

## BAB II TINJAUAN PUSTAKA

### A. Tanaman Mangga (*Mangifera indica* L)



Gambar 1. Daun mangga (Parvez, 2016)

#### 1. Sistematika Tumbuhan

Tanaman mangga, yang termasuk ke dalam kelompok tanaman tropis, mencapai pertumbuhan optimalnya di daerah dataran rendah atau wilayah dengan suhu tinggi (Shah *et al.*, 2010). Dibawah ini merupakan taksonomi dan klasifikasi tanaman mangga yang dihasilkan oleh ITIS pada tahun 2011 :

- Kingdom : Plantae
- Subkingdom : Plantae
- Super Divisi : Spermatophyta
- Divisi : Magnoliophyta
- Kelas : Magnoliopsida
- Sub Kelas : Rosidae
- Ordo : Sapindales
- Famili : Anarcadiaceae
- Genus : *Mangifera*
- Spesies : *Mangifera indica* L.

#### 2. Morfologi Tumbuhan

Mangga secara ilmiah dikenal sebagai *Mangifera indica* L., dan spesiesnya, *Mangifera indica*, memiliki arti "tanaman buah mangga yang berasal dari India" (Mahdiah dan Husni, 2019). Mangga merupakan tanaman berbuah musiman berbentuk pohon yang asalnya berasal dari India dan kemudian menyebar ke wilayah Asia Tenggara, termasuk Indonesia (Mahdiah dan Husni, 2019).

*Mangifera indica* L. yakni pohon yang menjaga dedaunannya tetap hijau setahun penuh dan dapat mencapai ketinggian 10-45 m. Struktur pohonnya berbentuk kubah, dedaunan yang lebat, dan seringkali memiliki cabang-cabang besar yang berasal dari batang yang

kuat. Daunnya tersusun secara spiral di percabangan, memiliki panjang sekitar 25 cm dan lebar 8 cm. Terkadang, daun muda dapat memiliki warna merah dan lebih tipis, aroma khas keluar saat diremas. Warna Bunga-bunga kecil tanaman ini bervariasi, yaitu putih, merah muda, atau hijau kekuningan, jumlah tumbuhnya sekitar 3000 bunga dipercabangan. Biji buah mangga memiliki ukuran yang bervariasi dan menunjukkan variasi dalam bentuknya. Daging buahnya padat dan berwarna kuning, mengandung satu biji, dan kulitnya berubah menjadi kekuningan ketika buah matang (Shah *et al.*, 2010).

### 3. Manfaat

Mangga mempunyai manfaat sebagai antidiabetes, anti-oksidan, anti-virus, kardiatonik, hipotensi, anti-inflamasi. Berbagai efek seperti resorpsi antitulang, *antibacterialis*, *antifungus*, *anthelminticus*, *antiparasiticus*, *antitumoricus*, *anti-HIV*, *antispasmodicus*, *antipyreticus*, *antidiarrhoeicus*, *antiallergicus*, *immunomodulation*, *hypolipidemicus*, *antimicrobus*, *hepatoprotectivus*, dan *gastroprotectivus* juga telah dipelajari. Bahan kimia penting secara farmakologis dan pengobatan seperti mangiferin, sebagai antioksidan polifenol dan glukosil xanton, memiliki antioksidan kuat, anti peroksidasi lipid, imunomodulasi, kardiatonik, hipotensi, penyembuhan luka, aktivitas antidegeneratif dan antidiabetes (Shah *et al.*, 2010).

### 4. Kandungan Kimia

Kandungan kimia *Mangifera indica* selalu menarik. Kandungan kimia pada tumbuhan berbeda beda, terutama polifenol, flavonoid, triterpenoid. Mangiferin merupakan konstituen bioaktif utama glikosida xanthone, isomangiferin, tanin dan turunan asam galat. Kulit kayunya dilaporkan mengandung asam protokatekin, alanin, mangiferin, katekin, glisin asam gamma aminobutirik, Quinic acid, asam shikimat dan beberapa triterpenoid tetrasiklik cycloart (Shah *et al.*, 2010).

## B. *Ginkgo Biloba*

### 1. Sistematika *ginkgo biloba*

Kedudukan *ginkgo biloba* dalam taksonomi adalah sebagai berikut :

Kingdom : Plantae

Divisi : Ginkgophyta

Kelas : Ginkgoopsida

Ordo : Ginkgoales

Familia : Ginkgoaceae  
Genus : *Ginkgo*  
Spesies : *Ginkgo biloba* L. (ABC 2000).

## 2. Kandungan kimia

*Ginkgo biloba* mengandung senyawa flavonoid mayor (quercetin-3- $\beta$ -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 peningkatan daya ingat

*Ginkgo biloba* yang dikenal sebagai *cognitive enhancer*, dimanfaatkan dalam pengobatan tradisional pada waktu yang lama. Manfaatnya dalam jangka panjang maupun pendek adalah meningkatkan serta memperbaiki fungsi memori pada manusia (Chen *et al.*, 2016). Ekstrak *Ginkgo biloba* dalam meningkatkan fungsi memori otak bekerja mencegah apoptosis sel syaraf otak dengan cara menghambat akumulasi ROS 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 (quercetin).

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 merujuk pada bahan alam yang memiliki fungsi sebagai obat tanpa mengalami proses pengolahan tertentu, kecuali jika dinyatakan sebaliknya, dan umumnya berbentuk bahan yang telah dikeringkan. Simplisia dapat diklasifikasikan ke dalam tiga kategori utama, yaitu simplisia nabati (berkaitan dengan tanaman), simplisia hewani (melibatkan hewan atau zat yang dihasilkan oleh hewan), dan simplisia pelikan (mengandung mineral). Simplisia nabati mencakup tanaman secara keseluruhan, bagian-bagian tanaman, atau eksudat tanaman. Simplisia hewani melibatkan hewan secara keseluruhan atau zat-zat yang dihasilkan oleh hewan tanpa pengolahan menjadi bahan kimia murni. Sementara itu, simplisia pelikan atau mineral adalah

bahan yang berupa pelikan atau mineral yang belum mengalami pengolahan atau hanya mengalami pengolahan sederhana dan belum menjadi bahan kimia murni (Farmakope Herbal Indonesia, 2017).

Serbuk simplisia merujuk pada bentuk serbuk yang berasal dari simplisia nabati atau tanaman herbal, dengan ukuran partikel yang ditentukan untuk mencapai tingkat kehalusan yang diinginkan. Dalam kondisi ideal, serbuk simplisia seharusnya tidak mengandung bahan pengotor atau substansi asing yang tidak merupakan bagian alami dari tumbuhan yang digunakan. Beberapa contoh bahan pengotor tersebut mencakup serangga, sisa hama, dan tanah (Farmakope Herbal Indonesia, 2017).

## **2. Pengumpulan simplisia**

Simplisia merupakan bagian dari tanaman yang diambil untuk keperluan obat. Hal ini disebabkan oleh fakta bahwa zat berkhasiat tidak selalu terdapat secara merata di seluruh bagian tanaman. Terkadang, ada bagian tanaman yang bersifat toksik atau tidak diinginkan. Sebagai contoh, apabila yang dikumpulkan adalah daun, sebaiknya tidak dicampur dengan bagian lain. Pengumpulan simplisia juga perlu memperhatikan kondisi tertentu (Dalimartha, 2008).

## **3. Pencucian dan pengeringan simplisia**

Pembersihan simplisia bertujuan untuk menghapus kotoran seperti tanah, debu, dan substansi lain yang melekat pada tanaman obat. Tindakan ini dilakukan untuk mengeliminasi mikroba atau materi yang berpotensi merusak dan mengubah komposisi zat dalam tanaman. Pembersihan dilakukan dengan menggunakan aliran air bersih yang tidak mengandung mikroba atau logam, dan dianjurkan menggunakan air tanah yang bersih. Sementara itu, proses pengeringan simplisia bertujuan untuk mengurangi tingkat kelembaban sehingga simplisia tidak mudah mengalami kerusakan, terinfeksi jamur, atau mengalami perubahan dalam kandungan bahan aktif saat disimpan. Pengeringan dapat dilakukan secara alami dengan menjemur simplisia di bawah sinar matahari langsung. Simplisia diletakkan dengan rata setipis mungkin, seringkali dibalik agar proses pengeringan merata. (Dalimartha, 2008). Pengeringan umumnya dilakukan dengan penjemuran di bawah sinar matahari, diangin-angin, atau menggunakan oven, kecuali dinyatakan lain suhu pengeringan dengan oven tidak lebih dari 60 ° C dan hasil yang diinginkan dari proses ini adalah simplisia dengan kadar air kurang dari 10% (Farmakope Herbal

Indonesia, 2017)

#### **4. Pemilihan simplisia**

Penyortiran simplisia dilakukan untuk memisahkan bahan tersebut dari materi asing yang mungkin membahayakan, baik dalam jumlah kecil maupun besar, yang umumnya dapat menimbulkan kerugian. Selain itu, simplisia ini tidak boleh memiliki aroma dan warna yang tidak sesuai, tidak boleh berlendir dan berjamur, atau tanda-tanda kontaminasi lainnya. Sangat penting juga bahwa simplisia tidak mengandung zat lain yang bersifat beracun atau berbahaya. Proses seleksi ini memiliki peran krusial dalam memastikan kualitas dan keamanan simplisia yang digunakan dalam pengobatan (Utami dan Dewi, 2019).

### **D. Penyarian**

#### **1. Pengertian ekstraksi**

Ekstrak adalah sediaan kering, kental, atau cair dibuat dengan menyari simplisia nabati atau hewani menurut cara yang sesuai, diluar pengaruh cahaya matahari langsung (Tiwari *et al.*, 2011). Ekstraksi adalah suatu cara untuk menarik satu atau lebih zat dari bahan asal dengan menggunakan cairan penarik atau pelarut yang sesuai. Ekstraksi dilakukan bertujuan untuk mendapatkan atau memisahkan sebanyak mungkin zat-zat yang dapat digunakan untuk pengobatan dari zat-zat yang tidak berfaedah, sehingga lebih mudah untuk dipergunakan dan tujuan pengobatan pun lebih terjamin. Simplisia yang digunakan biasanya dikeringkan terlebih dahulu namun terkadang simplisia segar pun juga digunakan (Syamsuni, 2006).

#### **2. Metode maserasi**

Metode maserasi adalah teknik untuk mengekstrak sari dari simplisia menggunakan pelarut dengan beberapa pengadukan atau pengocokan pada suhu kamar (Direktorat Jenderal Pengawasan Obat dan Makanan, 2000). Kelebihan dari pendekatan ekstraksi maserasi adalah kesederhanaan pengerjaan dan peralatan, namun, kekurangannya terletak pada waktu yang dibutuhkan, konsumsi pelarut yang cukup besar, dan hasil penyarian yang mungkin tidak optimal. Dalam metode maserasi, baik dengan serbuk halus maupun kasar dari tumbuhan obat yang bersentuhan dengan pelarut, ditempatkan dalam wadah tertutup selama jangka waktu tertentu dengan pengadukan yang teratur. Proses ini berlangsung hingga zat tertentu larut dalam pelarut. Metode ini

seringkali digunakan untuk senyawa yang rentan terhadap panas (Tiwari *et al.*, 2011).

### **3. Pelarut**

Suatu substansi yang dipakai sebagai medium dalam melarutkan substansi lain disebut pelarut. Pemilihan pelarut yang tepat merupakan salah satu penentu keberhasilan proses identifikasi senyawa biologis aktif dalam tanaman (Ncube *et al.*, 2008). FHI mengindikasikan bahwa Metode maserasi umumnya digunakan dalam proses pembuatan ekstrak dari serbuk kering suatu simplisia dengan penggunaan pelarut yang sesuai. Salah satu pelarut yang umum digunakan adalah etanol 70% (Ncube *et al.*, 2008). Farmakope Herbal Indonesia juga menyebutkan bahwa pembuatan ekstrak dari serbuk kering simplisia dengan metode maserasi dan penting untuk diketahui bahwa aspek keberhasilan metode maserasi juga terletak pada pemilihan pelarut yang tepat, seperti penggunaan etanol 70%. Metabolit sekunder yang terdapat pada simplisia dapat diekstrak dengan penggunaan pelarut yang tepat (Depkes RI, 2008). Pemilihan pelarut memiliki peranan penting karena dapat mempengaruhi hasil ekstraksi. Penggunaan etanol 70% memiliki kelebihan karena metabolit sekunder yang terdapat pada simplisia sebagian dapat diekstraksi. Etanol memiliki sifat untuk memfasilitasi penetrasi yang dilakukan membran sel agar bahan intraseluler dapat terekstrak dari tanaman. Walaupun sifat polaritas methanol lebih tinggi jika dibandingkan dengan etanol, namun dikarenakan sifat toksiknya, metanol kurang ideal untuk dipakai (Tiwari *et al.*, 2011). Etanol 70% dipilih dalam penelitian kali ini. Pemilihan konsentrasi etanol didasarkan pada kemampuannya untuk mendeteksi senyawa flavonoid dengan konsentrasi yang lebih tinggi karena etanol 70% lebih polar daripada etanol murni (Tiwari *et al.*, 2011).

## **E. Memori**

### **1. Pengertian memori**

Memori adalah suatu proses di mana informasi diproses, disimpan, dan diakses kembali setelah proses belajar. Seiring bertambahnya usia, otak mengalami penurunan fungsi yang dapat menyebabkan gangguan pada kemampuan ingatan dan berkontribusi pada hilangnya memori. Penurunan ingatan ini dapat mengarah pada kondisi seperti demensia, yang dalam kehidupan sehari-hari sering

disebut pikun. Beberapa faktor yang bisa menjadi pemicu melibatkan kondisi stres atau kelelahan otak, serta keberadaan radikal bebas yang dapat menyebabkan penurunan fungsi ingat (Yuliana *et al.*, 2009).

## **2. Sistem memori**

**2.1 Memori sensori.** Proses perekaman informasi melibatkan salah satu atau gabungan dari panca indera. Jika informasi yang diterima tidak diberikan perhatian, maka besar kemungkinan akan cepat terlupakan. Namun, apabila informasi tersebut diberikan perhatian, maka akan dipindahkan ke dalam sistem ingatan jangka pendek. Sistem ingatan jangka pendek memiliki kapasitas penyimpanan sekitar 30 detik dan hanya mampu menyimpan sekitar 7 unit informasi. Setelah berada di dalam sistem ingatan jangka pendek, informasi dapat mengalami dua kemungkinan: di-transfer ke dalam sistem ingatan jangka panjang melalui proses pengulangan untuk penyimpanan jangka panjang, atau informasi tersebut dapat terhapus atau terlupakan, mungkin karena digantikan oleh informasi baru (displacement) (Bhinnety, 2008).

**2.2 Memori jangka pendek.** Kapasitas memori jangka pendek sangat terbatas, namun perannya sangat penting dalam proses memori. Ini merupakan tempat di mana stimulus dari lingkungan sekitar kita diproses. Kapasitas penyimpanan informasi yang terbatas ini sesuai dengan keterbatasan kapasitas pemrosesan. Memori jangka pendek bertindak sebagai penyimpanan sementara yang mampu menampung jumlah informasi yang sangat terbatas. Fungsinya juga melibatkan transformasi dan pemanfaatan informasi tersebut untuk menghasilkan respons terhadap suatu stimulus (Bhinnety, 2008).

**2.3 Memori jangka panjang.** Kemampuan untuk menyimpan dan menggunakan informasi masa lalu untuk keperluan saat ini adalah fungsi utama dari memori jangka panjang. Sistem memori jangka panjang memungkinkan kita untuk merasa seolah-olah kita hidup dalam dua waktu secara bersamaan, yakni dunia masa lalu dan dunia saat ini, sehingga kita dapat memahami aliran pengalaman yang terus menerus. Keunggulan utama dari memori jangka panjang terletak pada kapasitasnya yang tampaknya tidak terbatas dan durasinya yang seolah-olah tak terhingga (Bhinnety, 2008).

## **3. Pengaruh radikal bebas terhadap penurunan daya ingat**

Radikal bebas menjadi berbahaya karena bersifat reaktif ketika mengambil elektron bebas dari ikatan lainnya. Terbentuknya radikal

bebas baru terjadi karena atom atau molekul kehilangan elektronnya untuk berpasangan dengan radikal bebas sebelumnya. Dikarenakan sifatnya yang reaktif dan pergerakannya yang tidak teratur, keberadaannya di dalam tubuh makhluk hidup dapat menyebabkan kerusakan pada berbagai sel, seperti kerusakan pada membran sel, protein, DNA, dan lipid. Kerusakan ini dapat mengakibatkan penyakit regeneratif seperti kanker, penuaan dini, katarak, dan bahkan dapat menurunkan fungsi kognitif seperti kemampuan belajar dan mengingat (Atun, 2014).

## F. Demensia

### 1. Pengertian demensia

Demensia merupakan suatu kondisi neurodegeneratif yang timbul akibat kelainan kronis dan progresif dalam sistem saraf. Kondisi ini dicirikan oleh gangguan dalam berbagai fungsi kognitif, termasuk *study capacity, language, calculation, and decision making*. Meskipun demensia mempengaruhi beragam aspek fungsi kognitif, kesadaran tetap terjaga. Gangguan fungsi kognitif yang terjadi pada demensia seringkali menyertai perburukan dalam kontrol emosi, perilaku, dan motivasi (Wahyuni dan Nisa, 2016).

Pada banyak jenis demensia, sejumlah sel saraf dalam otak kehilangan kemampuan fungsionalnya, kehilangan koneksi dengan sel-sel lainnya, dan mengalami kematian. Beberapa jenis penyakit demensia meliputi penyakit demensia Alzheimer, demensia vaskular, demensia frontotemporal, dan penyakit Lewy body. Dalam konteks ini, penyakit demensia Alzheimer menyumbang dua pertiga dari keseluruhan kasus demensia yang terjadi (Wahyuni dan Nisa, 2016).

ICD-10 mengartikan demensia sebagai suatu sindrom yang timbul akibat kelainan otak yang terjadi secara alami dan umumnya bersifat kronis. Sindrom ini ditandai oleh gangguan dalam kemampuan berpikir, daya ingat, kemampuan belajar, pemahaman, pengambilan keputusan, bahasa orientasi, dan penjumlahan. Beberapa faktor yang berperan dalam munculnya demensia mencakup aspek usia, tingkat pendidikan, status gizi, genetik, pola makan, asupan zat gizi makro dan mikro, serta keberadaan penyakit degeneratif lainnya (Purnakarya, 2009).



## 2. Gejala demensia

Gejala demensia dapat dibagi diklasifikasikan menjadi dua, yaitu gangguan kognitif dan gangguan non-kognitif. Gangguan kognitif mencakup permasalahan pada kemampuan memori, terutama dalam belajar hal-hal baru. Pada tahap lanjut demensia, bahkan memori jangka panjang pun dapat terpengaruh. Keluhan non-kognitif melibatkan aspek neuropsikiatrik. Aspek perilaku dapat mencakup berbagai hal, seperti agitasi, perilaku agresif, dan perilaku non-agresif seperti wandering (berjalan tanpa tujuan), disinhibisi, sindrom sundowning (peningkatan gejala di malam hari), dan gejala lainnya. Keluhan umum melibatkan depresi, gangguan tidur, serta gejala psikotik seperti delusi dan halusinasi. Terdapat pula gangguan motorik, seperti kesulitan berjalan, bicara cadel, dan masalah gerakan lainnya, yang mungkin bersamaan dengan keluhan seperti kejang mioklonus (Asyrofi dan Rokhmani, 2019).

## 3. Penyebab demensia

Penyebab demensia hingga saat ini masih belum dapat diidentifikasi secara pasti. Penelitian mengindikasikan bahwa terdapat dua jenis perubahan pada sel otak yang umumnya terjadi pada individu yang mengalami demensia. Perubahan tersebut melibatkan pembentukan plak (gumpalan protein yang umumnya tidak berbahaya dan dikenal sebagai beta-amiloid) serta kusut (serat yang berlipat-lipat, terdiri dari protein abnormal yang disebut protein tau). Kedua perubahan ini memiliki potensi menyebabkan kematian sel otak. Meskipun demikian, penyebab yang pasti dari kondisi ini masih belum terungkap 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 penekanan antioksidan endogen dan pembentukan ROS. 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 dapat terjadi ketika pembuluh darah di otak mengalami kerusakan, entah karena pecah atau adanya penyumbatan yang menghambat pasokan darah ke otak. Individu yang mengalami stroke ringan (dalam skala kecil atau bersifat sementara) mungkin tidak menyadari bahwa pembuluh darah dan sel-sel otak mereka telah

mengalami kerusakan, yang dapat meningkatkan risiko terkena demensia. Beberapa bentuk demensia dapat dipicu oleh kekurangan vitamin B12, terutama pada individu yang mengadopsi pola makan vegetarian dalam jangka waktu yang lama. Meski begitu, demensia semacam itu mungkin dapat diatasi melalui pengobatan khusus (Ikeda, 2013)

#### **4. Diagnosis demensia**

Diagnosis penyakit ini dilakukan dengan cara (PERDOSI 2015 ; Ikeda 2013):

**4.1 Tes darah.** Pemeriksaan darah memiliki peran penting dalam memastikan adanya gangguan lain, seperti hipotiroidisme atau defisiensi vitamin B12, yang bisa menunjukkan gejala serupa dengan demensia.

**4.2 Evaluasi perilaku dan uji kognitif.** Selain itu, evaluasi perilaku dan uji kognitif juga merupakan langkah yang signifikan. Terdapat beberapa tes terstruktur yang dapat dilakukan untuk menilai ingatan dan keterampilan mental, dengan tujuan untuk menentukan apakah ada kehadiran penyakit demensia. Tes ini dapat melibatkan pertanyaan tentang riwayat kesehatan, pemeriksaan fisik, dan serangkaian pertanyaan atau tugas kognitif yang dirancang untuk mengidentifikasi masalah dalam fungsi kognitif. Semua ini membantu dokter untuk membuat diagnosis yang lebih akurat dan merencanakan pengelolaan atau perawatan yang sesuai. Salah satu gangguan kognitif yang terjadi adalah Afasia (gangguan bahasa), Apraksia (penurunan kemampuan motorik), Agnosia (kegagalan analisis), dan gangguan fungsi eksekutif dan abstraksi.

**4.3 Pemindaian MRI (pencitraan resonansi magnetik).** Pemindaian MRI (pencitraan resonansi magnetik) memanfaatkan medan dan gelombang radio magnetik untuk menghasilkan gambaran rinci otak. Fungsinya adalah untuk membantu mengidentifikasi dimensi dan perubahan struktural otak, serta masalah lain seperti gumpalan darah atau tumor di dalamnya.

**4.4 Pemindaian PET (Tomografi Emisi Positron).** Sementara itu, pemindaian PET (Tomografi Emisi Positron) merupakan jenis pencitraan yang mampu mendeteksi kelainan beta-amiloid dalam otak. Proses ini melibatkan penyuntikan sejumlah kecil zat radioaktif (tracer) ke dalam pembuluh darah, yang kemudian dibawa menuju otak untuk mendeteksi beta-amiloid. Pemindaian ini bermanfaat untuk

mengevaluasi tingkat keparahan kondisi kesehatan dan merespons terhadap pengobatan pasien.

### **G. 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) (Widowati *et al.*, 2008; Ernawati, 2010). Efek paparan kronis berupa gangguan daya ingat, dan sulit tidur. Dampak dari toksisitas akut melibatkan gejala seperti gangguan saraf, dan dalam situasi yang lebih serius, dapat mengakibatkan kerusakan pada organ-organ penting salah satunya kerusakan otak (Widowati *et al.*, 2008; Ernawati, 2010).

Kegiatan senyawa timbal (II) asetat dalam organisme berkaitan dengan stres oksidatif melalui generasi reactive oxygen species (ROS) (Aykin-Burns *et al.*, 2003; Ding *et al.*, 2000). Dalam keseimbangan tubuh manusia, produksi ROS umumnya diatur seminimal mungkin oleh sistem pertahanan antioksidan (Sherwood, 2014). Pertahanan antioksidan menurun disebabkan timbal memiliki dampak langsung pada membran sel, di mana paparan berlebihan Pb pada membran sel bisa meningkatkan perubahan integritas pada komponen membran tersebut. (Gurer & Ercal, 2000). Paparan Pb pada membran sel otak menyebabkan perubahan tingkat fosfolipid dalam membran, yang berkorelasi secara positif dengan peningkatan peroksidasi lemak (Ercal *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 spesies oksigen reaktif dan penekanan senyawa antioksidan dalam tubuh (Meng *et al.*, 2016). Pada penelitian Haider *et al.* (2005) timbal (II) asetat pada dosis 100 mg per kilogram berat badan tikus terbukti efektif dalam menekan kadar 5-HT sehingga memicu penurunan kemampuan mengingat (Hader *et al.*, 2005).

### **H. Antioksidan**

Antioksidan memiliki manfaat dalam mencegah kerusakan oksidatif yang disebabkan oleh radikal bebas dan ROS (Reactive Oxygen Species). Mekanisme kerja antioksidan melibatkan

kemampuannya untuk menetralkan reaksi oksidasi dengan mendonorkan satu elektron kepada senyawa radikal, sehingga dapat menghambat kerusakan pada sel. (Winarsi, 2007 ; Ramadhan, 2015).

Senyawa antioksidan dapat ditemukan dalam berbagai jenis pada bagian tanaman, salah satunya terdapat pada daun. Daun mangga arum manis berpotensi sebagai antidiabetes, antiinflamasi, antitumor, antioksidan, antimikroba, dan sebagai peningkat stamina daya tahan tubuh (Shah *et al.*, 2010). Potensi Antioksidan pada serbuk daun mangga mengandung flavonoid, polifenol, tanin, triterpenoid dan kuinon (Nurdianti, 2016).

Senyawa terpenoid memiliki efek neuroprotektif dan mampu merangsang pertumbuhan sel neuron di dalam otak. Di sisi lain, senyawa flavonoid yang terdapat dalam daun mangga juga dianggap sebagai pelindung jaringan otak dari senyawa radikal bebas atau berfungsi sebagai antioksidan. Flavonoid dikenal sebagai antioksidan yang memiliki dampak signifikan dalam mengatur penyimpanan memori di area hipokampus dan korteks limbik melalui interaksi penghambatan sinyal atau sensitivitas pada sistem saraf pusat (Pittella *et al.*, 2009; Nihaya, 2015).

*Ginkgo biloba* merupakan tanaman herbal yang memiliki kemampuan untuk meningkatkan sistem saraf pusat, peningkatan memori, konsentrasi, kewaspadaan mental, dan mengurangi kelelahan mental. *Ginkgo biloba* memiliki kapasitas untuk meningkatkan daya ingat, memperbaiki kemampuan memori, dan tingkat konsentrasi. Tanaman ini mengandung sejumlah zat kimia, seperti terpenoid, tanin, flavonoid, polifenol, dan fenol. Ekstrak daun *ginkgo biloba* memiliki kandungan flavonoid sekitar 22–27% dan terpenoid lakton sekitar 5–7%. Senyawa flavonoid dalam *ginkgo biloba* diyakini memiliki kemampuan melindungi kapiler pembuluh darah, berfungsi sebagai antioksidan, zat antiperadangan, dan dapat menangkap radikal bebas. (Chan *et al.*, 2007).

## I. Hewan Percobaan



Gambar 2. Mencit putih galur swiss webster (Krinke,2000)

### 1. Sistematika mencit

Filum	: Chordata
Sub filum	: Veterbrata
Class	: Mamalia
Sub class	: Placentalia
Ordo	: Rodentia
Familia	: Muridae
Genus	: Mus
Spesies	: <i>Mus musculus</i> (Kartika <i>et al.</i> , 2013)

### 2. Karakteristik Mencit

Mencit (*Mus musculus*) memiliki ciri-ciri tubuh kecil, berwarna putih, dan mengikuti siklus estrus yang teratur selama 4-5 hari. Mereka termasuk dalam kelompok mamalia pengerat (*rodensia*) yang memiliki tingkat reproduksi yang tinggi. Mencit memiliki periode kebuntingan yang relatif singkat, melahirkan banyak anak, dan mampu menyesuaikan pertumbuhannya dengan kondisi manusia. Diperlukan lingkungan yang bersih, kering, dan bebas kebisingan untuk merawat mencit. Suhu ideal untuk pemeliharaan mencit sebaiknya berada dalam kisaran 18-19°C, sementara kelembaban udara dijaga antara 30-70% (Suryamti, 2019).

### 3. Cara Pemberian Obat

Pemberian obat kepada hewan percobaan melalui jalur oral (mulut) dapat dilakukan dengan beberapa metode, termasuk mencampurkan zat dalam makanan atau minuman, menggunakan jarum oral, atau memanfaatkan pipa lambung yang terbuat dari karet atau plastik. Jarum khusus untuk administrasi oral memiliki ukuran sekitar 20 dengan panjang kira-kira 5 cm, ujungnya berbentuk bulat dengan lubang yang menyempang. Selama proses pemberian obat, jarum

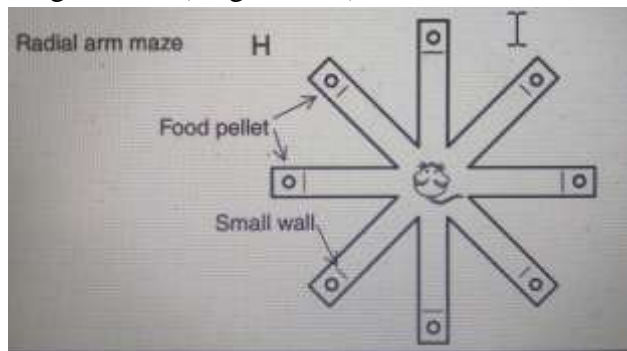
disisipkan dengan hati-hati melalui esofagus ke dalam lambung, memastikan untuk menghindari tembusnya dinding esofagus (Putra, 2019).

## J. Metode Uji Daya Ingat

### 1. *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 yang belum di masuki dengan cara mempelajari ruangan sebelumnya sudah dimasuki (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).



Gambar 3. Labirin (Savage S & D. Ma 2014)

Parameter yang digunakan untuk mengevaluasi kinerja fungsi memori spasial pada hewan uji didasarkan pada jumlah *mistake* tipe A dan/atau tipe B. *Mistake* tipe A terjadi ketika tikus kembali memasuki lengan yang sudah dilewati dalam Maze Radial Delapan Lengan. Kesalahan tipe B terhitung ketika tikus memasuki lengan yang melebihi setengah panjangnya tetapi tidak mengonsumsi umpan yang tersedia. Kesalahan tipe B dapat dihitung dengan rumus:

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

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

## **2. *Morris water maze***

Metode yang digunakan untuk mengevaluasi kemampuan kognitif hewan uji. Pendekatan ini menjadi sangat menantang bagi tikus karena melibatkan proses pemikiran yang kompleks, termasuk dalam hal lokalisasi spasial berdasarkan petunjuk visual secara berurutan. Proses tersebut mencakup serangkaian peristiwa, termasuk pemrosesan, konsolidasi, retensi, dan pengambilan informasi, dengan tujuan mencapai platform yang tersembunyi di dalam air. Dalam tikus, penggunaan navigasi visuospasial diyakini memiliki kontribusi yang setara dengan proses kognitif sehari-hari pada manusia (Alvin & Terry, 2009).

*Morris water maze* adalah suatu perangkat uji yang terdiri dari kolam air berbentuk bulat dengan diameter antara 120 hingga 180 cm, serta kedalaman 60 cm. Air dalam kolam dijaga agar memiliki suhu sesuai dengan suhu ruangan, dan di dalamnya terdapat platform yang tersembunyi di bawah permukaan air. Platform tersebut tersembunyi dengan melibatkan penambahan bahan tertentu, seperti susu atau zat pewarna yang aman, ke dalam air. Di dinding kolam, diposisikan beberapa objek gambar yang memiliki bentuk geometri beragam yang berperan sebagai penanda kuadran kolam. Objek-objek ini dapat digunakan oleh tikus sebagai alat bantu navigasi dalam kolam. Setiap tikus ditempatkan secara individual di dalam kolam, dan catatan dibuat terkait dengan waktu dan jarak yang ditempuh untuk mencapai platform. (Alvin & Terry, 2009).

## **3. *Passive avoidance***

Instrumen yang digunakan dalam penelitian ini adalah perangkat uji menghindar pasif modifikasi dari Jarvik. Alat ini terdiri dari dua bagian, yaitu ruangan kecil dan ruangan besar. Ruang kecil memiliki dimensi  $30 \times 40$  cm, transparan, dan diterangi dengan lampu 25 watt setinggi 50 cm dari permukaan lantai. Lantai ruangan kecil terbuat dari besi yang disusun secara paralel. Ruang besar didesain sebagai kamar gelap dengan ukuran  $50 \times 50 \times 50$  cm, dan lantainya juga terbuat dari besi yang disusun paralel dengan jarak 1 cm antara satu dan yang lainnya, serta dialiri arus listrik sebesar 5 mA. Kedua ruangan ini terkoneksi melalui sebuah pintu kecil berukuran 15 cm tinggi dan 20 cm lebar. (Prasetya dan Yuliani, 2014).

Evaluasi perilaku tikus melibatkan serangkaian pengujian, termasuk uji belajar dan uji retensi. Tikus yang akan diobservasi perilakunya ditempatkan dalam ruangan terang dan diharapkan untuk memasuki ruang gelap secara pasif melalui pintu penghubung. Ketika tikus memasuki kamar gelap, kaki mereka diberikan rangsangan dengan arus listrik lemah melalui lantai. Waktu yang dibutuhkan tikus mulai dari ruangan terang hingga memasuki ruang gelap dicatat sebagai waktu belajar. Setelah itu, tikus mengalami induksi penyakit, dan pada hari ke-10, dilakukan uji retensi dengan metode yang sama seperti uji belajar. Waktu maksimal dalam pengukuran ini ditetapkan pada 600 detik. Parameter utama dalam metode ini adalah lama retensi, yang diukur sebagai selisih antara RT (Retention Time) dan LT (Latency Time). (Prasetya dan Yuliani, 2014).

### **K. Landasan Teori**

Demensia merupakan kumpulan dengan gejala gejala dimana sel-sel saraf di otak mengalami kerusakan sehingga mengalami penurunan fungsi normal sel saraf. Kerusakan tersebut mengakibatkan penurunan fungsi kognitif, termasuk kemampuan daya ingat, kemampuan memproses pembicaraan, pemahaman bahasa, kemampuan menulis, kapasitas perencanaan, pengambilan keputusan, pelaksanaan tugas kompleks, serta kemampuan berorientasi dalam informasi visual (Purnakarya, 2009). Demensia dapat disebabkan karena kerusakan sel-sel syaraf oleh partikel radikal bebas. Radikal bebas dapat menginduksi peroksidasi lipid, oksidasi protein, modifikasi spesies oksigen reaktif (ROS), dan akhirnya mengakibatkan kematian sel-sel syaraf di dalam otak (Varadarajan *et al.*, 2000).

Timbal (II) asetat merupakan salah satu senyawa pemicu radikal bebas didalam tubuh (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 spesies oksigen reaktif dan penekanan senyawa antioksidan dalam tubuh (Meng *et al.*, 2016). Pada penelitian Haider *et al.* (2005) timbal (II) asetat pada dosis dosis 100 mg per kilogram berat badan tikus terbukti efektif dalam menekan 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 berperan sebagai agen neuroprotektif dengan kemampuannya untuk mengurangi gangguan memori melalui pencegahan kerusakan atau kematian sel-sel saraf di daerah hippocampus (Thiyagarajan & Sharma, 2004; Walesiuk *et al.*, 2015).

Daun mangga (*Mangifera indica* L) merupakan salah satu tanaman obat bahan alam penghasil senyawa antioksidan. Penelitian Lestasi *et al.* (2021) memberikan hasil bahwa ekstrak etanol daun mangga kasturi berpotensi antioksidan memiliki nilai IC<sub>50</sub> 83,61 ppm di kategorikan sebagai antioksidan kuat. Studi lain oleh Seran *et al.* (2023) Penelitian menggunakan ekstrak etanol 70% dari simplisia daun mangga menunjukkan nilai IC<sub>50</sub> sebesar 132 ppm, menandakan bahwa ekstrak tersebut memiliki aktivitas antioksidan dalam kategori sedang. Hal ini disebabkan pelarut etanol mampu menarik senyawa metabolit sekunder berupa senyawa fenolik. Mekanisme senyawa fenolik sebagai antioksidan adalah merubah radikal bebas menjadi senyawa stabil dengan mendonorkan atom hydrogenya (Tapas *et al.*, 2008).

Dalam studi sebelumnya, dilakukan penelitian terhadap efek antidiabetes dari ekstrak daun mangga arumanis (*Mangifera indica* L. "arumanis") dengan pemberian dosis 2,1 mg/20g BB mencit, 4,2 mg/20g BB mencit, dan 8,4 mg/20g BB mencit. Hasil penelitian menunjukkan bahwa dosis 8,4 mg/20g BB mencit menghasilkan efek antidiabetes yang lebih signifikan dalam menurunkan kadar glukosa darah dibandingkan dengan dosis 2,1 mg/20g BB mencit dan 4,2 mg/20g BB mencit. Berdasarkan temuan ini, dapat disimpulkan bahwa ekstrak daun mangga arumanis (*Mangifera indica* L. "arumanis") memiliki potensi sebagai pilihan pengobatan alternatif yang efektif untuk mengatasi diabetes (Syah *et al.*, 2015).

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 yang belum di masuki dengan cara menghafal ruangan yang sebelumnya telah di masuki (Vogel, 2002).

Parameter yang digunakan untuk mengevaluasi kinerja fungsi memori spasial pada hewan uji didasarkan pada jumlah *mistake* tipe A

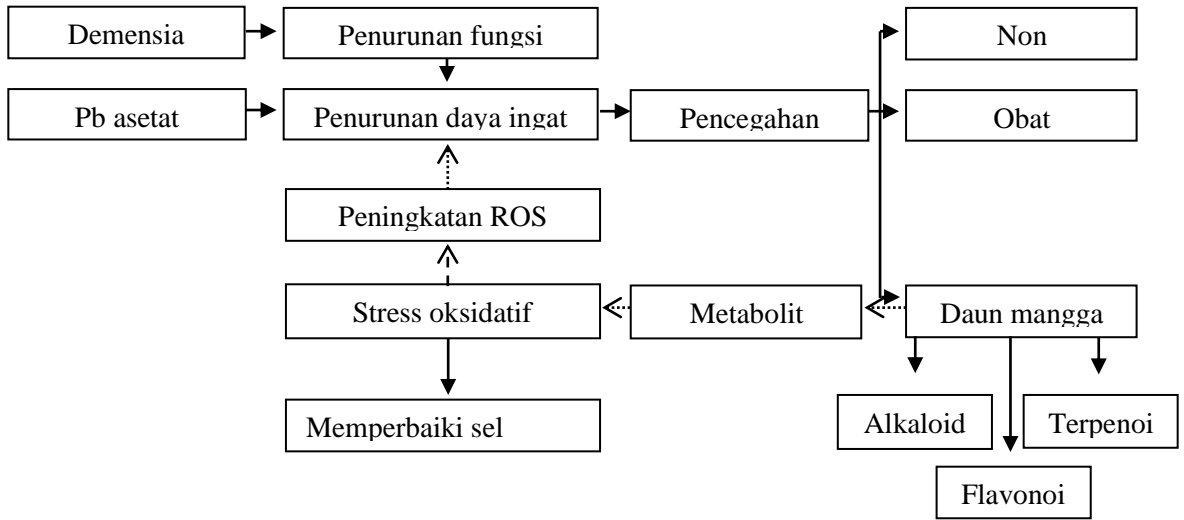
dan tipe B. *Mistake* tipe A dihitung ketika tikus kembali memasuki lengan *Maze Radial* Delapan Lengan yang telah dilewati sebelumnya. *Mistake* tipe B dihitung ketika tikus memasuki lengan lebih dari separuh panjang lengan, tetapi tidak mengonsumsi umpan yang tersedia. Selain itu, parameter lain yang dapat diamati adalah lama waktu hewan uji menemukan makanan (Sari *et al.*, 2000).

#### **L. Hipotesis**

Berdasarkan uraian sebelumnya dapat disusun hipotesis hipotesis sebagai berikut:

1. Ekstrak etanol daun mangga mempunyai aktivitas meningkatkan daya ingat mencit putih.
2. Dosis efektif dari ekstrak etanol daun mangga dapat meningkatkan daya ingat pada mencit putih.

### M. Konsep Penelitian



Gambar 4. Skema kerangka pikir

Keterangan:

.....→ Menghambat

—→ Memicu