

**PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK DAUN KATUK  
(*Sauropus androgyneus*) TERHADAP FUNGSI  
KOGNITIF TIKUS PUTIH WISTAR  
MODEL DEMENSIA ALZHEIMER**

**Skripsi**

**Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat guna memperoleh gelar  
Sarjana Kedokteran (S.Ked)**



**Oleh:**

**Tungki Pratama Umar  
64011281520163**

**FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS SRIWIJAYA**

**2018**

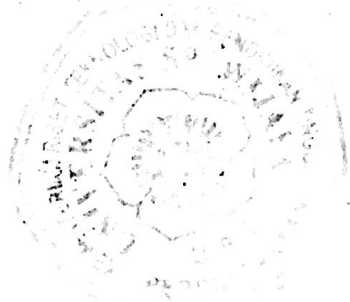
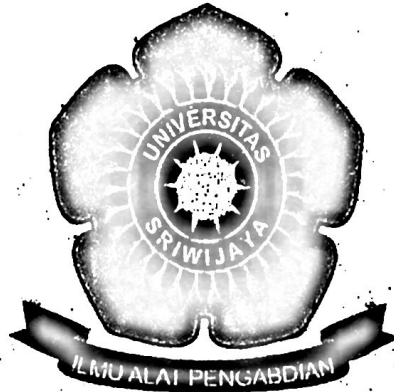
619. 927  
TUN  
P  
2018

107221

**PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK DAUN KATUK  
(*Sauropus androgynus*) TERHADAP FUNGSI  
KOGNITIF TIKUS PUTIH WISTAR  
MODEL DEMENSIA ALZHEIMER**

**Skripsi**

**Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat guna memperoleh gelar  
Sarjana Kedokteran (S.Ked.)**



Oleh:

**Tungki Pratama Umar**  
04011281520163

**FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS SRIWIJAYA  
2018**

**HALAMAN PENGESAHAN**

**PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK DAUN KATUK (*Sauropus androgynus*)  
TERHADAP FUNGSI KOGNITIF TIKUS PUTIH WISTAR  
MODEL DEMENSIA ALZHEIMER**

Oleh:  
**Tungki Pratama Umar**  
04011281520163

**SKRIPSI**

Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat guna memperoleh gelar Sarjana Kedokteran

Palembang, 21 Desember 2018

**Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya**

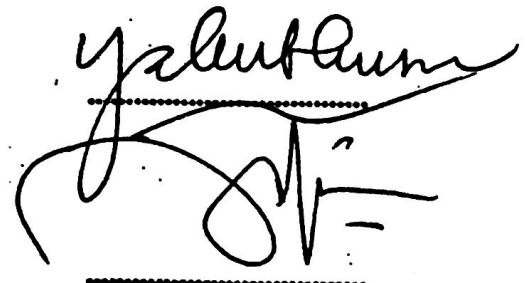
**Pembimbing I**

**dr. Rachmat Hidayat, M.Sc.**  
NIP. 19870521 20122 1002



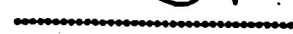
**Pembimbing II**

**dr. Kemas Ya'kub Rahadiyanto, Sp.PK., M.Kes.**  
NIP. 197210121999031005



**Penguji I**

**Dr. dr. Irfannuddin, Sp.KO., M.Pd.Ked.**  
NIP. 197306131999031001



**Penguji II**

**dr. Eny Rahmawati, M.Sc., Sp.PK.(K)**  
NIP. 197002132002122001



**Ketua Program Studi  
Pendidikan Dokter**




**dr. Susilawati, M.Kes.**  
NIP. 197802272010122001

**Mengetahui,  
Wakil Dekan**



**Dr.dr. Radiyah Umi Partan, Sp.PD.-KR, M.Kes.**  
NIP. 197207172008012007



## PERNYATAAN

Saya yang bertanda-tangan di bawah ini dengan ini menyatakan bahwa:

1. Penelitian ini telah dilaksanakan sesuai prosedur yang ditetapkan.
2. Karya tulis saya, skripsi ini adalah asli dan belum pernah diajukan untuk mendapatkan gelar akademik (sarjana, magister dan/atau doktor), baik di Universitas Sriwijaya maupun di perguruan tinggi lainnya.
3. Karya tulis ini murni gagasan, rumusan dan penelitian Saya sendiri, tanpa bantuan pihak lain, kecuali arahan verbal Tim Pembimbing.
4. Dalam karya tulis ini tidak terdapat karya atau pendapat yang telah ditulis atau dipublikasikan orang lain, kecuali secara tertulis dengan dicantumkan sebagai acuan dalam naskah dengan disebutkan nama pengarang dan dicantumkan dalam daftar pustaka.

Pernyataan ini Saya buat dengan sesungguhnya dan apabila di kemudian hari terdapat penyimpangan dan ketidakbenaran dalam pernyataan ini, maka Saya bersedia menerima sanksi akademik atau sanksi lainnya sesuai dengan norma yang berlaku di perguruan tinggi ini.

Palembang, 13 Desember 2018

Yang membuat pernyataan

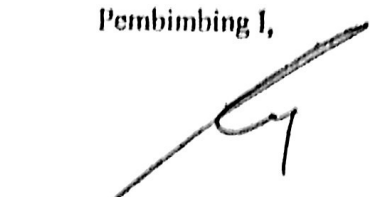


(Tungki Pratama Umar)

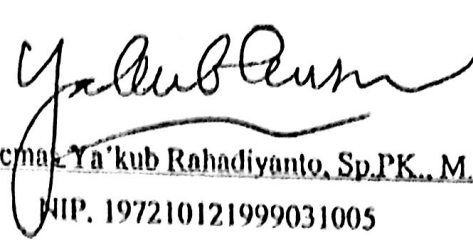
Mengetahui,

Pembimbing I,

Pembimbing II,



dr. Bachmat Hidayat, M.Sc.  
NIP. 19870521 20122 1002



dr. Kemak Ya'kub Rahadiyanto, Sp.PK., M.Kes.  
NIP. 197210121999031005

## ABSTRAK

### PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK DAUN KATUK (*Sauropus androgynus*) TERHADAP FUNGSI KOGNITIF TIKUS PUTIH WISTAR MODEL DEMENSIA ALZHEIMER

(Tungki Pratama Umar, Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya, Desember 2018, 90 halaman)

**Pendahuluan:** Daun katuk (*Sauropus androgynus*) merupakan suatu bahan yang memiliki potensi untuk mencegah proses degeneratif. Ekstrak daun katuk mengandung bahan utama flavonoid. Flavonoid bersifat antioksidan dan anti neuroinflamasi yang dapat mencegah terjadinya demensia Alzheimer. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh pemberian ekstrak daun katuk terhadap fungsi kognitif dan ekspresi  $\beta$ -amiloid pada regio hippocampus otak tikus putih wistar.

**Metode:** Penelitian dilakukan secara eksperimental in vivo, tikus putih wistar jantan (n=30) dibagi menjadi enam kelompok yang masing-masing terdiri atas lima tikus. Kelompok 1: kontrol normal, kelompok 2: kontrol negatif, kelompok 3: kontrol positif, kelompok 4, 5 dan 6: perlakuan dengan ekstrak daun katuk dosis 75 mg/kgBB, 150 mg/kgBB dan 300 mg/kgBB selama 28 hari. Fungsi kognitif dinilai dengan *t-maze test*. Ekspresi  $\beta$ -amiloid di regio *Dentate Gyrus* diuji dengan imunohistokimia.

**Hasil:** Waktu penyelesaian tugas (hari 28), rasio alternasi (hari 28) dan ekspresi  $\beta$ -amiloid pada kelompok 1 (13,39  $\pm$  8,18 detik; 0,60  $\pm$  0,50 unit; 1,13% $\pm$ 0,19%), kelompok 2 (49,33  $\pm$  62,48 detik; 0,20  $\pm$  0,41 unit; 42,11% $\pm$ 4,34%), kelompok 3 (60,90  $\pm$  70,50 detik; -0,23  $\pm$  0,43 unit; 29,72% $\pm$ 3,97%), kelompok 4 (20,34  $\pm$  17,85 detik; 0,60  $\pm$  0,50; 22,95% $\pm$ 1,75%), kelompok 5 (20,77  $\pm$  30,06 detik; 0,73  $\pm$  0,45 unit; 12,03% $\pm$ 3,74%), kelompok 6 (16,73  $\pm$  20,02 detik; 0,67  $\pm$  0,48 unit; 6,50% $\pm$ 1,86%).

**Kesimpulan:** Ekstrak daun katuk (*Sauropus androgynus*) pada dosis 150 mg/kgBB dan 300 mg/kgBB efektif untuk meningkatkan fungsi kognitif dan mencegah pembentukan ekspresi beta-amiloid pada tikus wistar model demensia Alzheimer

**Kata kunci:** Ekstrak daun katuk,  $\beta$ -amiloid, *t-maze test*, flavonoid, kognitif

## ABSTRACT

### THE EFFECT OF *Sauropus androgynus* LEAVES EXTRACT SUPPLEMENTATION ON COGNITIVE FUNCTION IN WISTAR RAT MODEL OF ALZHEIMER'S DEMENTIA

(Tungki Pratama Umar, Faculty of Medicine Sriwijaya University, December 2018, 90 pages)

**Introduction:** *Sauropus androgynus* leaf is the substance which has the potency to prevent degenerative processes. *Sauropus androgynus* leaves have flavonoid as the main component. Flavonoid has antioxidant and anti neuro-inflammatory activity that can be used to prevent Alzheimer's dementia. Research purpose is knowing the effect of *Sauropus androgynus* leaves for the cognitive function and  $\beta$ -amyloid expression in the hippocampal Dentate Gyrus of wistar rats.

**Methods:** Research was done by in vivo experimental study, where male wistar rats (n=30) are distributed to six groups which consisting of five rats. Group 1: Normal control, group 2: negative control, group 3: positive control, group 4, 5 and 6 are give *Sauropus androgynus* leaves extract with the dose of 75 mg/kgBB, 150 mg/kgBB and 300 mg/kgBB, respectively for 28 days. Cognitive function was evaluated by t-maze test, where Dentate Gyrus  $\beta$ -amyloid expression was tested by immunohistochemistry.

**Results:** Time to finish the task (day 28), alternation ratio (day 28) and  $\beta$ -amiloid expression are: group 1 (13,39  $\pm$  8,18 second; 0,60  $\pm$  0,50 unit; 1,13% $\pm$ 0,19%), group 2 (49,33  $\pm$  62,48 second; 0,20  $\pm$  0,41 unit; 42,11% $\pm$ 4,34%), group 3 (60,90  $\pm$  70,50 second; -0,23  $\pm$  0,43 unit; 29,72% $\pm$ 3,97%), group 4 (20,34  $\pm$  17,85 second; 0,60  $\pm$  0,50; 22,95% $\pm$ 1,75%), group 5 (20,77  $\pm$  30,06 second; 0,73  $\pm$  0,45 unit; 12,03% $\pm$ 3,74%), group 6 (16,73  $\pm$  20,02 second; 0,67  $\pm$  0,48 unit; 6,50% $\pm$ 1,86%).

**Conclusion:** *Sauropus androgynus* leaves extract at the dose of 150 mg/kgBB and 300 mg/kgBB can increase cognitive function and preventing hippocampal dentate gyrus  $\beta$ -amyloid formation in Wistar rat model of Alzheimer's dementia

**Keywords:** *Sauropus androgynus* leaf extract,  $\beta$ -amyloid, t-maze test, flavonoid, cognitive.

## KATA PENGANTAR

Puji syukur penulis haturkan kehadiran Tuhan Yang Maha Esa karena atas segala berkah, rahmat, dan karunia-Nya lah penulis dapat menyelesaikan skripsi dengan judul “Pengaruh Pemberian Ekstrak Daun Katuk (*Sauropus Androgynus*) Terhadap Fungsi Kognitif Tikus Putih Wistar Model Demensia Alzheimer” tepat pada waktunya. Penulis menyadari dimana selama dalam proses penulisan skripsi ini terdapat banyak pihak yang berperan dalam memberikan dukungan dan bantuan.

Penulis menyampaikan ucapan terima kasih kepada kedua orang tua, Rusdi Umar, Eng dan Julia Nita yang telah memberikan dukungan dan doa yang tiada hentinya. Ucapan terima kasih juga penulis sampaikan kepada dr. Rachmat Hidayat, M.Sc dan dr. Kemas Ya'kub Rahadiyanto, Sp.PK., M.Kes. atas bimbingannya selama proses pengerjaan skripsi sehingga dapat berjalan dengan baik dan lancar. Terima kasih juga penulis haturkan kepada Dr. dr. Irfannuddin, Sp.KO., M.Pd.Ked. dan dr. Eny Rahmawati, M.Sc., Sp.PK(K) sebagai penguji sidang skripsi atas kritik dan saran yang membangun. Ucapan terima kasih juga saya sampaikan kepada bapak Patar Sianturi sebagai pengurus *animal house* yang telah menyisihkan banyak waktunya untuk membantu penulis dalam pengerjaan penelitian skripsi ini. Penulis juga menyampaikan ucapan terima kasih kepada laboran Laboratorium Bioteknologi FK Unsri, Ibu Maisha Pusrita dan Laila Wardhani atas bantuannya selama proses penyiapan bahan uji. Tidak lupa saya sampaikan ucapan terima kasih pada rekan-rekan Program Kreativitas Mahasiswa (PKM) pendanaan 2018 atas nama Raden Ayu Adelia Safitri dan Arindi Maretzka yang telah membantu pengambilan data dan proses penelitian. Akhirnya, ucapan terima kasih juga penulis sampaikan pada teman-teman angkatan 2015, khususnya PSPD Alpha 2015 atas dukungannya.

Akhir kata, semoga skripsi ini dapat bermanfaat umumnya untuk orang banyak dan demi pengembangan ilmu pengetahuan. Penulis menyadari bahwa skripsi ini masih memiliki banyak kekurangan, untuk itulah dengan segala kerendahan hati, penulis mengharapkan kritik dan saran yang membangun bagi perbaikan untuk penulisan karya lainnya.

Palembang, 21 Desember 2018

Tungki Pratama Umar

## DAFTAR SINGKATAN

A $\beta$	: <i>Amyloid Beta</i>
AICD	: <i>Amyloid Precursor Protein Intracellular Protein</i>
AlCl <sub>3</sub>	: Aluminium Klorida
APOE	: <i>Apolipoprotein E</i>
APP	: <i>Amyloid Precursor Protein</i>
BDNF	: <i>Brain-Derived Neurotrophic Factor</i>
CD	: <i>Cluster of Differentiation</i>
COX	: <i>Cyclooxygenase</i>
DAMP	: <i>Damage-associated Molecular Pattern</i>
DG	: <i>Dentate Gyrus</i>
EDK	: Ekstrak Daun Katuk
GBD	: <i>Global Burden of Disease</i>
GM-CSF	: <i>Granulocyte Macrophage-Colony Stimulating Factor</i>
IGF-1	: <i>Insulin-Like Growth Factor 1</i>
IFN	: <i>Interferon</i>
IL	: <i>Interleukin</i>
JAK	: Janus Kinase
Kg/BB	: kilogram per berat badan
LCS	: <i>Liquor Cerebrospinalis</i>
LTP	: <i>Long Term Potentiation</i>
m	: meter
$\mu$ g	: mikrogram
mg	: miligram
mm	: milimeter
M-CSF	: <i>Granulocyte Macrophage-Colony Stimulating Factor</i>
MIP	: <i>Macrophage Inflammatory Peptide</i>
Na-CMC	: <i>Sodium-Carboxy Methyl Cellulose</i>
NFT	: <i>Neurofibrillary Tangles</i>
NGF	: <i>Nerve Growth Factor</i>



NiReg	: <i>Neuroimmune regulatory proteins</i>
NO	: <i>Nitric Oxide</i>
NF $\kappa$ $\beta$	: <i>Nuclear Factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells</i>
PAMP	: <i>Pathogen-associated Molecular Pattern</i>
PRR	: <i>Pattern Recognition Receptor</i>
PS	: <i>Presenilin</i>
RNS	: <i>Reactive Nitrogen Species</i>
ROS	: <i>Reactive Oxygen Species</i>
SR	: <i>Scavenger Receptor</i>
TGF- $\beta$	: <i>Transforming-Growth Factor-<math>\beta</math></i>
TLR	: <i>Toll-like Receptor</i>
TNF- $\alpha$	: <i>Tumor Necrosis Factor-<math>\alpha</math></i>
w/v	: <i>Berat/volume</i>

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	i
HALAMAN PENGESAHAN.....	ii
HALAMAN PERNYATAAN.....	iii
ABSTRAK.....	iv
ABSTRACT.....	v
KATA PENGANTAR.....	vi
DAFTAR SINGKATAN.....	vii
DAFTAR ISI.....	ix
DAFTAR TABEL.....	xii
DAFTAR GAMBAR.....	xiii
DAFTAR LAMPIRAN.....	xiv
BAB I. PENDAHULUAN.....	1
1.1. Latar Belakang.....	1
1.2. Rumusan Masalah.....	3
1.3. Tujuan Penelitian.....	3
1.3.1. Tujuan umum.....	3
1.3.2. Tujuan khusus.....	3
1.4. Hipotesis.....	3
1.5. Manfaat Penelitian.....	4
1.5.1. Manfaat Teoritis.....	4
1.5.2. Manfaat Praktis.....	4
BAB II. TINJAUAN PUSTAKA.....	5
2.1. Daun katuk ( <i>Sauropus androgynus</i> ).....	5
2.1.1. Klasifikasi taksonomi tanaman katuk.....	5
2.1.2. Morfologi tanaman.....	5
2.1.3. Penyebaran dan habitat.....	6
2.1.4. Kandungan daun katuk.....	7
2.1.5. Kegunaan daun katuk.....	9
2.1.6. Riset terkait daun katuk ( <i>Sauropus androgynus</i> ).....	10
2.2. Demensia Alzheimer.....	11
2.2.1. Pengertian dan Patogenesis.....	11
2.2.2. Penegakan Diagnosis.....	17
2.2.3. Klasifikasi ( <i>staging</i> ) demensia Alzheimer.....	18
2.2.4. Penatalaksanaan Demensia Alzheimer.....	21
2.2.5. Riset Terkait Bahan Herbal dan Alzheimer.....	22
2.3. Fungsi Kognitif.....	22
2.4. Ekstraksi.....	24
2.5. Tikus laboratorium.....	25

2.4.1. Taksonomi tikus laboratorium .....	25
2.4.2. Anatomi .....	26
2.4.3. Tikus model demensia Alzheimer .....	28
2.6. Kerangka Teori.....	30
2.7. Kerangka Konsep .....	31
BAB III. METODE PENELITIAN.....	32
3.1. Jenis Penelitian.....	32
3.2. Waktu dan Tempat Penelitian .....	32
3.3. Populasi dan Sampel Penelitian .....	32
3.3.1. Objek Penelitian.....	32
3.3.2. Kriteria Inklusi dan Eksklusi .....	33
3.4. Variabel Penelitian .....	33
3.4.1. Variabel Terikat .....	33
3.4.2. Variabel Bebas.....	34
3.4.3. Variabel Universal.....	34
3.5. Definisi Operasional.....	34
3.6. Cara Kerja/Cara Pengumpulan Data .....	34
3.6.1. Alat dan Bahan.....	34
3.6.2. Hewan Percobaan .....	35
3.6.3. Induksi Tikus .....	35
3.6.4. Pengujian Fungsi Kognitif.....	36
3.6.5. Pengujian Imunohistokimia Hippocampus Tikus.....	36
3.6.6. Pembuatan simplisia daun katuk.....	41
3.6.7. Pembuatan ekstrak daun katuk .....	41
3.6.8. Perhitungan dosis.....	42
3.6.9. Uji fitokimia.....	43
3.6.10. Pengumpulan data.....	44
3.7. Cara Pengolahan dan Analisis Data .....	45
3.8. Kerangka Operasional .....	47
3.9. Personalia Penelitian .....	47
BAB IV. HASIL DAN PEMBAHASAN.....	48
4.1. Hasil Penelitian .....	48
4.1.1. Rendemen Bahan Uji.....	48
4.1.2. Uji Fitokimia.....	48
4.1.3. Karakteristik Sampel Penelitian.....	49
4.1.3.1. Uji Normalitas dan Homogenitas Data.....	49
4.1.4. Efektivitas Pemberian Ekstrak Daun Katuk pada Tikus Model Demensia Alzheimer.....	51
4.1.5. Uji Normalitas Setelah Perlakuan.....	53

4.1.6. Efektivitas Ekstrak Daun Katuk terhadap Waktu Penyelesaian Tugas.....	55
4.1.7. Efektivitas Ekstrak Daun Katuk terhadap Rasio Alternasi .....	55
4.1.8. Efektivitas Ekstrak Daun Katuk terhadap Ekspresi $\beta$ -amiloid .	56
4.1.9. Uji Kesesuaian Dosis Kelompok Ekstrak Daun Katuk .....	58
4.1.8.1. Uji Kesesuaian Dosis Kelompok Ekstrak Daun Katuk terhadap Waktu Penyelesaian Tugas .....	58
4.1.8.2. Uji Kesesuaian Dosis Kelompok Ekstrak Daun Katuk terhadap Waktu Penyelesaian Tugas .....	59
4.1.8.3. Uji Kesesuaian Dosis Kelompok Ekstrak Daun Katuk terhadap Ekspresi $\beta$ -amiloid .....	60
4.2. Pembahasan.....	62
BAB V. KESIMPULAN DAN SARAN.....	75
5.1. Kesimpulan.....	75
5.2. Saran.....	75
DAFTAR PUSTAKA .....	77
LAMPIRAN.....	91

## DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
1. Kandungan nutrisi daun katuk .....	7
2. Uji fitokimia ekstrak daun katuk.....	8
3. Kandungan flavonoid daun katuk ( <i>Sauropus androgynus</i> ).....	8
4. Kandungan ekstrak daun katuk ( <i>Sauropus androgynus</i> ) berdasarkan hasil uji GC-MS .....	9
5. Derajat Demensia Alzheimer .....	18
6. Obat-obatan dalam tatalaksana penyakit Alzheimer .....	21
7. Definisi Operasional.....	34
8. Hasil ekstraksi daun katuk ( <i>Sauropus androgynus</i> (L.) Merr.).....	48
9. Hasil uji kualitatif fitokimia ekstrak daun katuk.....	48
10. Uji normalitas waktu penyelesaian tugas dan rasio alternasi sebelum induksi serta ekspresi $\beta$ -amiloid pasca induksi. ....	49
11. Hasil transformasi data sebelum perlakuan.....	50
12. Uji homogenitas waktu sebelum perlakuan ekspresi $\beta$ -amiloid hari ke-28 pasca perlakuan .....	51
13. Rerata waktu penyelesaian tugas pre dan post induksi (detik) .....	51
14. Rerata rasio alternasi pre dan post induksi.....	52
15. Uji normalitas selisih waktu dan rasio alternasi <i>pre-post</i> induksi (hasil transformasi) .....	52
16. Efektivitas pemberian $AlCl_3$ terhadap waktu penyelesaian tugas dan rasio alternasi tikus (data hasil transformasi).....	53
17. Uji Normalitas <i>Post</i> -induksi.....	54
18. Uji Normalitas Hasil Transformasi Data.....	54
19. Perbandingan Efektivitas Ekstrak Daun Katuk terhadap Perubahan Waktu Penyelesaian Tugas dan Rasio Alternasi serta Data Ekspresi $\beta$ -amiloid.....	57
20. Uji kesesuaian dosis terhadap waktu <i>t-maze</i> hari ke-28.....	59
21. Uji kesesuaian dosis terhadap alternasi <i>t-maze</i> hari ke-28.....	60
22. Uji kesesuaian dosis terhadap ekspresi $\beta$ -amiloid hari ke-28 .....	61

## DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
1. Tanaman katuk ( <i>Sauropus androgynus</i> ) .....	6
2. Kerusakan otak pada penderita Alzheimer .....	11
3. Hipotesis kaskade <i>Amyloid</i> .....	13
4. Hiperfosforilasi Tau dan Pembentukan Neurofibrillary Tangles.....	14
5. Neuroinflamasi dan Penyakit Alzheimer .....	17
6. Tikus putih galur Wistar.....	26
7. Potongan sagital otak tikus.....	27
8. Hippocampus otak tikus.....	28
9. Jenis-jenis hewan model demensia Alzheimer .....	28
10. Efek Aluminium pada patogenesis penyakit Alzheimer .....	29
11. Aparatus <i>t-maze</i> .....	36
12. Kerangka Operasional.....	47
13. Hasil uji fitokimia ekstrak daun katuk. ....	48
14. Mikrograf ekspresi $\beta$ -amiloid pada Dentate gyrus hippocampus otak tikus.....	58
15. Mekanisme kerja yang mendasari efek flavonoid terhadap fungsi memori dan belajar.....	63

## DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. <i>Draft</i> Artikel Ilmiah.....	91
Lampiran 2. Dokumen Surat-Menyurat Penelitian .....	99
Lampiran 3. Data Hasil Penelitian .....	105
2.1. Hasil pengukuran waktu penyelesaian tugas (dalam sekon) ..	105
2.2. Hasil pengukuran rasio alternasi.....	109
2.3. Hasil pengukuran ekspresi $\beta$ -amiloid .....	113
Lampiran 4. Dokumentasi Penelitian .....	114
Lampiran 5. Analisis Data SPSS.....	115

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1. Latar Belakang

Kelainan neurologis adalah penyebab disabilitas tertinggi di dunia, dengan menyumbang lebih dari 26% kasus gangguan aktivitas (GBD 2015 Neurological Disorders Collaborator Group, 2017). Salah satu penyakit yang menjadi penyebab disabilitas tertinggi dalam kategori tersebut adalah Penyakit Alzheimer dan demensia lainnya yang mengenai sekitar 46 juta penderita di seluruh dunia (Alzheimer's Disease International, 2016). Di Indonesia, prevalensi penyakit ini mencapai sekitar 1.033.000 jiwa pada tahun 2015 dengan prediksi peningkatan lebih dari dua kali lipat pada tahun 2030 (Alzheimer's Disease International, 2016).

Penyakit Alzheimer cenderung mengalami peningkatan prevalensi dan insidensi di seluruh dunia yang dikaitkan dengan peningkatan angka harapan hidup dan layanan kesehatan, termasuk di Indonesia yang angka harapan hidupnya mencapai 71,06 tahun (Perhimpunan Dokter Spesialis Saraf Indonesia, 2015; Badan Pusat Statistik, 2018). Selain itu, telah terjadi pergeseran paradigma demensia Alzheimer yang awalnya dikaitkan sebagai penyakit "orang tua" saat ini mulai menyasar kelompok usia produktif, yaitu sekitar 30 tahun dan menjadi penyakit Alzheimer berat pada usia 50-an tahun (Duthey, 2013). Di sisi lain, penyakit ini menimbulkan kerugian yang sangat besar bila dikaitkan dengan biaya perawatan yang mencapai 818 milyar US\$ di seluruh dunia maupun aspek produktivitas tenaga kerja yang beralih menjadi tenaga sosial (total tenaga sebesar 16 juta orang dan total waktu 18 milyar jam, hanya di Amerika Serikat) (Alzheimer's Disease International, 2016; Alzheimer's Association, 2018a).

Demensia Alzheimer merupakan bentuk kelainan yang progresif pada otak, biasanya terjadi sporadis dengan etiologi idiopatik serta dipengaruhi faktor genetik pada beberapa kasus (Alzheimer familial). Penyakit ini dikaitkan dengan gangguan pada proses metabolisme, deposisi atau pembersihan dua jenis protein, yaitu A $\beta$  (*Amyloid Beta*) dan Tau ( $\tau$ ) (Aminoff, dkk., 2015). Perjalanan



penyakitnya juga dikaitkan dengan proses neuroinflamasi yang melibatkan faktor eksogen, endogen maupun stres oksidatif (Morales, dkk., 2014). Tanda utama penyakit Alzheimer adalah gangguan fungsi kognitif, terutama memori yang kemudian berkembang menjadi gangguan bahasa dan defisit visuospasial. Pada sekitar 20% kasus juga terjadi gangguan yang tidak terkait memori, seperti kesulitan berbicara, gangguan fungsi organisasi (fungsi eksekutif) maupun kesulitan navigasi (Seeley dan Miller, 2013).

Penyakit Alzheimer terus menjadi perhatian dalam pengembangan penelitian karena hingga saat ini terapinya hanya terbatas mengobati gejala (simptomatik), sementara pengobatan untuk penyebab maupun *drug modifying treatment* belum tersedia hingga saat ini (Cummings dkk., 2016). Hal tersebut berbanding lurus dengan masalah yang dihadapi peneliti, yaitu rendahnya angka keberhasilan percobaan yang angkanya hanya 0,4% (hanya satu dari 244 percobaan yang berhasil). Angka tersebut sangat miris karena penyakit kanker pun memiliki tingkat keberhasilan lebih tinggi, yaitu 19% (Cummings, dkk., 2014).

Riset terkait demensia Alzheimer terus berkembang dan mulai mengarah pada senyawa herbal. Bahan herbal dipilih karena memiliki berbagai senyawa antioksidan untuk mencegah proses neuroinflamasi dan aktivitas oksidatif yang terkait proses neurodegeneratif sebagai jalur patogenesis penyakit Alzheimer.

Salah satu bahan alam yang memiliki potensi untuk mencegah Alzheimer adalah tanaman katuk (*Sauropus androgynus*). Daun katuk adalah tanaman yang mudah dijumpai di Indonesia, umumnya digunakan sebagai sayuran, peningkat dan pelancar produksi Air Susu Ibu (ASI), pereda batuk (antitusif), pereda demam (antipiretik) serta penyembuh suara serak (Petrus, 2013).

Potensi daun katuk sebagai pencegah demensia Alzheimer didasari data bahwa tanaman ini memiliki kandungan antioksidan berupa flavonoid tertinggi dibandingkan 11 tanaman sayur asal Indonesia, yaitu senilai 143 mg/100 g berat segar (Andarwulan, dkk., 2010). Flavonoid utamanya yang berupa kaempferol dan quercetin memiliki aktivitas neuroprotektif yang dapat mencegah terjadinya penyakit Alzheimer dengan berbagai mekanisme yang dapat menghambat terjadinya stres oksidatif. Kaempferol dan quercetin dapat menjadi *scavenger*

radikal bebas lewat penghambatan aktivitas enzim yang meregenerasi *Reactive Oxygen Species* (ROS), meningkatkan aktivitas enzim antioksidan serta melindungi efek neurotoksik dari A $\beta$ -42 sehingga mencegah terjadinya apoptosis neuron (Costa, dkk., 2016; Darbandi, dkk., 2016; Yang, dkk., 2018). Penelitian ini akan menguji pengaruh pemberian ekstrak daun katuk terhadap fungsi kognitif tikus putih wistar model demensia Alzheimer.

## 1.2. Rumusan Masalah

Bagaimana pengaruh pemberian ekstrak daun katuk terhadap fungsi kognitif dan ekspresi  $\beta$ -amiloid di otak tikus putih wistar model demensia Alzheimer?

## 1.3. Tujuan Penelitian

### 1.3.1. Tujuan umum

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh pemberian ekstrak daun katuk terhadap fungsi kognitif dan ekspresi  $\beta$ -amiloid di otak tikus putih wistar model demensia Alzheimer.

### 1.3.2. Tujuan khusus

Penelitian ini secara khusus bertujuan untuk:

- a. Mengetahui pengaruh pemberian ekstrak daun katuk terhadap fungsi kognitif yang dinilai dengan metode *spontaneous alternation t-maze*
- b. Mengetahui pengaruh pemberian ekstrak daun katuk terhadap ekspresi  $\beta$ -amiloid yang dinilai dengan metode imunohistokimia.

## 1.4. Hipotesis

- H<sub>0</sub> : Ekstrak daun katuk tidak efektif untuk meningkatkan fungsi kognitif secara signifikan pada tikus putih wistar model demensia Alzheimer.
- H<sub>1</sub> : Ekstrak daun katuk efektif untuk meningkatkan fungsi kognitif secara signifikan pada tikus putih wistar model demensia Alzheimer.

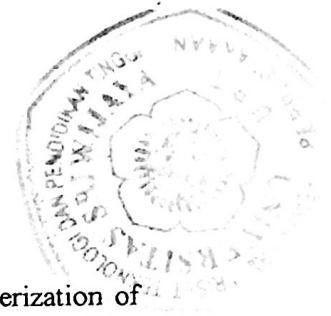
## **1.5. Manfaat Penelitian**

### **1.5.1. Manfaat Teoritis**

- a. Penelitian ini diharapkan dapat menjadi salah satu referensi bagi peneliti dan mahasiswa tentang terapi herbal, khususnya dalam bidang demensia Alzheimer
- b. Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi sumber kajian ilmiah mengenai efektivitas ekstrak daun katuk untuk meningkatkan fungsi kognitif pada tikus Wistar model demensia Alzheimer
- c. Hasil penelitian ini diharapkan dapat dijadikan bahan kajian ilmiah dalam pengembangan penelitian tentang pengaruh ekstrak daun katuk terhadap fungsi kognitif tikus putih wistar model demensia Alzheimer sehingga dapat menjadi bentuk fitofarmaka obat herbal yang teruji secara klinis dan terstandarisasi.

### **1.5.2. Manfaat Praktis**

- a. Ekstrak daun katuk dapat digunakan sebagai agen untuk pencegahan kasus demensia Alzheimer bila terbukti efektivitasnya melalui uji klinis.
- b. Hasil penelitian ini dapat dipakai sebagai acuan bagi uji klinis mengenai efektivitas pemberian ekstrak daun katuk terhadap fungsi kognitif pada manusia.



## DAFTAR PUSTAKA

- Abarca-Vargas, R., C. F. P. Malacara, dan V. L. Petricevich. 2016. Characterization of Chemical Compounds with Antioxidant and Cytotoxic Activities in *Bougainvillea x buttiana* Holttum and Standl, (var. Rose) Extracts. *Antioxidants*. 5(45): 1–11.
- Abdel-Moneim, A.E. 2012. Evaluating the potential role of pomegranate peel in aluminium-induced oxidative stress and histopathological alteration in brain of female rats. *Biol. Trace Elem. Res.* 150, hal. 328–336.
- Adebiyi, O. E., J. O. Olopade, dan F. O. Olayemi. 2018. Sodium metavanadate induced cognitive decline, behavioral impairments, oxidative stress and down regulation of myelin basic protein in mice hippocampus: Ameliorative roles of  $\beta$ -spinasterol, and stigmasterol. *Brain and behavior*. 8(7): e01014–e01014.
- Alazzouni, A.S., B. N. Hassan, dan M. S. Gabri. 2016. Ameliorative effect of *Moringa olifera* leaves extraction on Alzheimer disease in rats: A histological and histochemical study. *Jokull Journal*. 66(1): 41–53.
- Ali, R. M., Z. A. Samah, dan N. M. M. N. Hussein. 2010. ASEAN Herbal and Medicinal Plants. ASEAN Secretariat, Jakarta, Indonesia
- Alzheimer's Association. 2018a. Alzheimer's Association Report: 2018 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimer's Dement.* 14: 367–429.
- Alzheimer's Association. 2018b. Stages of Alzheimer Disease. Alzheimer's Association, Kansas, Amerika Serikat.
- Alzheimer's Disease International. 2016. World Alzheimer Report 2016: Improving healthcare for people living with dementia coverage, Quality and costs now and in the future. Alzheimer's Disease International, London, Inggris
- Aminoff, M.J., D. A. Greenberg, dan R. P. Simon. 2015. Clinical Neurology. Edisi ke-9. McGraw-Hill, New York, Amerika Serikat.
- Anand, K.S. dan V. Dhikav. 2012. Hippocampus in health and disease: An overview. *Ann Indian Acad Neurol.* 15(4): 239–246.
- Andarwulan, N., R. Batari, D. A. Sandrasari, B. Bolling, dan H. Wijaya. 2010. Flavonoid content and antioxidant activity of vegetables from Indonesia. *Food Chem.* 121(1): 1231–1235.
- Andres-Lacueva, C., B. Shukitt-Hale, R. L. Galli, O. Jauregui, R. M. Lamuela-Raventos, J. A. Joseph. 2005. Anthocyanins in aged blueberry-fed rats are found centrally and may enhance memory. *Nutritional Neuroscience*. 8(2): 111–120.
- Anisman, H. dan D. C. McIntyre. 2002. Conceptual, Spatial, and Cue Learning in the Morris Water Maze in Fast or Slow Kindling Rats: Attention Deficit Comorbidity. *The Journal of Neuroscience*. 22(17):7809 LP-7817.
- Ansari, M. A., H. M. Abdul, G. Joshi, W. O. Opii, D. A. Butterfield. 2009. Protective Effect of Quercetin in Primary Neurons Against  $A\beta(1-42)$ : Relevance to Alzheimer's Disease. *J Nutr Biochem*. 20(4): 269–275.
- Ariharan, V. N., V. N. M. Devi, dan P. N. Prasad. 2013. Antibacterial Activity of *Sauropus androgynous* Leaf Extracts Against Some Pathogenic Bacteria. *Rasayan J. Chem.* 6(2): 134–137.
- Ascolani, A., E. Balestrieri, A. Minutolo, S. Mosti, G. Spalletta, P. Bramanti, A. Mastino, C. Caltagirone, dan B. Macchi. 2012. Dysregulated NF- $\kappa$ B pathway in peripheral mononuclear cells of Alzheimer's disease patients. *Curr. Alzheimer Res.* 9: 128–137.
- Azwanida, N.N. 2015. A Review on the Extraction Methods Use in Medicinal Plants, Principle, Strength and Limitation. *Med. Aromat. Plants.* 4(3): 1–6.

- Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia. 2008. Taksonomi Koleksi Tanaman Obat Kebun Tanaman Obat Citeureup. Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia, Jakarta, Indonesia.
- Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia. 2013. Pedoman Teknologi Formulasi Sediaan berbasis Ekstrak. Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia, Jakarta, Indonesia.
- Badan Pusat Statistik. 2018. Angka Harapan Hidup Saat Lahir Menurut Provinsi 2010-2017 <https://www.bps.go.id/dynamictable/2018/04/16/1298/angka-harapan-hidup-saat-lahir-menurut-provinsi-2010-2017.html>, diakses 16 Juli 2018.
- Banerjee, T., A. Van der Vliet, V. A. Ziboh. 2002. Downregulation of COX-2 and iNOS by amentoflavone and quercetin in A549 human lung adenocarcinoma cell line. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids*. 66(5): 485–492.
- Bartos, M., I. Vida, M. Frotscher, A. Meyer, H. Monyer, J. R. P. Geiger, dan P. Jonas. 2002. Fast synaptic inhibition promotes synchronized gamma oscillations in hippocampal interneuron networks. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 99(20): hal. 13222–13227.
- Bell, R. D. dan B. V. Zlokovic. 2009. Neurovascular mechanisms and blood-brain barrier disorder in Alzheimer's disease. *Acta neuropathologica*. 118(1): 103–113.
- Benjapak, N., P. Swatsitang, dan S. Tanpanich. 2008. Determination of antioxidant capacity and nutritive values of Pak-Wanban (*Sauropus androgynus* L. Merr). *Khon Kaen Univ Sci J*. 36(4): 279e89.
- Berg, J. V., S. Prokop, dan K. R. Miller. 2012. Inhibition of IL-12/IL-23 signaling reduces Alzheimer's disease-like pathology and cognitive decline. *Nat Med*. 18: 1812–9.
- Best, J.R. dan P. H. Miller. 2010. A Developmental Perspective on Executive Function. *Child Dev*. 81(6): 1641–1660.
- Bhaskar, A., K. V. Ramesh, S. Rajeshwari. 2009. Wound healing profile of *Sauropus androgynus* in wistar rats. *J. Nat. Remedies*. 9(2): 159 – 64.
- Bimonte-Nelson, H.A., J. M. Daniel dan S. V. Koebele. 2015. The Mazes. Dalam: Bimonte-Nelson, H.A. (Editor), *The Maze Book: Theories, Practice, and Protocols for Testing Rodent Cognition* (halaman 37-72). Springer, New York, Amerika Serikat.
- Bizon, J.L., T. C. Foster, G. E. Alexander dan E. L. Glisky. 2012. Characterizing cognitive aging of working memory and executive function in animal models. *Front Aging Neurosci*. 4(19): 1–14.
- Bose, R., M. S. Kumar, A. Manivel, dan S. C. Mohan. 2018. Chemical Constituents of *Sauropus androgynus* and Evaluation of its Antioxidant Activity. *Res. J. Phytochem*. 12(1): 7–13.
- Boyd-Kimball, D., H. M. Abdul, T. Reed, R. Sultana, dan D. A. Butterfield. 2004. Role of Phenylalanine 20 in Alzheimer's Amyloid  $\beta$ -Peptide (1-42)-Induced Oxidative Stress and Neurotoxicity. *Chemical Research in Toxicology*. 17(12): 1743–1749.
- Bronzuoli, M.R., A. Iacomino, L. Steardo, dan S. Caterina. 2016. Targeting neuroinflammation in Alzheimer's disease. *J Inflamm Res*. 9: 199–208.
- Budni, J., T. Bellettini-Santos, F. Mina, M. L. Garcez dan A. I. Zugno. 2015. The involvement of BDNF, NGF and GDNF in aging and Alzheimer's disease. *Aging Dis*. 6(5): 331–341.
- Budson, A.E., dan P. R. Solomon. 2016. *Memory Loss, Alzheimer's Disease, and Dementia*. Edisi ke-2. Elsevier, Philadelphia, Amerika Serikat.
- Calsolaro, V., dan P. Edison. 2016. Neuroinflammation in Alzheimer's disease: Current evidence and future directions. *Alzheimer's Dement*. 12(6): 719–732.

- Chinthapalli, K. 2017. Pharmacological treatment of Alzheimer's disease. Dalam: Burns, A. (Editor). *Alzheimer's Disease* (halaman 61-69). Oxford University Press, Oxford, Inggris.
- Cao, Z., X. Yang, H. Zhang, H. Wang, W. Huang, F. Xu, C. Zhuang, X. Wang dan Y. Li. 2016. Aluminum chloride induces neuroinflammation, loss of neuronal dendritic spine and cognition impairment in developing rat. *Chemosphere*. 151: 289-295.
- Casadesus, G., B. Shukitt-Hale, H. M. Stellwagen, X. Zhu, H. G. Lee, M. A. Smith dan J. A. Joseph. 2004. Modulation of Hippocampal Plasticity and Cognitive Behavior by Short-term Blueberry Supplementation in Aged Rats *Nutritional Neuroscience*. Taylor & Francis. 7(5-6): 309-316.
- Chang, C., C. Y. Li, R. L. Earley, Y. Hsu. 2012. Aggression and Related Behavioral Traits: The Impact of Winning and Losing and the Role of Hormones. *Integr. Comp. Biol.* 52(6): 801-813.
- Chinthapalli, K. 2017. Pharmacological treatment of Alzheimer's disease. Dalam: Burns, A. (Editor). *Alzheimer's Disease* (halaman 61-69). Oxford University Press, Oxford, Inggris.
- Chooi, O.H., Z. R. Mat, dan M. Pozi. 2011. Traditional Knowledge of Medicinal Plants among the Malay Villagers in Kampung Mak Kemas, Terengganu, Malaysia. *Ethno Med* .5(3): 175-85.
- Costa, L.G., J. M. Garrick, P. J. Roqu e, dan C. Pellacan. 2016. Mechanisms of Neuroprotection by Quercetin: Counteracting Oxidative Stress and More. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2016: 1-10.
- Chooi, O.H., Z. R. Mat, dan M. Pozi. 2011. Traditional Knowledge of Medicinal Plants among the Malay Villagers in Kampung Mak Kemas, Terengganu, Malaysia. *Ethno Med* .5(3): 175-85.
- Crichton, G. E., M. F. Elias, A. Alkerwi. 2016. Chocolate intake is associated with better cognitive function: the Maine-Syracuse Longitudinal Study. *Appetite*. 100: 126-132.
- Cummings, J., P. S. Aisen, B. DuBois, L. Fr lich, L., C. R. Jack Jr., R. W. Jones, J. C. Morris, J. Raskin, S. A. Dowsett, dan P. Scheltens. 2016. Drug development in Alzheimer's disease: the path to 2025. *Alzheimers. Res. Ther.* 8(39): 1-12.
- Cummings, J. L., T. Morstorf, dan K. Zhong., 2014. Alzheimer's disease drug-development pipeline: few candidates, frequent failures. *Alzheimers. Res. Ther.* 6(37): 1-7.
- Darbandi, N., M. Ramezani, F. Khodagholi, dan M. Noori. 2016. Kaempferol promotes memory retention and density of hippocampal CA1 neurons in intracerebroventricular STZ-induced experimental AD model in Wistar rats. *Biologija*. 62(3): 157-168.
- Davis, N. 2015. Characterising the Patterns of Amyloid-  Pathology in the Dentate Gyrus of Mouse Model Tg4-42. Trinity College, Dublin, Skotlandia.
- Deacon, R.M.J., dan J. N. P. Rawlins. 2006. T-maze alternation in the rodent. *Nat. Protoc.* 1(1): 7-12.
- Departemen Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada. tt.. Immunohistochemistry (IHC). Departemen Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta, Indonesia.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia, 2008. Farmakope Herbal Indonesia. Edisi ke-1. Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta, Indonesia.
- Djamal, R. 2012. Prinsip-Prinsip Dasar Isolasi dan Identifikasi. Universitas Baiturrahmah, Jakarta, Indonesia.

- Do, K. Q. M. Cuenod dan H. Takao. 2015. "Targeting Oxidative Stress and Aberrant Critical Period Plasticity in the Developmental Trajectory to Schizophrenia," *Schizophrenia bulletin*. 41(4): 835–846.
- Donato, F., S. B. Rompani dan P. Caroni. 2013. Parvalbumin-expressing basket-cell network plasticity induced by experience regulates adult learning. *Nature*. 504: 272.
- Douglas, V.C. dan S. A. Josephson. 2014. Dementia and Systemic Disease. Dalam: Aminoff, M. J. dan S. A. Josephson (Editor). *Aminoff's Neurology and General Medicine* (Halaman 1263-1263). Academic Press, London, Inggris.
- Drago, D., S. Bolognin, dan P. Zatta. 2008. Role of metal ions in the abeta oligomerization in Alzheimer's disease and in other neurological disorders. *Curr. Alzheimer Res*. 5(6): 500–507.
- Duthey, B. 2013. Update on 2004 Background Paper: Background Paper 6.11 Alzheimer Disease and other Dementias. World Health Organization, Geneva, Swiss
- Epperly, T., M. A. Dunay, dan J. L. Boice. 2017. Alzheimer Disease: Pharmacologic and Nonpharmacologic Therapies for Cognitive and Functional Symptoms. *Am Fam Physician*. 95(11): 771–778.
- Falode, J. A., A. C. Akinmoladuna, M. T. Olaleye dan A. A. Akindahunsi. 2017. Sausage tree (*Kigelia africana*) flavonoid extract is neuroprotective in AlCl<sub>3</sub>-induced experimental Alzheimer's disease. *Pathophysiology*. 24: 251–259.
- Ferbinteanu, J. 2016. Contributions of Hippocampus and Striatum to Memory-Guided Behavior Depend on Past Experience. *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience*. 36(24): 6459–6470.
- Food and Agriculture Organization. 2007. *Sauropus androgynus*. <http://ecocrop.fao.org/ecocrop/srv/en/cropView?id=9593>, diakses pada 17 Juli 2018.
- Fuhrmann, F., D. Justus, L. Sosulina, H. Kaneko, T. Beutel, D. Friedrichs, S. Schoch, M. K. Schwarz, M. Fuhrmann dan S. Remy. 2015. Locomotion, Theta Oscillations, and the Speed-Related Firing of Hippocampal Neurons Are Controlled by a Medial Septal Glutamatergic Circuit. *Neuron*. 86(5): 1253–1264.
- Futter, J.E. dan J. P. Aggleton. 2006. How rats perform spatial working memory tasks: Limitations in the use of egocentric and idiothetic. *Q. J. Exp. Psychol*. 59: 77 – 99.
- Gade, S. M. Rajamanikyam, V. Vadlapudi, K. M. Nukala, R. Aluvala, C. Giddigari, N. J. Karanam, N. C. Barua, R. Pandey, V. S. V. Upadhyayula, P. Sripadi, R. Amanchy, S. M. Upadhyayula. 2017. Acetylcholinesterase inhibitory activity of stigmasterol & hexacosanol is responsible for larvicidal and repellent properties of *Chromolaena odorata*. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)*. 1861(3): 541–550.
- Gage, F. H. 2000. Mammalian Neural Stem Cells. *Science*. 287(5457): 1433 LP-1438.
- García-Mediavilla, V., I. Crespo, P. S. Collado, A. Esteller, S. Sánchez-Campos, M. J. Tuñón dan J. González-Gallego. 2007. "The anti-inflammatory flavones quercetin and kaempferol cause inhibition of inducible nitric oxide synthase, cyclooxygenase-2 and reactive C-protein, and down-regulation of the nuclear factor kappaB pathway in Chang Liver cells," *European Journal of Pharmacology*. 557(2): 221–229.
- García, M. D., M. T. Sáenz, M. A. Gómez dan M. A. Fernández. 1999. Topical antiinflammatory activity of phytosterols isolated from *Eryngium foetidum* on chronic and acute inflammation models. *Phytotherapy Research*. 13(1): 78–80.
- Gayathamma, K., K. V. Pavani, R. Raji. 2012. Chemical constituents and antimicrobial activities of certain plant parts of *Sauropus androgynus* L. *Int. J. Pharma Bio Sci*. 3: B561-6.

- GBD 2015 Neurological Disorders Collaborator Group, 2017. Global, regional, and national burden of neurological disorders during 1990–2015: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*. 16(1): 877–897.
- Gokul, K. dan Muralidhara. 2015. Dietary Supplements as Cognitive Enhancers: The Role of Flavonoid-Rich Foods and their Relevance in Age-Related Neurodegeneration. *Dalam*: Watson, R.R. dan V. R. Preedy. (Editor). *Bioactive Nutraceuticals and Dietary Supplements in Neurological and Brain Disease* (halaman 281-290). Academic Press, London, Inggris
- Gómez-Palacio-Schjetnan, A. dan M. L. Escobar. 2013. Neurotrophins and Synaptic Plasticity. *Curr Top. Behav Neurosci*. 15: 117–136.
- Goyarzu, P. D. H. Malin, F. C. Lau, G. Tagliatela, W. D. Moon, R. Jennings, E. Moy, D. Moy, S. Lippold, B. Shukitt-Hale dan J. A. Joseph. 2004. Blueberry Supplemented Diet: Effects on Object Recognition Memory and Nuclear Factor-kappa B Levels in Aged Rats. *Nutritional Neuroscience*. 7(2): 75–83.
- Grassi, D., V. Succi, D. Tempesta, C. Ferri, L. D. Gennaro, G. Desideri dan M. Ferrara. 2016. Flavanol-rich chocolate acutely improves arterial function and working memory performance counteracting the effects of sleep deprivation in healthy individuals. *Journal of Hypertension*. 34: 1298–1308.
- Grassi, D., C. Ferri dan G. Desideri. 2016. Brain Protection and Cognitive Function: Cocoa Flavonoids as Nutraceuticals. *Current Pharmaceutical Design*. 22(2): 145–151.
- Gröber, U., K. Kisters, dan J. Schmidt. 2013. Neuroenhancement with Vitamin B12—Underestimated Neurological Significance. *Nutrients*. 5: 5031–5045.
- Gutiérrez-Guzmán, B. E., J. J. Hernández-Pérez, I. González-Burgos, A. Feria-Velásco, R. Medina, M. A. Guevara, M. A. López-Vázquez dan M. E. Olvera-Cortés. 2011. Hippocampal serotonin depletion facilitates place learning concurrent with an increase in CA1 high frequency theta activity expression in the rat. *European Journal of Pharmacology*. 652(1): 73–81.
- Halliwell, B. dan J. M. Gutteridge. 2015. *Free Radicals in Biology and Medicine*. Edisi ke-5. Oxford: Oxford University Press.
- Han, Y. H. W. Jung, D. H. Lee, S. Y. Kwon dan K. H. Son. 2013. Anti-inflammatory effects of prosapogenin III from the dried roots of *Liriope platyphylla* in LPS-stimulated RAW264.7 cells. *Journal of Asian Natural Products Research*. 15(9): 1038–1049.
- Handa, S. S., S. P. S. Khanuja, G. Longo, dan D. D. Rakesh. 2008. *Extraction Technologies for Medicinal and Aromatic Plants*. United Nations Industrial Development Organization and the International Centre for Science and High Technology, Trieste, Italia.
- Hasselmo, M. E. J. Hay, M. Ilyn dan A. Gorchetchnikov. 2002. Neuromodulation, theta rhythm and rat spatial navigation. *Neural Networks*. 15: 689–707.
- Hasselmo, M. E., C. Bodelón dan B. P. Wyble. 2002. Proposed Function for Hippocampal Theta Rhythm: Separate Phases of Encoding and Retrieval Enhance Reversal of Prior Learning. *Neural Computation*, 14, hal. 793–817.
- Hedrich, H. J. 2005. Taxonomy and Stocks and Strains. *Dalam*: Suckow, M. A., S. H. Weisbroth, dan C. L. (Editor). *The Laboratory Rat* (Halaman 71-91). Academic Press, Massachusetts, Amerika Serikat.
- Hegde, K., dan K. V. Divya. 2015. Evaluation of Anti-Stress Activity of Hydro-Alcoholic Extract of *Sauropus Androgynus* Leaves. *Int. J. Pharm. Sci. Res*. 6: 4375–4380.
- Heneka, M. T., M. J. Carson, J. El Khoury, G. E. Landreth, F. Brosseron, D. L. Feinstein, A. H. Jacobs, T. Wyss-Coray, J. Vitorica, R. M. Ransohoff, K. Herrup, S. A.



- Frautschy, B. Finsen, G. C. Brown, A. Verkhratsky, K. Yamanaka, J. Koistinaho, E. Latz, A. Halle, G. C. Petzold, T. Town, D. Morgan, M. L. Shinohara, V. H. Perry, C. Holmes, N. G. Bazan, D. J. Brooks, S. Hunot, B. Joseph, N. Deigendesch, O. Garaschuk, E. Boddeke, C. A. Dinarello, J. C. Breitner, G. M. Cole, D. T. Golenbock, dan M. P. Kummer. 2015. Neuroinflammation in Alzheimer's Disease. *Lancet Neurol.* 14: 388–405.
- Heneka, M.T., M. P. Kummer, dan A. Stutz. 2013. NLRP3 is activated in Alzheimer's disease and contributes to pathology in APP/PS1 mice. *Nature.* 493: 674–8.
- Henze, D. A., N. N. Urban dan G. Barrionuevo. 2000. The multifarious hippocampal mossy fiber pathway: a review. *Neuroscience.* 98(3): 407–427.
- Hermana, W. 2013. Evaluation of Usage Katuk (*Sauropus androgynus*) and Mulberry Leaves Meal (*Morus alba*) on Productivity and Physiology Status of Laying Quail. Institut Pertanian Bogor, Bogor, Indonesia.
- Hernández-Rabaza, V. L. Hontecillas-Prieto, C. Velázquez-Sánchez, A. Ferragud, A. Pérez-Villaba, A. Arcusa, J. A. Barcia, J. L. Trejo dan J. J. Canales. 2008. The hippocampal dentate gyrus is essential for generating contextual memories of fear and drug-induced reward. *Neurobiology of Learning and Memory.* 90(3): 553–559.
- Ho, L. M. G. Ferruzzi, E. M. Janle, J. Wang, B. Gong, T. Y. Chen, J. Lobo, B. Cooper, Q. L. Wu, S. T. Talcott, S. S. Percival, J. E. Simon dan G. M. Pasinetti. 2013. Identification of brain-targeted bioactive dietary quercetin-3-O-glucuronide as a novel intervention for Alzheimer's disease. *FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology.* 27(2): 769–781.
- Hoarau, J. J., P. Krejbich-Trotot, M. C. Jaffar-Bandjee, T. Das, G. V. Thon-Hon, S. Kumar, J. W. Neal dan P. Gasque. 2011. Activation and Control of CNS Innate Immune Responses in Health and Diseases: A Balancing Act Finely Tuned by Neuroimmune Regulators (NIReg). *CNS & Neurological Disorders - Drug Targets.* 10(1): 25–43.
- Hong, J. T., J. H. Yen, L. Wang, Y. H. Lo, Z. T. Chen dan M. J. Wu. 2009. Regulation of heme oxygenase-1 expression and MAPK pathways in response to kaempferol and rhannocitrin in PC12 cells. *Toxicology and Applied Pharmacology.* 237(1): 59–68.
- Hong, S., V. F. Beja-Glasser, B. M. Nfonoyim, A. Frouin, S. Li, S. Ramakrishnan, K. M. Merry, Q. Shi, A. Rosenthal, B. A. Barres, C. A. Lemere, D. J. Selkoe dan B. Stevens. 2016. Complement and microglia mediate early synapse loss in Alzheimer mouse models. *Science.* 80: aad8373.
- Honig, L.S. 2015. Dementia and Memory Loss. Dalam: Louis, E.D., S. A. Mayer, dan L. P. Rowland (Editor). *Merritt's Neurology (Halaman 81-83)*. Lippincott Williams and Wilkins, Massachusetts, Amerika Serikat.
- Hussein, A.M., M. Bezu dan V. Korz. 2018. Evaluating Working Memory on a T-maze in Male Rats. *Bio-protocol.* 8: e2930.
- Hyman, J. M., B. P. Wyble, Bradley, V. Goyal, C. A. Rossi, M. E. Hasselmo. 2003. Stimulation in Hippocampal Region CA1 in Behaving Rats Yields Long-Term Potentiation when Delivered to the Peak of Theta and Long-Term Depression when Delivered to the Trough. *Journal of Neuroscience.* 23(37): 11725–11731.
- Jakubowska-Dogru, E., U. Gumusbas dan F. Kara. 2003. Individual variation in the spatial reference and working memory assessed under allothetic and idiothetic orientation cues in rat. *Acta Neurobiol. Exp.* 63: 17–23.
- Jin, J. J., H. D. Kim, J. A. Maxwell, L. Li, dan K. I. Fukuchi. 2008. Toll-like receptor 4-dependent upregulation of cytokines in a transgenic mouse model of Alzheimer's disease. *J Neuroinflammation.* 5: 23.

- Jin, K., A. L. Peel, X. O. Mao, L. Xie, B. A. Cottrell, D. C. Henshall, D. A. Greenberg. 2005. Increased hippocampal neurogenesis in Alzheimer's disease. *PNAS*. 101: 343–347.
- Jing-Jing, H., W. Xing-Qi, Y. Li-Hua, Q. Da-Shi, Y. Rui-Qin dan L. Xuan. 2012. Effects of quercetin on the learning and memory ability of neonatal rats with hypoxic-ischemic brain damage. *Chinese Journal of Contemporary Pediatrics* 14(6): 454–457.
- Jones, H.R. 2011. *Netter's Neurology*. Edisi ke-2. Elsevier, Philadelphia, Amerika Serikat.
- Joseph, M. A., N. Fraize, J. Ansoud-Lerouge, E. Sapin, C. Peyron, S. Arthaud, P. A. Libourel, R. Parmentier, P. A. Salin dan G. Malleret. 2015. Differential Involvement of the Dentate Gyrus in Adaptive Forgetting in the Rat *PLoS ONE*. 10(11): e0142065.
- Kampkötter, A., C. G. Nkwonkam, R. F. Zurawski, C. Timpel, Y. Chovolou, W. Wätjen, R. Kahl. 2007. Effects of the flavonoids kaempferol and fisetin on thermotolerance, oxidative stress and FoxO transcription factor DAF-16 in the model organism *Caenorhabditis elegans*. *Arch Toxicol*. 81: 849–858.
- Kang, T. H., E. Moon, B. N. Hong, S. Z. Choi, M. Son, J. H. Park dan S. Y. Kim. 2011. Diosgenin from *Dioscorea nipponica* ameliorates diabetic neuropathy by inducing nerve growth factor. *Biol Pharm Bull*. 34(9): 1493–1498.
- Kawahara, M., dan M. Kato-Negishi. 2011. Link between Aluminum and the Pathogenesis of Alzheimer's Disease: The Integration of the Aluminum and Amyloid Cascade Hypotheses. *Int. J. Alzheimer's Dis*. 17: 1–17.
- Khodamoradi, M. M. Asadi-Shekaari, S. Esmaeili-Mahani, K. Esmaeilpour dan V. Sheibani. 2016. Effects of genistein on cognitive dysfunction and hippocampal synaptic plasticity impairment in an ovariectomized rat kainic acid model of seizure. *European Journal of Pharmacology*. 786: 1–9.
- Khoo, H.E., A. Azlan, dan A. Ismaila. 2015. *Sauropus androgynus* leaves for health benefits: Hype and the science. *Natl. Prod. J*. 5: 115–123.
- Kim, D. H., S. J. Jeon, K. H. Son, J. W. Jung, S. Lee, B. H. Yoon, J. W. Choi, J. H. Cheong, K. H. Ko dan J. H. Ryu. 2006. Effect of the flavonoid, oroxylin A, on transient cerebral hypoperfusion-induced memory impairment in mice. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*. 85(3): 658–668.
- Kim, H. B. S. Park, K. G. Lee, C. Y. Choi, S. S. Jang, Y. H. Kim dan S. E. Lee. 2005. Effects of Naturally Occurring Compounds on Fibril Formation and Oxidative Stress of  $\beta$ -Amyloid. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 53(22): 8537–8541.
- Kim, J. K. S. J. Choi, H. Y. Cho, H. J. Hwang, Y. J. Kim, S. T. Lim, C. J. Kim, H. K. Kim, S.
- Peterson dan D. H. Shin. 2010. Protective Effects of Kaempferol (3,4',5,7-tetrahydroxyflavone) against Amyloid Beta Peptide (A $\beta$ )-Induced Neurotoxicity in ICR Mice. *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry*. 74(2): 397–401.
- Kleinknecht, K. R. B. T. Bedenk, S. F. Kaltwasser, B. Grünecker, Y. C. Yen, M. Czisch dan C. Wotjak. 2012. Hippocampus-dependent place learning enables spatial flexibility in C57BL6/N mice. *Frontiers in behavioral neuroscience*. 6: 87.
- Knierim, J. J., J. P. Neunuebel, S. S. Deshmukh. 2014. Functional correlates of the lateral and medial entorhinal cortex: objects, path integration and local-global reference frames. *Philosophical transactions of the Royal Society of London*. 369(1635): 20130369.

- Koppal, T., J. Drake dan D. A. Butterfield. 1999. In vivo modulation of rodent glutathione and its role in peroxynitrite-induced neocortical synaptosomal membrane protein damage. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease*. 1453(3): 407–411.
- Kouhestani, S., A. Jafari dan P. Babaei. 2018. Kaempferol attenuates cognitive deficit via regulating oxidative stress and neuroinflammation in an ovariectomized rat model of sporadic dementia. *Neural Regeneration Research*. 13(10): 1827–1832.
- Krishnaveni, M. 2012. Flavonoid in enhancing memory function. *J Pharmacy Res*. 5: 3870–3874.
- Kumar, A., A. Aggarwal, A. Singh, dan P. S. Naidu. 2016. Animal Models in Drug Discovery of Alzheimer's Disease: A Mini Review. *EC Pharmacol. Toxicol*. 2(1): 60–79.
- Kumar, A., S. Dogra, dan A. Prakash. 2009. Neuroprotective Effects of *Centella asiatica* against Intracerebroventricular Colchicine-Induced Cognitive Impairment and Oxidative Stress. *Int. J. Alzheimers. Dis*. 2009: 1–8.
- Kumar, P. R. 2017. Effects of *Sauropus androgynous* L Leaf Extract on Obesity Diabetes Inflammation and Immunomodulation in Mice. Karunya University, Coimbatore.
- Kwon, G., H. E. Lee, D. H. Lee, H. Woo, S. J. Park, Q. Gao, Y. J. Ahn, K. H. Son dan J. H. Ryu. 2014. Spicatoside A enhances memory consolidation through the brain-derived neurotrophic factor in mice. *Neuroscience Letters*. 572: 58–62.
- Lalonde, R. 2002. The neurobiological basis of spontaneous alternation. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 26(1): 91–104.
- Lavoie, S., Y. Chen, T. P. Dalton, R. Gysin, M. Cuénod, P. Steullet dan K. Q. Do. 2009. Curcumin, quercetin, and tBHQ modulate glutathione levels in astrocytes and neurons: importance of the glutamate cysteine ligase modifier subunit. *Journal of Neurochemistry*. 108(6): 1410–1422.
- Ling, K.H., C. T. Kian, dan T. C. Hoon. 2009. *A Guide to Medicinal Plants: An Illustrated, Scientific and Medicinal Approach*. World Scientific, Singapore, Singapura.
- Liu, C.C., T. Kanekiyo, H. Xu, dan G. Bu. 2013. Apolipoprotein E and Alzheimer disease: risk, mechanisms and therapy. *Nat. Rev. Neurol*. 9: 106–118.
- Liu, J., H. Yu dan X. Ning. 2006. Effect of quercetin on chronic enhancement of spatial learning and memory of mice. *Science in China Series C: Life Sciences*. 49(6): 583–590.
- Liu, R. T. T. Zhang, D. Zhou, X. Y. Bai, W. L. Zhou, C. Huang, J. K. Song, F. R. Meng, C. X. Wu, L. Li dan G. H. Du. 2013. Quercetin protects against the A $\beta$ 25–35-induced amnesic injury: Involvement of inactivation of RAGE-mediated pathway and conservation of the NVU. *Neuropharmacology*. 67: 419–431.
- Liu, Z. J., Z. H. Li, L. Liu, W. X. Tang, Y. Wang, Y., M. R. Dong, dan C. Xiao. 2016. Curcumin Attenuates Beta-Amyloid-Induced Neuroinflammation via Activation of Peroxisome Proliferator-Activated Receptor-Gamma Function in a Rat Model of Alzheimer's Disease. *Front. Pharmacol*. 7(261): 1–12.
- Lu, J. Y. L. Zheng, L. Luo, D. M. Wu, D. X. Sun dan Y. J. Feng. 2006. Quercetin reverses d-galactose induced neurotoxicity in mouse brain. *Behavioural Brain Research*. 171(2): 251–260.
- Madhu, C.S., H. M. G. Manukumar, dan P. Basavaraju. 2014. New-vista in finding antioxidant and anti-inflammatory property of crude protein extract from *Sauropus androgynus* leaf. *Acta Sci. Pol., Technol. Aliment*. 13: 375–383.

- Marder, K. 2012. Dementia & Memory Loss. Dalam: Brust, J. C. M. (Editor). Current Diagnosis and Treatment Neurology (Halaman 78-85). McGraw-Hill, New York, Amerika Serikat.
- Mark, R. J., M. A. Lovell, W. R. Markesbery, K. Uchida dan M. P. Mattson. 1997. A Role for 4-Hydroxynonenal, an Aldehydic Product of Lipid Peroxidation, in Disruption of Ion Homeostasis and Neuronal Death Induced by Amyloid  $\beta$ -Peptide. *Journal of Neurochemistry*. 68(1): 255–264.
- Martínez-Flórez, S., B. Gutiérrez-Fernández, S. Sánchez-Campos, J. González-Gallego dan M. J. Tuñón. 2005. Quercetin Attenuates Nuclear Factor- $\kappa$ B Activation and Nitric Oxide Production in Interleukin-1 $\beta$ -Activated Rat Hepatocytes. *The Journal of Nutrition*. 135(6): 1359–1365.
- May, C.P. dan G. O. Einstein. 2013. Memory: A Five-Unit Lesson Plan for High School Psychology Teachers. American Psychological Foundation, Washington D. C., Amerika Serikat.
- McNaughton, B. L., F. P. Battaglia, O. Jensen, E. I. Moser dan M. B. Moser. 2006. Path integration and the neural basis of the 'cognitive map'. *Nature Reviews Neuroscience*. 7: 663.
- Van der Meer, M. A. A., Z. Richmond, R. Braga, M. Wood, E. R. Dudchenko dan A. Paul. 2010. Evidence for the use of an internal sense of direction in homing. *Behavioral Neuroscience*. 124(1): 164–169.
- Meraz-Ríos, M.A., D. Toral-Ríos, D. Franco-Bocanegra, J. Villeda-Hernández, dan V. Campos-Peña. 2013. Inflammatory process in Alzheimer's Disease. *Front. Integr. Neurosci*. 7(59): 1–15.
- Milind, P., dan K. Renu. 2013. Behavioral Model of Psychosis. *Int. Res. J. Pharm*. 4(7): 26–30.
- Mogenson, G. J. dan M. Nielsen. 1984. A study of the contribution of hippocampal-accumbens-subpallidal projections to locomotor activity. *Behavioral and Neural Biology*. 42: 38–51.
- Morales, I., L. Guzmán-Martínez, C. Cerda-Troncoso, G. A. Fariás, dan R. B. Maccioni. 2014. Neuroinflammation in the pathogenesis of Alzheimer's disease. A rational framework for the search of novel therapeutic approaches. *Front. Cell. Neurosci*. 8(112): 1–9.
- Morris, J.C., C. M. Roe, dan C. Xiong. 2010. APOE predicts amyloid-beta but not tau Alzheimer pathology in cognitively normal aging. *Ann. Neurol*. 67: 122–131.
- Mukhriani. 2014. Ekstraksi, Pemisahan Senyawa, dan Identifikasi Senyawa Aktif. *J. Kesehatan*. 7(2): 361–367.
- Nahak, G., dan R. K. Sahu. 2010. Free Radical Scavenging activity of Multi-vitamin Plant (*Sauropus androgynus* L. Merr). *Researcher*. 11(1): 6–14.
- Nair, A. B., dan S. Jacob. 2016. A simple practice guide for dose conversion between animals and human. *J Basic Clin Pharm*. 7(2): 27–31.
- National Parks Flora & Fauna Web. tt. *Sauropus androgynus* Merr. <https://florafaunaweb.nparks.gov.sg/Special-Pages/plant-detail.aspx?id=2427>, diakses pada 17 Juli 2018.
- Olson, C. A., J. A. Thornton, G. E. Adam dan H. R. Lieberman. 2010. Effects of 2 Adenosine Antagonists, Quercetin and Caffeine, on Vigilance and Mood. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 30(5): 573-578.
- Oshima, E., T. Ishihara, O. Yokota, H. Nakashima-Yasuda, S. Nagao, C. Ikeda, J. Naohara, S. Terada, dan Y. Uchitomi. 2013. Accelerated tau aggregation, apoptosis and neurological dysfunction caused by chronic oral administration of aluminum in a mouse model of tauopathies. *Brain Pathol*. 23: 633–644.

- Panda, S., M. Jafri, A. Kar dan B. K. Meheta. 2009. Thyroid inhibitory, antiperoxidative and hypoglycemic effects of stigmasterol isolated from *Butea monosperma*. *Fitoterapia*, 80(2): 123–126.
- Park, S. J., D. H. Kim, J. M. Jung, J. M. Kim, M. Cai, X. Liu, J. G. Hong, C. H. Lee, K. R. Lee dan J. H. Ryu. 2012. The ameliorating effects of stigmasterol on scopolamine-induced memory impairments in mice. *European Journal of Pharmacology* 676(1): 64–70.
- de Pascual-Teresa, S. K. L. Johnston, M. S. DuPont, K. A. O'Leary, P. W. Needs, L. M. Morgan, M. N. Clifford, Y. Bao dan G. Williamson. 2004. Quercetin Metabolites Downregulate Cyclooxygenase-2 Transcription in Human Lymphocytes Ex Vivo but Not In Vivo. *The Journal of Nutrition*. 134(3): 552–557.
- Paul, M., dan A. K. Beena. 2011. Antibacterial activity of *Sauropus androgynus* (L.) Merr. *Int. J. Plant Sci.* 6(1): 189–92.
- Peng, S., D. J. Garzon, M. Marchese, W. Klein, S. D. Ginsberg, B. M. Francis, T. J. H. Mount, E. J. Mufson, A. Salehi dan M. Fahnstock. 2009. Decreased Brain-Derived Neurotrophic Factor Depends on Amyloid Aggregation State in Transgenic Mouse Models of Alzheimer's Disease. *J Neurosci.* 29(29): 9321–9329.
- Perhimpunan Dokter Spesialis Saraf Indonesia. 2006. Standar Pelayanan Medis Neurologi. Persatuan Dokter Spesialis Saraf Indonesia, Jakarta, Indonesia.
- Perhimpunan Dokter Spesialis Saraf Indonesia. 2015. Panduan Praktik Klinik Diagnosis dan Penatalaksanaan Demensia. Perhimpunan Dokter Spesialis Saraf Indonesia, Jakarta, Indonesia.
- Peterson, R., dan J. Graff-Radford. 2015. Alzheimer Disease and other Dementias. Dalam: Daroff, R.B., J. Jankovic, J. C. Mazziotta, dan S. L. Pomeroy (Editor). *Bradley's Neurology in Clinical Practice* (Halaman 1385-1399). Elsevier, Philadelphia, Amerika Serikat.
- Petrus, A. J. A., 2013. *Sauropus androgynus* (L.) Merrill-A Potentially Nutritive Functional Leafy-Vegetable. *Asian J. Chem.* 25(17): 9425–9433.
- Plat, J., A. de Jong, O. L. Volger, H. M. G. Princen dan R. P. Mensink. 2008. Preferential campesterol incorporation into various tissues in apolipoprotein E\*3-Leiden mice consuming plant sterols or stanols. *Metabolism - Clinical and Experimental.* 57(9): 1241–1247.
- Pocernich, C. B. dan D. A. Butterfield. 2003. Acrolein inhibits NADH-linked mitochondrial enzyme activity: Implications for Alzheimer's disease. *Neurotoxicity Research.* 5(7): 515–519.
- Polazzi, E., dan B. Monti. 2010. Microglia and neuroprotection: from in vitro studies to therapeutic applications. *Prog Neurobiol.* 92: 293–315
- Porat, Y., Y. Mazor, S. Efrat dan E. Gazit. 2004. Inhibition of Islet Amyloid Polypeptide Fibril Formation: A Potential Role for Heteroaromatic Interactions. *Biochemistry.* 43(45): 14454–14462.
- Pripem, A., J. Watanatorn, S. Sutthiparinyanont, W. Phachonpai dan S. Muchimapura. 2008. Anxiety and cognitive effects of quercetin liposomes in rats. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine.* 4(1): 70–78.
- Ramachandran, V., L. T. Watts, S. K. Maffi, J. Chen, S. Schenker dan G. Henderson. 2003. Ethanol-induced oxidative stress precedes mitochondrially mediated apoptotic death of cultured fetal cortical neurons. *Journal of Neuroscience Research.* John Wiley & Sons, Ltd, 74(4): 577–588.
- de Rijke, E., P. Out, W. M. A. Niessen, F. Ariese, C. Gooijer dan U. A. Brinkman. 2006. Analytical separation and detection methods for flavonoids. *Journal of Chromatography.* 1112(1): 31–63.

- Ridwan, E. 2013. Etika Pemanfaatan Hewan Percobaan dalam Penelitian Kesehatan. *J Indon Med Assoc.* 63(3): 112-116.
- Rodella, L.F., F. Ricci, E. Borsani, A. Stacchiotti, E. Foglio, G. Favero, R. Rezzani, C. Mariani, dan R. Bianchi. 2008. Aluminium exposure induces Alzheimer's disease-like histopathological alterations in mouse brain. *Histol Histopathol.* 23: 433-439.
- Saleh, M. I., dan R. Hidayat. 2018. Panduan Penggunaan Hewan Coba dan Model Hewan Coba Dalam Penelitian Kedokteran dan Kesehatan. Noer Fikri, Palembang, Indonesia.
- Samad, A. P. A., U. Santoso, M. C. Lee, dan F. H. Nan. 2014. Effects of dietary katuk (*Sauropus androgynus* L. Merr.) on growth, non-specific immune and diseases resistance against *Vibrio alginolyticus* infection in grouper *Epinephelus coioides*. *Fish Shellfish Immunol.* 36: 582-589.
- Santoso, U. 2013. Katuk, Tumbuhan Multi Khasiat. Badan Penerbit Fakultas Pertanian (BPF) UNIB, Bengkulu, Indonesia
- Sarter, M., B. Givens dan J. P. Bruno. 2001. The cognitive neuroscience of sustained attention: where top-down meets bottom-up. *Brain Research Reviews.* 35(2): 146-160.
- Sattar, N. dan G. Ferns. 2005. Endothelial dysfunction. Dalam: Stanner, S. (Editor). *Cardiovascular disease: diet, nutrition and emerging risk factors.* Blackwell Publishing, Oxford, Inggris.
- Satterthwaite, T.D., D. H. Wolf, G. Erus, K. Ruparel, M. A. Elliott, E. D. Gennatas, R. Hopson, C. Jackson, K. Prabhakaran, W. B. Bilker, M. E. Calkins, J. Loughhead, A. Smith, D. R. Roalf, H. Hakonarson, R. Verma, C. Davatzikos, R. C. Gur dan R. E. Gur. 2013. Functional Maturation of the Executive System during Adolescence. *J. Neurosci.* 33(41): 16249-16261.
- Seeley, W. W., dan B. L. Miller. 2013. Alzheimer's Disease and Other Dementias. Dalam: Hauser, S. L. (Editor). *Harrison Neurology in Clinical Medicine* (Halaman 310-322). McGraw-Hill, New York, Amerika Serikat.
- Selkoe, D. J. 2011. Alzheimer's Disease. *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* 3(7): a004457.
- Selvi, V. S., dan A. Bhaskar. 2012. Anti-inflammatory and analgesic activities of the *Sauropus androgynus* (L) Merr. (Euphorbiaceae) plant in experimental animal models. *Der Pharm. Lett.* 4(3): 782-85.
- Serrano-Pozo, A., M. P. Frosch, E. Masliah, dan B. T. Hyman. 2011. Neuropathological Alterations in Alzheimer Disease. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 1(1): a006189.
- Shamim, D., dan M. Laskowski. 2017. Inhibition of Inflammation Mediated Through the Tumor Necrosis Factor  $\alpha$  Biochemical Pathway Can Lead to Favorable Outcomes in Alzheimer Disease. *J. Cent. Nerv. Syst. Dis.* 9: 1-10.
- Sharma, V., M. Mishra, S. Ghosh, R. Tewari, A. Basu, P. Seth dan E. Sen. 2007. Modulation of interleukin-1 $\beta$  mediated inflammatory response in human astrocytes by flavonoids: Implications in neuroprotection. *Brain Research Bulletin.* 73(1): 55-63.
- Sharoar, M. G., A. Thapa, M. Shahnawaz, V. S. Ramasamy, E. R. Woo, S. Y. Shin dan I. S. Park. 2012. Keampferol-3-O-rhamnoside abrogates amyloid beta toxicity by modulating monomers and remodeling oligomers and fibrils to non-toxic aggregates. *Journal of Biomedical Science.* 19(1): 104.
- Sharp, P. dan J. Villano. 2013. *The Laboratory Rat.* Edisi ke-2. CRC Press, Boca Raton, Amerika Serikat.
- Shastri, A., D. M. Bonifati, dan U. Kishore. 2013. Innate immunity and neuroinflammation. *Mediat. Inflamm.* 2013: 342931.

- Shi, Q., S. Chowdhury, R. Ma, K. X. Le, S. Hong, B. J. Caldarone, B. Stevens dan C. A. Lemere. 2017. Complement C3 deficiency protects against neurodegeneration in aged plaque-rich APP/PS1 mice. *Sci. Transl. Med.* 6295: 1–14.
- Silva, A. J. 2002. Molecular and cellular cognitive studies of the role of synaptic plasticity in memory. *Journal of Neurobiology.* 54(1): 224–237.
- Sirait, M. 2007. *Penuntun Fitokimia dalam Farmasi*. Penerbit ITB, Bandung, Indonesia.
- Snyder, J.M., C. E. Hagan, B. Bolon, dan C. D. Keene. 2018. Nervous System. *Dalam*: Treuting, P.M., S. M. Dintzis, dan K. S. Montine (Editor). *Comparative Anatomy and Histology: A Mouse, Rat, and Human Atlas* (Halaman 403-444). Elsevier, Philadelphia, Amerika Serikat.
- Sokolov, A. N., M. A. Pavlova, S. Klosterhalfen dan P. Enck. 2013. Chocolate and the brain: Neurobiological impact of cocoa flavanols on cognition and behavior. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews.* 37(10): 2445–2453.
- Sowash, J. R. 2009. Rat Dissection. <https://jrsowash.wikispaces.com/file/view/rat.student.pdf>, diakses pada 20 Juli 2018.
- Spangenberg, E.E., dan K. N. Green. 2017. Inflammation in Alzheimer's Disease: Lessons learned from microglia-depletion models. *Brain. Behav. Immun.* 61: 1–11.
- Spencer, J. P. E. 2010. The impact of fruit flavonoids on memory and cognition. *Br J Nutr.* 3: 40–47.
- Spencer, J. P. E. The interactions of flavonoids within neuronal signalling pathways. *Genes & nutrition.* 2(3): 257–273.
- Spencer, J. P. E. 2008. Flavonoids: modulators of brain function?. *British Journal of Nutrition.* 99(E-S1): ES60-ES77.
- Spencer, J. P. E. 2008. Food for thought: the role of dietary flavonoids in enhancing human memory, learning and neuro-cognitive performance: Symposium on "Diet and mental health". *Proceedings of the Nutrition Society.* 67(2): 238–252.
- Spencer, J. P. E., D. Vauzour dan C. Rendeiro. 2009. Flavonoids and cognition: The molecular mechanisms underlying their behavioural effects. *Archives of Biochemistry and Biophysics.* 492(1): 1–9.
- Spijker, S. 2011. Dissection of Rodent Brain Regions. *Dalam*: Li, K. W. (Editor). *Neuroproteomics* (Halaman 13-26). Humana Press, New York, Amerika Serikat.
- Stanford Behavioral and Functional Neuroscience Laboratory. 2013. T-maze Spontaneous Alternation. Stanford University, California, Amerika Serikat.
- Stuchlik, A. 2014. Dynamic learning and memory, synaptic plasticity and neurogenesis: an update. *Front. Behav. Neurosci.* 8(106): 1–6.
- Subekti, S., W. G. Piliang, W. Manalu dan T. B. Murdiati. 2007. Komponen sterol dalam ekstrak daun katuk (*Sauropus androgynus*) dan hubungannya dengan sistem reproduksi puyuh. Institut Pertanian Bogor, Bandung, Indonesia.
- Sun, S. W., H. Q. Yu, H. Zhang, Y. L. Zheng, J. J. Wang dan L. Luo. 2007. Quercetin attenuates spontaneous behavior and spatial memory impairment in d-galactose-treated mice by increasing brain antioxidant capacity. *Nutrition Research.* 27(3): 169–175.
- Sung, J. Y., J. S. Goo, D. E. Lee, D. Q. Jin, J. L. Bizon, M. Gallagher dan J. S. Han. 2008. Learning strategy selection in the water maze and hippocampal CREB phosphorylation differ in two inbred strains of mice. *Learning & memory.* 15(4): 183–188.
- Suparmi, Sampurna, N. A. C. Sadyah, A. M. Ednisari, G. D. Urfani, I. Laila, dan H. R. Saintika. 2016. Anti-anemia Effect of Chlorophyll from Katuk (*Sauropus androgynus*) Leaves on Female Mice Induced Sodium Nitrite. *Pharmacogn. J.* 8(4): 375–379.

- Suprayogi, A. 2000. Studies on the biological effects of *Sauropus androgynus* (L.) Merr: Effects on milk production and the possibilities of induced pulmonary disorder in lactating sheep. Cuvillier Verlag, Gottingen, Jerman.
- Susanti, N. M. P., I. N. A. Budiman, dan N. K. Warditiani. 2014. Skrining Fitokimia Ekstrak Etanol 90% Daun Katuk (*Sauropus androgynus* (L.) Merr.). J. Farm. Udayana. 3(1): 83–86.
- Thal, D. R., W. S. T. Griffin, R. A. I. de Vos, E. Ghebremedhin. 2008. Cerebral amyloid angiopathy and its relationship to Alzheimer's disease. *Acta Neuropathologica*, 115(6): 599–609.
- Thenmozhi, A. J., T. R. W. Raja, U. Janakiraman dan T. Manivasagam. 2015. Neuroprotective Effect of Hesperidin on Aluminium Chloride Induced Alzheimer's Disease in Wistar Rats. *Neurochem Res*. 40(4): 767–776.
- Trimper, J. B., C. R. Galloway, A. C. Jones, K. Mandi dan J. R. Manns. 2017. Gamma Oscillations in Rat Hippocampal Subregions Dentate Gyrus, CA3, CA1, and Subiculum Underlie Associative Memory Encoding. *Cell Reports*. 21: 2419–2432.
- Tsanov, M. 2017. Speed and Oscillations: Medial Septum Integration of Attention and Navigation. *Frontiers in systems neuroscience*. 11: 67.
- Valerio, S. dan J. S. Taube. 2012. Path integration: how the head direction signal maintains and corrects spatial orientation. *Nature neuroscience*. 15(10): 1445–1453.
- Vauzour, D., K. Vafeiadou, A. Rodriguez-Mateos, C. Rendeiro dan J. P. E. Spencer. 2008. The neuroprotective potential of flavonoids: a multiplicity of effects. *Genes & nutrition*. 3(3–4): 115–126.
- Vega-Flores, G., A. Gruart dan J. M. Delgado-García. 2014. Involvement of the GABAergic septo-hippocampal pathway in brain stimulation reward. *PloS one*. 9(11): e113787–e113787.
- Venkatesan, R., E. Ji dan S. Y. Kim. 2015. Phytochemicals That Regulate Neurodegenerative Disease by Targeting Neurotrophins: A Comprehensive Review. *BioMed Research International*. 2015: 1–17.
- Walton, J. R. 2009. Functional impairment in aged rats chronically exposed to human range dietary aluminum equivalents. *NeuroToxicology*. 30(2): 182–193.
- Walton, J. R. 2012. Cognitive Deterioration and Associated Pathology Induced by Chronic Low-Level Aluminum Ingestion in a Translational Rat Model Provides an Explanation of Alzheimer's Disease, Tests for Susceptibility and Avenues for Treatment. *International Journal of Alzheimer's Disease*. 2012: 1–17.
- Wan, X., R. F. Wang dan J. A. Crowell. 2010. The effect of active selection in human path integration *Journal of Vision*. 10(11): 25.
- Wang, C. N., C. W. Chi, Y. L. Lin, C. F. Chen dan Y. J. Shiao. 2001. The Neuroprotective Effects of Phytoestrogens on Amyloid  $\beta$  Protein-induced Toxicity Are Mediated by Abrogating the Activation of Caspase Cascade in Rat Cortical Neurons. *Journal of Biological Chemistry*. 276(7): 5287–5295.
- Wang, J., L. Ho, Z. Zhao, I. Seror, N. Humala, D. L. Dickstein, M. Thiyagarajan, S. S. Percival, S. T. Talcott dan G. M. Pasinetti. 2006. Moderate consumption of Cabernet Sauvignon attenuates A $\beta$  neuropathology in a mouse model of Alzheimer's disease. *FASEB Journal*. 20(13): 2313–2320.
- Warburton, E.C. 2015. Long-Term Potentiation and Memory. Dalam: Stolerman, I.P. dan L. H. Price (Editor). *Encyclopedia of Psychopharmacology* (halaman 928-932). Springer, Berlin, Jerman.



- Ward, M. G., G. Li, V. C. Barbosa-Lorenzi dan M. Hao. 2017. Stigmasterol prevents glucolipotoxicity induced defects in glucose-stimulated insulin secretion. *Scientific reports*. 7(1): 9536.
- Wei, S.L. 2015. The effects of elicitors and precursor on in vitro cultures of *Sauropus androgynus* for sustainable metabolite production and antioxidant capacity improvement. University of Nottingham, Selangor, Malaysia.
- Wenk, G.L. 2001. Assessment of Spatial Memory Using the T Maze. *Curr. Protoc. Neurosci.* 8.5B: 8.5B.1-8.5B.7.
- Williams, C. M., M. A. El Mohsen, D. Vauzour, C. Rendeiro, L. T. Butler, J. A. Ellis, M. Whiteman dan J. P. E. Spencer. 2008. Blueberry-induced changes in spatial working memory correlate with changes in hippocampal CREB phosphorylation and brain-derived neurotrophic factor (BDNF) levels. *Free Radical Biology and Medicine*. 45(3): 295–305.
- Williams, R. J. dan J. P. E. Spencer. 2012. Flavonoids, cognition, and dementia: Actions, mechanisms, and potential therapeutic utility for Alzheimer disease. *Free Radical Biology and Medicine*. 52(1): 35–45.
- Williams, R. J., J. P. E. Spencer dan C. Rice-Evans. 2004. Flavonoids: antioxidants or signalling molecules?. *Free Radical Biology and Medicine*. 36(7): 838–849.
- Yadav, M., M. Parle, D. K. Jindal dan S. Dhingra. 2018. Protective effects of Stigmasterol against ketamine-induced psychotic symptoms: Possible behavioral, biochemical and histopathological changes in mice. *Pharmacological Reports*. 70(3): 591–599.
- Yang, E. J., E. W. Lin dan T. K. Hensch. 2012. Critical period for acoustic preference in mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 109 Suppl(Suppl 2): 17213–17220.
- Yang, Y., X. Liu, T. Wu, W. Zhang, J. Shu, Y. He, dan S. J. Tang. 2018. Quercetin attenuates AZT-induced neuroinflammation in the CNS. *Sci. Rep.* 8: 6194–6201.
- Yao, Y., D. D. Han, T. Zhang dan Z. Yang. 2009. Quercetin improves cognitive deficits in rats with chronic cerebral ischemia and inhibits voltage-dependent sodium channels in hippocampal CA1 pyramidal neurons. *Phytotherapy Research*. 24(1): 136–140.
- Yassin, N. A. Z., S. M. A. El-Shenawy, K. A. Mahdy, N. A. M. Gouda, A. E-F. H. Marrie, A. R. H. Farrag, dan B. M. M. Ibrahim. 2013. Effect of *Boswellia serrata* on Alzheimer's disease induced in rats. *J Arab Soc Med Res*. 8: 1–11.
- Zahn, R., dan A. Burns, A. 2017. Dementia disorders: an overview. Dalam: Waldemar, G., dan A. Burns (Editor). *Alzheimer's Disease* (Halaman 1-6). Oxford University Press, Oxford, Inggris.
- Zhang, F. dan L. Jiang. 2015. Neuroinflammation in Alzheimer's disease. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 11: 243–256.