelah itu akan dilanjutkan ke area sensor masing-masing pada korteks serebral. Memori jangka pendek merupakan memori yang berfungsi sebagai penyimpanan transitori yang dapat menyimpan informasi yang sangat terbatas dan mentransformasikan serta menggunakan informasi tersebut dalam menghasilkan respon atas suatu stimulus. Memori jangka panjang berfungsi sebagai penyimpanan informasi di masa lalu yang dipanggil kembali untuk digunakan pada masa data ini. Kapasitas memori ini tidak terbatas dan durasinya jangka lama (Putra dan Issetyadi 2010).

3. Mekanisme penyimpanan memori

Informasi atau stimulus yang masuk akan diterima oleh memori sensori melalui salah satu atau kombinasi dari panca indra secara visual melalui mata, pendengaran melalui telinga, bau melalui hidung, rasa melalui lidah, dan rabaan melalui kulit. Bila informasi atau stimuli tersebut tidak diperhatikan akan langsung terlupakan, namun bila diperhatikan secara seksama maka informasi tersebut akan ditransfer ke sistem ingatan jangka pendek. Sistem ingatan jangka pendek menyimpan informasi atau stimuli selama sekitar 30 detik. Setelah berada di sistem memori jangka pendek, informasi tersebut dapat ditransfer lagi dengan proses pengulangan ke sistem ingatan jangka panjang untuk disimpan, atau dapat juga informasi tersebut hilang/terlupakan karena tergantikan oleh tambahan informasi baru (*displacement*) (Bhinnety 2008).

Proses pengolahan memori berada di hippocampus. Proses ini dimulai ketika neuron presinaps melepaskan glutamat sebagai respon (Sherwood 2014). Glutamat berikatan dengan dua jenis reseptor di neuron pascasinaps, yaitu

reseptor *N-methyl-D-aspartic acid* (NMDA) dan reseptor *α-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid* (AMPA). Reseptor AMPA adalah kanal-reseptor yang biasa terdapat pada sinapsis, yang terbuka jika berikatan dengan glutamat dan memungkinkan ion Na^+ masuk ke dalam neuron pascasinaps. Sedangkan reseptor NMDA adalah kanal-reseptor yang memungkinkan masuknya ion Ca^{2+} ketika terbuka. Akan tetapi, kanal-reseptor ini ditutup oleh pintu dan ion magnesium (Mg^{2+}). Untuk membuka kanal NMDA diperlukan depolarisasi tambahan pada neuron pascasinaps, sehingga glutamat pada reseptor AMPA akan mendepolarisasikan ion Mg^{2+} keluar dari reseptor NMDA. Ketika kanal-reseptor NMDA terbuka, Ca^{2+} masuk menghasilkan *second messenger* sehingga menyebabkan peningkatan ketersediaan reseptor potensial aksi eksitatorik pada neuron pascasinaps. Peningkatan sensitivitas neuron pascasinaps ini akan membantu mempertahankan ingatan jangka panjang (Sherwood 2014).

F. Demensia

1. Pengertian demensia

Demensia adalah keadaan dimana seseorang mengalami penurunan daya ingat dan daya pikir. Penurunan kemampuan tersebut menimbulkan gangguan terhadap fungsi kehidupan sehari-hari. Kumpulan gejala yang ditandai dengan penurunan kognitif, perubahan mood dan tingkah laku sehingga mempengaruhi aktifitas kehidupan sehari-hari penderita (Azizah 2011).

Demensia adalah suatu sindroma penurunan kemampuan intelektual progresif yang menyebabkan kemunduran kognitif dan fungsional. Seorang penderita demensia memiliki fungsi intelektual yang terganggu dan menyebabkan gangguan dalam aktivitas sehari-hari maupun hubungan dengan orang sekitarnya. Penderita demensia juga kehilangan kemampuan untuk memecahkan masalah, mengontrol emosi, dan bahkan bisa mengalami perubahan kepribadian dan masalah tingkah laku seperti mudah marah dan berhalusinasi (Muharyani 2010).

2. Jenis-jenis demensia

Berdasarkan penyebabnya, demensia dapat dikategorikan menjadi 8 jenis yaitu (PERDOSI 2015; Ikeda 2013):

2.1. Penyakit Alzheimer. Penyakit alzheimer ditandai dengan menurunnya kemampuan fungsi otak secara berangsur-angsur. Jika sel pada otak rusak akan terbentuk sel yang abnormal. Sel yang abnormal akan mengganggu jalannya pesan-pesan di dalam otak dan merusak hubungan antar sel otak. Sel otak mati dan informasi akan hilang. Penyakit alzheimer berefek pada setiap area di otak sehingga fungsi-fungsi atau kemampuan-kemampuan tertentu hilang.

2.2. Demensia Vaskuler. Demensia vaskuler adalah istilah umum untuk demensia yang berkaitan dengan masalah sirkulasi darah ke otak dan merupakan bentuk paling umum kedua dari demensia. Ada beberapa jenis demensia vaskuler. Dua jenis yang paling umum adalah demensia multi-infarct dan penyakit binswanger. Demensia multi-infarct disebabkan oleh sejumlah serangan otak (stroke) ringan, disebut ministroke atau Transient Ischaemic Attack (TIA) dan mungkin merupakan jenis yang paling umum dari demensia vaskuler. Penyakit binswanger (juga dikenal sebagai demensia vaskuler subkortikal) dihubungkan dengan perubahan di otak yang disebabkan oleh serangan otak. Penyakit ini disebabkan oleh tekanan darah tinggi, penebalan pembuluh nadi dan aliran darah yang tidak cukup. Demensia vaskuler mungkin tampak serupa dengan penyakit alzheimer, dan campuran penyakit alzheimer dan demensia vaskuler dapat terjadi pada sejumlah orang.

2.3. Penyakit Parkinson. Penyakit parkinson adalah penyakit pada sistem saraf yang terjadi berangsur-angsur, ditandai dengan gemetar, kaku pada anggota-anggota badan dan persendian, kesulitan berbicara dan kesulitan memulai gerakan fisik. Jika berlangsung terus-menerus, penyakit ini dapat menyebabkan seseorang mengalami demensia.

2.4. Demensia dengan kumpulan Lewy. Demensia dengan kumpulan lewy (lewy bodies) disebabkan oleh kemunduran dan matinya sel-sel saraf di otak. Nama itu berasal dari adanya struktur-struktur abnormal berbentuk bola, disebut kumpulan lewy, yang tumbuh di dalam sel-sel saraf. Diduga struktur itu

ikut menyebabkan kematian sel-sel otak. Orang yang mempunyai demensia dengan kumpulan lewy cenderung melihat sesuatu yang tidak ada (mengalami halusinasi visual), mengalami kekakuan atau gemetar (parkinsonisme) dan kondisi mereka cenderung berubah-ubah secara cepat, sering dari jam ke jam atau dari hari ke hari.

2.5. *Fronto Temporal Lobar Degeneration (FTLD).* *Fronto Temporal Lobar Degeneration* merupakan proses kemunduran fungsi memori pada satu atau keduanya dari lobus frontal atau lobus temporal otak. FTLD dapat menyebabkan penderita secara berangsur-angsur kehilangan kemampuan berbicara dan tidak mengerti arti kata-kata.

2.6. Penyakit Huntington. Penyakit huntington adalah penyakit turunan disebabkan oleh kemunduran otak yang terjadi berangsur-angsur dan menimbulkan efek pada pikiran dan tubuh. Penyakit ini biasanya muncul antara umur 30 dan 50 tahun dan ditandai dengan menurunnya kemampuan berpikir dan gerakan-gerakan anggota badan atau otot wajah yang tidak teratur dan tidak terkendali. Gejala-gejala lain termasuk perubahan kepribadian, gangguan ingatan, berkata-kata tidak jelas, pertimbangannya terganggu dan ada masalah kejiwaan. Tidak ada pengobatan untuk menghentikan jalannya penyakit, tetapi obat-obatan dapat mengendalikan penyakit-penyakit yang mempengaruhi gerakan tubuh dan juga gejala-gejala kejiwaan.

2.7. Demensia terkait Alkohol. Terlalu banyak minuman keras, khususnya jika dibarengi dengan kekurangan vitamin B1 dapat menyebabkan kerusakan otak yang tidak dapat diperbaiki lagi. Jika minum alkohol dihentikan mungkin akan ada perbaikan.

2.8. Penyakit Creutzfeldt-Jacob. Penyakit creutzfeldt-jacob adalah penyakit otak yang sangat jarang dan fatal, yang disebabkan oleh partikel protein yang disebut prion. Penyakit ini terdapat pada satu dari sejuta orang per tahun. Gejala awal termasuk tidak dapat mengingat, tingkah laku berubah dan gerakan tubuh tidak terkoordinasi. Seiring dengan meningkatnya penyakit, yang biasanya secara cepat, kemunduran mental menjadi semakin jelas, muncul gerakan-gerakan

tidak teratur, dan orang tersebut mungkin menjadi buta, lengan dan kakinya melemah dan akhirnya kehilangan kesadaran (koma).

3. Faktor resiko

3.1. Usia. Demensia umumnya terjadi pada orang yang berusia di atas 65 tahun. Risiko demensia meningkat secara signifikan seiring dengan bertambahnya usia.

3.2. Riwayat kesehatan keluarga. Orang yang memiliki riwayat kesehatan keluarga yang pernah menderita demensia memiliki faktor risiko yang lebih besar.

3.3. Jenis kelamin. Demensia lebih sering terjadi pada wanita, sebagian besar terjadi karena wanita hidup lebih lama daripada pria.

3.4. Gaya hidup. Orang yang menderita tekanan darah tinggi, kadar kolesterol yang tinggi atau diabetes, dll, memiliki faktor risiko yang lebih tinggi terkena demensia jika mereka tidak mengambil langkah-langkah untuk mengendalikan kondisi kesehatan mereka.

3.5. Gangguan kognitif. Orang dengan gangguan kognitif karena berbagai macam gangguan atau faktor lainnya memiliki faktor risiko yang lebih tinggi terkena demensia di tahun-tahun selanjutnya.

3.6. Tingkat pendidikan. Penelitian telah menunjukkan bahwa orang dengan tingkat pendidikan yang lebih rendah memiliki faktor risiko yang lebih tinggi terkena demensia. Mungkin saja orang yang berpendidikan tinggi melakukan lebih banyak latihan mental, yang melindungi otak mereka dari proses degenerasi.

4. Gejala demensia

Secara umum gejala demensia dapat dibagi atas dua kelompok yaitu gangguan kognisi dan gangguan non-kognisi. Keluhan kognisi terdiri dari gangguan memori terutama kemampuan belajar materi baru yang sering merupakan keluhan paling dini. Memori jangka panjang bisa terganggu pada demensia tahap lanjut. Pasien biasanya mengalami disorientasi di sekitar rumah atau lingkungan yang relatif baru dan sulitnya membuat keputusan (PERDOSI 2015)

Keluhan non-kognisi meliputi keluhan neuropsikiatri atau kelompok *behavioral neuropsychological symptoms of dementia* (BPSD). Komponen perilaku meliputi agitasi, tindakan agresif dan nonagresif seperti wandering, disihibisi, sundowning syndrome dan gejala lainnya. Keluhan tersering adalah depresi, gangguan tidur dan gejala psikosa seperti delusi dan halusinasi. Gangguan motorik berupa kesulitan berjalan, bicara cadel dan gangguan gerak lainnya dapat ditemukan disamping keluhan kejang mioklonus (PERDOSI 2015).

5. Penyebab demensia

Penyebab demensia belum bisa diidentifikasi hingga saat ini. Penelitian telah menunjukkan bahwa dua jenis perubahan sel otak biasanya terjadi pada penderita demensia. Perubahan ini termasuk plak (gumpalan protein yang biasanya tidak berbahaya yang disebut beta-amiloid) dan kusut (serat yang kusut, terdiri dari protein abnormal yang disebut protein tau). Keduanya bisa menyebabkan kematian sel otak. Namun, penyebab kondisi ini masih belum diketahui hingga saat ini (Ikeda 2013).

Kematian sel otak dapat disebabkan karena adanya radikal bebas yang berlebihan di otak. Radikal bebas akan merusak sel-sel otak melalui mekanisme pembentukan *reactive oxygen species* (ROS) dan penekanan antioksidan endogen. Pembentukan ROS akan merangsang nukleus melakukan apoptosis sehingga terjadi *neurotoxicity* pada otak. Kejadian ini akan menurunkan fungsi memori dan kognitif seseorang (Varadarajan *et al.* 2000).

Demensia bisa terjadi ketika pembuluh darah di otak rusak, baik karena tersumbat atau pecah, yang menghalangi pasokan darah ke otak. Orang yang mengalami stroke ringan (berskala kecil atau bersifat sementara) mungkin tidak menyadari bahwa pembuluh darah dan sel-sel otak mereka sudah rusak, dan memiliki faktor risiko terkena demensia yang lebih tinggi. Beberapa demensia disebabkan oleh kurangnya vitamin B12 karena menjadi vegetarian untuk jangka waktu yang lama, mungkin bisa disembuhkan dengan pengobatan tertentu (Ikeda 2013).

6. Diagnosis demensia

Untuk mendiagnosis demensia dilakukan dengan cara (PERDOSI 2015 ; Ikeda 2013):

6.1. Tes darah. untuk membantu memastikan adanya gangguan lain seperti hipotiroidisme atau kekurangan vitamin B12, dll.

6.2. Evaluasi perilaku dan uji kognitif. Sejumlah tes terstruktur untuk mengukur ingatan dan keterampilan mental, untuk menentukan apakah ada penyakit demensia. Salah satu gangguan kognitif yang terjadi adalah Afasia (gangguan bahasa), Apraksia (penurunan kemampuan motorik), Agnosia (kegagalan analisis), dan gangguan fungsi eksekutif dan abstraksi.

6.3. Pemindaian MRI (pencitraan resonansi magnetik). Menggunakan medan dan gelombang radio magnetik untuk membuat citra otak secara terperinci, untuk membantu mengidentifikasi ukuran dan perubahan struktural otak serta masalah lainnya, seperti gumpalan darah atau tumor di otak.

6.4. Pemindaian PET (Tomografi Emisi Positron). Jenis pencitraan yang bisa mendeteksi kelainan beta-amiloid di otak. Pemindaian ini dilakukan dengan menyuntikkan sejumlah kecil zat radioaktif (pelacak) ke dalam vena. Pelacak diangkut menuju otak untuk mendeteksi beta-amiloid. Pemindaian ini membantu untuk mengevaluasi tingkat keparahan kondisi kesehatan dan respons pasien terhadap obat-obatan.

7. Pengobatan demensia

Saat ini, belum ada obat yang pasti untuk menyembuhkan penyakit demensia. Namun, ada dua jenis pengobatan yang bisa membantu menunda kematian sel otak dan memperlambat penurunan kognitif, yaitu (PERDOSI 2015):

7.1. Penghambat kolinesterase. Obat-obatan ini mencakup donepezil, rivastigmine, dan galantamin. Bekerja dengan meningkatkan kadar neurotransmitter yang terlibat dalam fungsi otak. Obat-obatan ini tampaknya sangat bermanfaat bagi orang-orang yang menderita demensia stadium awal hingga menengah. Efek samping yang bisa terjadi berupa diare, mual, dan muntah.

7.2. Memantin. Obat ini melindungi sel-sel otak terhadap aktivitas glutamat yang tidak normal, sejenis neurotransmitter yang terlibat dalam fungsi otak. Diyakini bahwa glutamat dalam kadar yang tinggi bisa menyebabkan kerusakan sel-sel otak. Memantin membantu memperlambat kerusakan demensia bagi orang-orang yang menderita demensia stadium menengah hingga berat dengan mengatur aktivitas glutamat. Kadang-kadang dokter bisa meresepkan memantin bersama dengan penghambat kolinesterase untuk mendapatkan hasil yang lebih baik. Efek samping yang bisa terjadi berupa pusing dan rasa cemas.

Dokter juga mungkin meresepkan obat untuk membantu memperbaiki gejala kesehatan yang ada, seperti insomnia, rasa cemas, depresi, halusinasi, dan delusi, dll. Selain itu, ada terapi non-obat lainnya yang efektif bagi para penderita demensia. Terapi ini mencakup terapi orientasi realitas, pelatihan kognitif, stimulasi multi-indra, psikologis, dan perilaku. Terapi ini bisa meningkatkan suasana hati dan perilaku pasien, meningkatkan fungsi kerja dan keterampilan yang tersisa, serta membantu kemandirian mereka dalam hidup sehari-hari.

8. Pencegahan demensia

Demensia merupakan salah satu sindroma yang oleh WHO dianggap sebagai salah satu yang menurunkan harkat kemanusiaan. Salah satu hal yang direkomendasikan pada masyarakat dalam rangka pencegahan demensia adalah tetap melakukan kegiatan yang merangsang intelek dan mengupayakan aktivitas sosial dan aktivitas untuk menghibur diri.

Beberapa penelitian yang dilakukan di berbagai bagian dunia menunjukkan bahwa latihan olahraga yang teratur pada populasi usia lanjut masih memungkinkan perbaikan kapasitas aerobik, sirkulasi darah dan berbagai organorgan lain. Hanya saja intensitas dan jenis latihan harus disesuaikan secara individual (Williamson. J 1985 dalam Darmojo dan Hadi 2010).

Selain itu, ada beberapa langkah-langkah yang dapat mencegah terjadinya penurunan fungsi kerja memori manusia yaitu (Smart Patient 2016):

8.1. Pertahankan keaktifan mental. Kegiatan yang merangsang mental, seperti membaca dan bermain catur, bisa melindungi Anda dari demensia atau

meningkatkan kemampuan Anda untuk mengatasi perubahan yang berkaitan dengan demensia.

8.2. Pertahankan pola makan yang sehat. Pola makan yang seimbang bisa menjaga kesehatan pembuluh darah, mengurangi kemungkinan tekanan darah tinggi dan kadar kolesterol yang tinggi, sehingga menurunkan risiko demensia vaskular. Studi menunjukkan bahwa pola makan dengan mengurangi konsumsi daging dan meningkatkan konsumsi ikan, sayuran, dan minyak zaitun bisa mengurangi risiko demensia secara signifikan.

8.3. Mengonsumsi vitamin C dan E. Kurangnya C dan E bisa menyebabkan demensia. Vitamin C & E merupakan antioksidan yang bisa melindungi neuron dan pembuluh darah untuk mencegah demensia.

8.4. Berolahraga secara teratur. Selain tetap aktif secara mental, olahraga secara teratur juga bisa membantu mengurangi risiko demensia.

8.5. Hindari rokok dan penyalahgunaan alkohol. Keluar dari kebiasaan buruk ini untuk mencegah kerusakan pembuluh darah dan organ tubuh lainnya.

G. Timbal (II) Asetat

1. Pengertian dan karakteristik timbal (II) asetat

Timbal (II) asetat merupakan senyawa yang beracun dan dapat disintesis dengan mencampurkan timbal (II) oksida dan asam asetat. Senyawa ini bersifat beracun karena mengandung logam timbal (Pb). Timbal adalah logam berat yang secara alami terdapat di dalam kerak bumi dan dapat berasal dari kegiatan manusia dimana jumlahnya 300 kali lebih banyak dibandingkan timbal alami. Timbal merupakan logam berat karena memiliki massa jenis lebih dari 5gr/cm³ atau lima kali lebih besar dibandingkan massa jenis air (1gr/cm³). Timbal memiliki massa jenis 11.34 g/cm³ (Widowati *et al.* 2008; Ernawati 2010).

Timbal (II) asetat memiliki titik lebur rendah, mudah dibentuk, memiliki sifat kimia yang aktif, sehingga dapat digunakan untuk melapisi logam agar tidak timbul perkaratan. Timbal (II) asetat mengandung logam timbal yang bersifat lunak berwarna abu-abu kebiruan mengkilat serta mudah dimurnikan. Timbal

meleleh pada suhu 328⁰C dan mendidih pada suhu 1740⁰C. (Widowati *et al.* 2008).

2. Efek toksik timbal (II) asetat

Timbal (II) asetat merupakan senyawa yang bersifat toksik terhadap manusia. Intoksikasi terjadi melalui pernafasan, kulit, mata, parenteral dan makanan minuman yang tercemar timbal (Widiowati *et al.* 2008).

Timbal (II) asetat mengandung logam timbal tidak dibutuhkan oleh tubuh sehingga apabila mengonsumsi makanan dan minuman yang tercemar timbal maka tubuh akan mengeluarkannya. Orang dewasa mengabsorpsi timbal sebesar 5-15% dan pada anak sebesar 41,5% (Widowati *et al.* 2008).

Toksisitas timbal dapat mempengaruhi sistem fungsi tubuh antara lain , sistem haemopoietik (timbal menghambat sistem pembentukan hemoglobin sehingga menyebabkan anemia), sistem saraf (timbal menimbulkan kerusakan otak dengan reaksi stress oksidatif), sistem urinaria (menyebabkan lesi tubulus proksimalis, loop of Henle dan aminosiduria), sistem gastro-intestinal (menyebabkan kolik dan konstipasi), kardiovaskuler (meningkatkan permeabilitas pembuluh darah). reproduksi (keguguran, kematian janin waktu lahir, serta hipospermia dan teratospermia), sistem endokrin (gangguan fungsi tiroid dan adrenal) dan karsinogenik pada dosis tinggi (Widowati *et al.* 2008).

Toksisitas timbal bersifat kronis dan akut. Toksisitas kronis sering di jumpai pada pekerja tambang dan pabrik pemurnian logam. Paparan secara kronis mengakibatkan kelelahan, kelesuan, gangguan iritabilitas, gastrointestinal, menstruasi, kehilangan libido, infertilitas, daya ingat terganggu dan sulit tidur. Sedangkan toksisitas akut terjadi jika timbal masuk kedalam tubuh seseorang melalui makanan atau menghirup gas dalam waktu pendek dengan dosis atau kadar tinggi, Toksisitas akut dapat menimbulkan gangguan gastrointestinal, neurologi, dan fungsi ginjal (Widiowati *et al.* 2008).

3. Efek timbal (II) asetat sebagai pemicu stress oksidatif

Aktivitas senyawa timbal (II) asetat dalam tubuh dikaitkan dengan stres oksidatif, melalui pembentukan molekul *reactive oxygen species* (ROS) (Aykin-Burns *et al.*, 2003; Ding *et al.*, 2000). Oksigen dapat menerima elektron tunggal

dan membentuk molekul tak stabil yang dikenal dengan molekul ROS. Beberapa contoh ROS antara lain radikal *singlet oksigen* (O⁻), superoksida (O₂⁻), dan radikal hidroksil (HO). Dalam homeostasis tubuh manusia, normalnya pembentukan ROS umumnya dijaga seminimal mungkin oleh mekanisme pertahanan antioksidan (Sherwood, 2014). Beberapa kondisi tertentu dimana peningkatan radikal bebas tidak diimbangi dengan peningkatan pertahanan antioksidan, akan menyebabkan beberapa kerusakan dalam jaringan, yang dikenal sebagai stres oksidatif (Mc Kee, 2003). Menurut Ercal *et al.*, (2001) mekanisme timbal (Pb) yang terdapat pada senyawa ini dalam pembentukan radikal bebas terdiri dari 2 cara berbeda yang berhubungan, yakni pembentukan ROS dan penekanan sistem antioksidan.

3.1.1. Pembentukan ROS. Ion Plumbum memiliki efek langsung terhadap membran sel, dimana paparan berlebihan Pb pada membran sel mungkin meningkatkan perubahan integritas pada komponen membran sel (Gurer & Ercal, 2000). Paparan Pb di membran sel otak menyebabkan perubahan level dari fosfolipid pada membran dimana berhubungan lurus dengan peningkatan peroksidasi lemak. Menurut Ercal *et al.*, (2001) perubahan komposisi lipid ini adalah penyebab perubahan integritas, permeabilitas dan fungsi membran sel yang akan meningkatkan peroksidasi lemak. Selain itu, senyawa Pb juga menghambat *delta aminolevulinic acid dehidrogenase* (DALAD), enzim utama dalam biosintesis heme yang menyebabkan peninggian kadar substrat *aminolevulinic acid* (ALA). Peningkatan kadar ALA menyebabkan pembentukan hidrogen peroksida, radikal superoksida dan juga interaksi keduanya menghasilkan radikal hidroksil, suatu radikal bebas yang paling reaktif (Ercal *et al.* 2001).

3.1.2. Penekanan sistem antioksidan. Plumbum memiliki afinitas tinggi terhadap gugus sulfhidril (SH) (Widowati 2008). Zat ini menghambat beberapa enzim dengan gugus fungsional SH seperti enzim DALAD dan *glucose 6-phosphat dehidrogenase* (G6PD). G6PD adalah enzim yang bertanggung jawab untuk menyediakan NADPH di luar mitokondria. Molekul pereduksi NADPH ini penting dalam menjaga tersedianya *glutathione* (γ -*glutamyl-cysteinyl-glycine*; GSH) yang dibentuk kembali dari glutathion teroksidasi (GSSG) oleh enzim glutathion reduktase (GR) (Devlin, 2002). *Glutathione* mempunyai gugus tiol (-

SH) yang bersifat reduktif yang menjadikan molekul ini pelindung sel dari stres oksidatif. Plumbum yang berikatan dengan gugus tiol dari GSH, menyebabkan kadar GSH menurun dan mempengaruhi aktivitas antioksidannya. Selain itu, Enzim GR membantu sistem pertahanan antioksidan secara tak langsung. Enzim ini memiliki disulfida pada tempat katalitiknya, yang merupakan target dari Pb. Dengan demikian, Pb yang terikat pada enzim ini akan menghambat aktivitasnya (Ercal *et al.* 2001).

Hippocampus merupakan organ yang sangat peka terhadap reaksi oksidatif (Harbani 2013). Melalui reaksi ini, sel-sel hippocampus akan mati sehingga melemahkan memori pada manusia. Senyawa ini akan merusak langsung sel-sel hippocampus melalui 3 cara yaitu :

3.2.1. Peroksidasi lipid membran. Ikatan ganda pada lemak tak jenuh membran mudah terkena serangan radikal bebas berasal dari oksigen. Interaksi radikal lemak menghasilkan peroksida, yang tidak stabil dan reaktif, dan terjadi reaksi rantai autokatalitik. Sebelumnya juga telah dijelaskan bahwa Pb memiliki efek langsung terhadap membran sel hippocampus yang dapat mengakibatkan peroksidasi lemak (Ercal *et al.* 2001; Shafiq-ur-rehman 1984).

3.2.2. Fragmentasi DNA. Reaksi radikal bebas dengan timin pada DNA mitokondria dan nuclear menimbulkan rusaknya untai tunggal. Kerusakan DNA tersebut telah memberikan implikasi pada pembunuhan sel dan perubahan sel menjadi ganas.

3.2.3. Ikatan silang protein. Radikal bebas mencetuskan ikatan silang protein yang diperantarai sulfhidril, menyebabkan peningkatan kecepatan degradasi atau hilangnya aktivitas enzimatik. Reaksi radikal bebas juga bisa secara langsung menyebabkan fragmentasi polipeptida.

H. Antioksidan

Antioksidan bermanfaat mencegah kerusakan oksidatif yang disebabkan radikal bebas dan ROS (*Reactive Oxygen Species*). Antioksidan merupakan senyawa yang mampu menginaktivasi berkembangnya reaksi oksidasi dengan

cara mendonorkan satu elektronnya kepada senyawa radikal sehingga kerusakan sel akan dihambat. (Winarsi 2007 ; Ramadhan 2015).

Antioksidan dapat berupa enzim (SOD, katalase, glutathion peroksidase), vitamin (vitamin E, C, A dan β -karoten) dan senyawa lain (flavonoid, albumin, bilirubinskeruloplasmin dan lain-lain). Antioksidan bersifat enzimatis dan non-enzimatis. Antioksidan enzimatis bekerja dengan cara mencegah terbentuknya senyawa radikal bebas baru. Sedangkan antioksidan non-enzimatis bekerja dengan cara menangkap senyawa oksidan serta mencegah terjadinya reaksi berantai (Winarsi 2007).

Salah satu contoh senyawa antioksidan non-enzimatis yang diperoleh secara alami adalah senyawa golongan flavonoid. Mekanisme aksi flavonoid adalah dengan menghambat kerja enzim yang terlibat dalam reaksi produksi anion superoksida, misalnya xantin oksidase dan protein kinase. Flavonoid juga menghambat kerja siklooksigenase, lipooksigenase, mikrosomal monooksigenase, glutathion-S-transferase, mitokondrial suksinoksidase, dan NADH oksidase (Simamora 2009).

Selain itu sejumlah senyawa flavonoid efisien dalam mengkelat logam kelumit. Logam kelumit seperti ion besi bebas dan tembaga bebas meningkatkan pembentukan spesies oksigen reaktif seperti yang ditunjukkan pada pembentukan radikal OH dalam reaksi di bawah ini (Simamora 2009).:



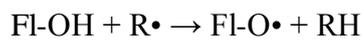
Atau melalui reaksi oksidasi LDL yang dimediasi oleh tembaga:



Kemampuannya dalam mengkelat logam kelumit dapat berdampak negatif karena pada dasarnya ion logam mempunyai berbagai fungsi fisiologis. Salah satunya adalah sebagai kofaktor enzim, dimana termasuk di dalamnya enzim untuk antioksidan pertahanan seperti ion besi pada katalase, tembaga pada ceruloplasmin, dan Cu, Zn superoksida dismutase (Simamora 2009).

Sisi pengikatan unsur kelumit pada flavonoid adalah pada gugus katekol yang ada pada cincin B, gugus 3-OH-4-Oks- pada cincin heterosiklik, dan 4-okso- dan 5-OH pada cincin heterosiklik dan cincin A (Simamora 2009).

Flavonoid (Fl-OH) mempunyai nilai potensial reduksi yang rendah (0.23 – 0.75 V) sehingga mudah mereduksi radikal superoksida, peroksil, alkoksil, dan hidroksil (2.13– 1.0 V). Mekanisme dijalankan melalui donasi atom H (Simamora 2009).



Radikal aroksil (Fl-O•) dapat bereaksi dengan radikal kedua menghasilkan struktur quinon yang stabil. Namun demikian radikal aroksil juga dapat bereaksi oksigen menghasilkan quinon dan anion superoksida. Reaksi terakhir akan terjadi bila tersedia ion logam transisi dalam jumlah banyak. Jadi dengan kata lain, melalui mekanisme ini, flavonoid bertindak sebagai poroksidan (Simamora 2009).

Efektivitas flavonoid sebagai penangkap radikal bebas ditentukan oleh : struktur (katekol) orthodihidroksi pada cincin B, ikatan rangkap pada atom C2-3 yang terkonjugasi dengan gugus fungsi C4-okso, gugus OH pada C3 di cincin C dan gugus OH pada C5 di cincin A (Lugasi *et al.* 2003; Tapas *et al.* 2008). Kombinasi gugus C3-OH dan C5- OH dengan C4-karbonil dan ikatan rangkap C2-C3 dapat meningkatkan aktivitas penangkap radikal bebas (Amic *et al.* 2003).

I. Tikus Putih (*Rattus Novergicus*)

Tikus sebagai “*mouse model*” sangat cocok untuk penelitian penyakit pada manusia dengan adanya kesamaan organisasi DNA dan ekspresi gen dimana 98% gen manusia memiliki gen yang sebanding dengan gen tikus. Tikus juga memiliki kesamaan dengan manusia dalam sistem reproduksi, sistem syaraf, penyakit (kanker, diabetes) dan bahkan kecemasan. Melalui penelitian manipulasi gen tikus dapat dipakai untuk pengembangan pengobatan penyakit manusia, membantu memahami fisiologis manusia dan penyebab penyakit.

Tikus yang dipakai dalam penelitian ini adalah tikus putih jantan galur wistar dengan klasifikasi sebagai berikut (Myres dan Armitage 2004):

Kingdom	: Animalia
Filum	: Chordata
Kelas	: Mamalia
Ordo	: Rodentia

Subordo	: Sciurognathi
Famili	: Muridae
Sub-Famili	: Murinae
Genus	: <i>Rattus</i>
Spesies	: <i>Rattus norvegicus</i>
Galur/Strain	: Wistar

Tikus putih (*Rattus norvegicus*) atau biasa dikenal dengan nama lain *Norway Rat* berasal dari wilayah Cina dan menyebar ke Eropa bagian barat Pada wilayah Asia Tenggara, tikus ini berkembang biak di Filipina, Indonesia, Laos, Malaysia, dan Singapura. Tikus digolongkan ke dalam Ordo *Rodentia* (hewan pengerat), Famili *Muridae* dari kelompok mamalia (hewan menyusui). Tikus putih merupakan strain albino dari *Rattus norvegicus*. Tikus memiliki beberapa galur yang merupakan hasil pembiakkan sesama jenis atau 15 persilangan. Tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur wistar memiliki ciri-ciri, yaitu bertubuh panjang dengan kepala lebih sempit, telinga tebal dan pendek dengan rambut halus, mata berwarna merah, dan ekornya tidak pernah lebih panjang dari tubuhnya. Bobot badan tikus jantan pada umur dua belas minggu mencapai 240 gram sedangkan betinanya mencapai 200 gram. Tikus memiliki lama hidup berkisar antara 4 – 5 tahun dengan berat badan umum tikus jantan berkisar antara 267 – 500 gram. Galur ini berasal dari peternakan Institut *Wistar* pada tahun 1906 (Sirois 2005).

J. Metode uji

1. *Radial arm maze*

Metode *radial arm maze* merupakan metode yang dikembangkan oleh Olton dan teman-teman yang telah berfungsi untuk menilai kemampuan suatu hippocampus yang berperan sebagai proses pembentukan ingatan dan pembelajaran. Tikus diletakkan di tengah titik alat *radial arm maze* menghadap berlawanan dengan peneliti. Tikus akan memasuki ruangan atau lengan yang belum di masuki dengan cara mengingat ruangan yang telah di masuki sebelumnya (Vogel 2002).

Radial arm maze terdiri dari papan (diameter 26 cm) yang terletak di tengah yang memiliki lengan (panjang 56 cm dan lebar 5 cm) yang tersusun radial mengelilingi papan tengah. *Maze radial arm* yang paling umum adalah *maze* yang memiliki delapan lengan. Setiap lengan *maze* terdapat pintu kecil dimana akan diletakkannya umpan pada ujung lengan *maze* (Vogel 2002).

Parameter yang digunakan untuk menilai kinerja fungsi memori spasial pada hewan uji berdasarkan angka kesalahan tipe A dan atau kesalahan tipe B. Kesalahan tipe A diperhitungkan jika tikus memasuki kembali lengan *Maze Radial Delapan Lengan* yang telah dilalui. Kesalahan Tipe B diperhitungkan jika tikus memasuki lengan lebih dari separuh panjang lengan tetapi tidak memakan umpan yang disediakan. Kesalahan tipe B dapat dihitung dengan rumus :

$$\frac{\text{Memasuki lengan pada radial arm maze lebih dari separuh tetapi tidak memakan umpan}}{\text{Jumlah lengan yang dimasuki}} \times 100\% \text{ (Sari et al. 2000).}$$

Parameter lainnya yang dapat diamati yaitu berdasarkan waktu menemukan makanan (Sari et al. 2000).

2. *Morris water maze*

Morris water maze adalah suatu metode yang berfungsi untuk menilai kemampuan kognitif hewan uji. Metode ini sangat menantang bagi tikus karena memerlukan berbagai proses pemikiran yang rumit, meliputi lokalisasi spasial berdasarkan petunjuk visual yang secara berurutan melibatkan peristiwa pemrosesan, konsolidasi, retensi, dan *retrieval* untuk bisa mencapai pada platform yang tersembunyi di *water maze*. Proses umum pada tikus yang menggunakan navigasi visuospasial ini juga dianggap mempunyai kontribusi yang sama pada manusia untuk penggunaan proses kognitif sehari-hari (Alvin & Terry 2009).

Alat *morris water maze* merupakan kolam air berbentuk bulat berdiameter 120-180 cm dan kedalaman 60 cm dengan air yang dijaga suhunya sesuai suhu ruang serta memiliki *platform* yang tersembunyi di bawah permukaan air. *Platform* ini disembunyikan dengan menambahkan bahan tertentu (susu atau zat pewarna yang tidak berbahaya) kedalam air. Beberapa objek gambar dengan bentuk geometri yang berbeda-beda (lingkaran, segitiga, persegi, dll.) ditempelkan pada dinding kolam untuk menandai kuadran kolam dan dapat digunakan tikus

sebagai alat bantu navigasi dalam kolam. Tikus secara individu dimasukkan ke dalam kolam untuk kemudian dicatat waktu dan jarak tempuh yang dibutuhkan untuk mencapai platform (Alvin & Terry 2009).

3. *Passive avoidance*

Alat yang digunakan adalah alat uji menghindar pasif modifikasi dari Jarvik. Alat ini terdiri dari 2 ruangan, ruang kecil dan ruang besar. Ruang kecil (30 × 40 cm) transparan dan diterangi dengan lampu 25 watt setinggi 50 cm dari lantai yang terbuat dari besi yang disusun paralel. Ruang besar berupa kamar gelap berukuran 50 × 50 × 50 cm yang berlantai dari besi yang disusun paralel berjarak 1 cm antar sesamanya yang dialiri arus listrik 5 mA. Kedua ruangan dihubungkan dengan sebuah pintu kecil (15 cm tinggi, 20 cm lebar) (Prasetya dan Yuliani 2014).

Pengukuran terdiri dari uji belajar dan uji retensi. Tikus yang akan diukur perilakunya diletakkan dalam ruangan terang dan secara pasif diharapkan akan memasuki ruang gelap lewat pintu penghubung dan segera setelah masuk ke kamar gelap kakinya dikejutkan dengan arus listrik lemah yang dialirkan ke lantainya. Waktu yang dibutuhkan tikus mulai dimasukkan di ruang terang sebelum pemberian induksi sakit sampai tikus masuk ke dalam ruang gelap dicatat sebagai waktu belajar. Tikus diberi induksi sakit dan pada hari ke-10 dilakukan uji retensi. Cara uji retensi sama dengan uji belajar. Waktu maksimal dalam pengukuran ini adalah 600 detik. Parameter pada metode ini adalah lama retensi yaitu selisih RT–LT (*Retention Time-Latency Time*) (Prasetya dan Yuliani 2014).

K. Landasan Teori

Demensia merupakan sindrom dimana sel-sel saraf pada otak mengalami kerusakan atau fungsi tidak lagi normal. Kerusakan ini menyebabkan penurunan fungsi kognitif seperti kemampuan mengingat, penggunaan bahasa, visuospasial dan pengendalian emosi (Anonim 2012). Demensia dapat disebabkan karena kerusakan sel-sel syaraf oleh partikel radikal bebas. Radikal bebas menyebabkan peroksidasi lipid, oksidasi protein, perubahan spesies oksigen reaktif (ROS) dan

pada akhirnya menyebabkan kematian sel-sel syaraf pada otak (Varadarajan *et al.* 2000).

Senyawa yang dapat memicu radikal bebas dalam tubuh salah satunya adalah timbal (II) asetat (Erca *et al.* 2001). Penelitian Ahmed *et al.* (2013) timbal (II) asetat dosis 25 dan 50 mg/KgBB dapat mematikan sel otak pada tikus putih. Kematian sel-sel otak diakibatkan efek radikal bebas yang dibentuk oleh timbal (II) asetat melalui pembentukan ROS dan penekanan senyawa antioksidan dalam tubuh (Meng *et al.* 2016). Pada penelitian Haider *et al.* (2005) timbal (II) asetat dosis 100 mg/kg BB tikus dapat menurunkan kadar 5-HT sehingga memicu penurunan kemampuan mengingat (Hader *et al.* 2005).

Senyawa antioksidan diperlukan untuk memulihkan sel-sel saraf otak dengan menangkap senyawa-senyawa radikal bebas dan memperbaiki sel-sel saraf. Senyawa antioksidan dapat berfungsi sebagai neuroprotektif yang mampu meminimalkan gangguan memori dengan cara mencegah kerusakan atau kematian sel-sel saraf di hippocampus (Thiyagarajan & Sharma 2004; Walesiuk *et al.* 2015).

Beluntas merupakan salah satu tanaman yang memiliki aktivitas antioksidan kuat. Hal ini dibuktikan pada penelitian yang dilakukan oleh Widyawati *et al.* (2010) menunjukkan bahwa daun beluntas ruas 1-6 berpotensi sebagai sumber antioksidan dengan IC_{50} sebesar 4,3 mg/L. Pada penelitian lain menunjukkan bahwa aktivitas penangkapan radikal bebas ekstrak methanol daun beluntas lebih besar daripada ekstrak air, etanol, dan n-hexane sebesar 794,9 mg GAE/g dan IC_{50} sebesar 2,5 mg/L. Hal ini disebabkan pelarut methanol lebih banyak menarik senyawa fenolik daripada pelarut lain. Mekanisme senyawa fenolik sebagai antioksidan adalah merubah radikal bebas menjadi senyawa stabil dengan mendonorkan atom hidrogennya (Tapas *et al.* 2008).

Tumbuhan dalam family yang sama mengandung senyawa dengan kerangka struktur kimia sama sehingga berpotensi memiliki aktivitas biologi yang sama (Tringali 2001). Sehingga Dosis yang diuji berdasarkan penelitian Sujith *et al.* (2012) yang menggunakan tanaman *Anacyclus pyrethrum* sebagai peningkatan

daya ingat.yaitu 100; 200; 400 mg/kg BB tikus. Tanaman ini termasuk kedalam famili yang sama dengan beluntas yaitu Asteraceae (Sujith *et al* 2012).

Metode yang digunakan untuk untuk menilai kemampuan suatu hippocampus yang berperan sebagai proses pembentukan ingatan dan pembelajaran adalah *radial arm maze*. Tikus diletakkan di tengah titik alat *radial arm maze* menghadap berlawanan dengan peneliti. Tikus akan memasuki ruangan atau lengan yang belum di masuki dengan cara mengingat ruangan yang telah di masuki sebelumnya (Vogel 2002).

Parameter yang digunakan untuk menilai kinerja fungsi memori spasial pada hewan uji berdasarkan angka kesalahan tipe A dan atau kesalahan tipe B. Kesalahan tipe A diperhitungkan jika tikus memasuki kembali lengan *Maze Radial Delapan Lengan* yang telah dilalui. Kesalahan Tipe B diperhitungkan jika tikus memasuki lengan lebih dari separuh panjang lengan tetapi tidak memakan umpan yang disediakan. Parameter lainnya yang dapat diamati yaitu berdasarkan waktu menemukan makanan (Sari *et al.* 2000).

L. Hipotesis

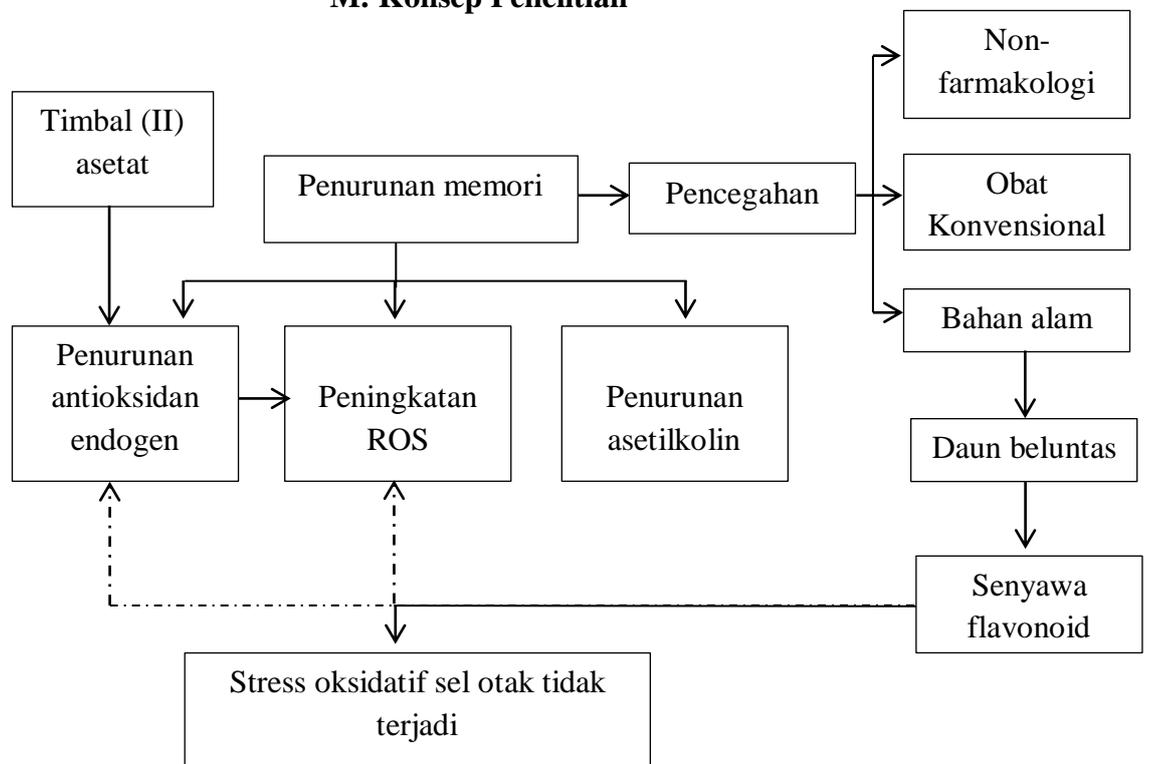
Berdasarkan uraian di atas, maka dapat disusun hipotesis sebagai berikut :

Pertama, dosis 50; 100; 200 mg/kgBB ekstrak daun beluntas dapat menurunkan angka kesalahan pada tikus putih jantan galur wistar yang diinduksi oleh timbal (II) asetat.

Kedua, dosis 50; 100; 200 mg/kgBB ekstrak daun beluntas dapat mempercepat waktu menemukan makanan pada tikus putih jantan galur wistar yang diinduksi oleh timbal (II) asetat.

Ketiga, terdapat dosis efektif ekstrak daun beluntas yang dapat meningkatkan memori spasial tikus putih jantan galur wistar yang diinduksi oleh timbal (II) asetat.

M. Konsep Penelitian



Gambar 3. Skema kerangka pikir

Keterangan

-----> : Menghambat

————> : Memicu