

**Uji Aktivitas Antidemensia pada *Water Kefir* secara *In Vivo*  
dengan Metode Trial Maze terhadap Tikus Albino Jantan  
Galur Wistar (*Rattus norvegicus*)**

**Laporan Tugas Akhir**

**F. Fatturochman Cahyadi Mut'aqin  
11171091**



**Universitas Bhakti Kencana  
Fakultas Farmasi  
Program Strata I Farmasi  
Bandung  
2021**

## ABSTRAK

### Uji Aktivitas Antidemensia pada *Water Kefir* Secara *In Vivo* Dengan Metode Trial Maze Terhadap Tikus Albino Jantan Galur Wistar (*Rattus norvegicus*)

Oleh :  
F. Fatturochman Cahyadi Mut'aqin  
11171091

Demensia merupakan penyakit sel saraf di otak, yang ditandai dengan gangguan memori dan hilangnya kecerdasan. Prevalensi demensia semakin meningkat seiring bertambahnya usia. Di Indonesia, jumlah Orang Dengan Demensia (ODD) terus meningkat dari  $\pm 1$  juta di tahun 2013 menjadi  $\pm 1,2$  juta orang di tahun 2016, yang akan meningkat menjadi  $\pm 2$  juta orang di tahun 2030 dan  $\pm 4$  juta orang di tahun 2050. Tujuan dari penelitian ini untuk membuktikan efektivitas antidemensia pada water kefir. Penelitian dilakukan secara *In Vivo* metode *memory test* dan *behavioural test* pada tikus albino Jantan galur wistar dengan menggunakan *The Hebb-William Maze* sebagai alat pengujian. Water kefir dengan konsentrasi 10 mL/200gr BB Tikus memiliki potensi yang tinggi terhadap aktivitas antidemensia. Water kefir memiliki perbedaan bermakna secara statistik ( $p < 0,05$ ), memiliki aktivitas sebagai antidemensia dengan meningkatkan penurunan waktu latensi dan jumlah daerah kesalahan pada labirin.

Kata Kunci: Antidemensia, *behavioural test*, *memory test*, *The Hebb-William maze*, *Wistar*, *Water Kefir*

## **ABSTRACT**

### **Antidementia Activity in *Water Kefir* by In Vivo Using Trial Maze Method on Male Wistar Rats (*Rattus norvegicus*)**

**By:**  
**F. Fatturochman Cahyadi Mut'aqin**  
**11171091**

Dementia is a disease of the nerve cells in the hippocampus, which is characterized by impaired memory and loss of intelligence. The prevalence of dementia increases with age. In Indonesia, the number of people with dementia will continue to increase from  $\pm 1$  million in 2013 to  $\pm 1.2$  million people in 2016, which will increase to  $\pm 2$  million people in 2030 and  $\pm 4$  million people in 2050. The aim of this study was to prove the effectiveness of antidementia on water kefir. The research was conducted using In Vivo memory test method and behavioral test on Male albino rats Wistar strain using The Hebb-William Maze as a testing. Water kefir with concentration of 10 mL/200gr Weight of Rats has a high potential for antidementia activity. Water kefir has a statistically significant difference ( $p < 0,05$ ), has activity as an antidementia by increasing the decrease in latency time and error zone in the maze.

**Keywords:** Antidemnesia, behavioral test, memory test, The Hebb-William maze, Wistar, water kefir

## LEMBAR PENGESAHAN

**Uji Aktivitas Antidemensia pada *Water Kefir* Secara *In Vivo* Dengan Metode Trial Maze Terhadap Tikus Albino Jantan Galur Wistar (*Rattus norvegicus*)**

### Laporan Tugas Akhir

Diajukan untuk memenuhi persyaratan kelulusan Sarjana Farmasi

**F. Fatturochman Cahyadi Mut'aqin**  
**11171091**

Bandung, 1 Agustus 2021

Menyetujui,

Pembimbing Utama,

Pembimbing Serta,



(Apt. Widhya Aligita, M.Si.)  
NIDN. 0401018603



(Dr. Apt. Ari Yuniarto, M.Si.)  
NIDN. 0418068702

## KATA PENGANTAR

*Assalamu'alaikum warahmatullah wabarakatuh*

*alhamdulillah rabbil 'aalamiin*, Puji syukur penulis haturkan kehadiran Allah SWT yang telah menganugerahkan Rahmat-Nya, Ridho-Nya, serta Inayah-Nya, penulis dapat menyelesaikan skripsi ini dengan baik. Shalawat dan salam senantiasa tercurah kepada Rasulullah SAW yang mengantarkan manusia dari zaman kegelapan.

Skripsi ini merupakan tugas akhir untuk memenuhi persyaratan guna mencapai gelar Sarjana Farmasi. Penulis menyadari dalam penyelesaian skripsi ini banyak pihak yang telah membantu baik secara moril maupun materil, oleh karena itu pada kesempatan ini penulis mengucapkan banyak terima kasih kepada yang terhormat :

1. Kedua Orang tua, Mamah dan Papah yang tercinta, yang telah menjadi orang tua terhebat sejagat raya, yang selalu memberikan motivasi, nasehat, cinta, perhatian, dan kasih sayang serta doa yang tentu takkan bisa penulis balas.
2. Bapak Dr. Apt. Entris Sutrisno, MH.Kes. selaku Rektor Universitas Bhakti Kencana Bandung
3. Ibu Dr. Apt. Patonah, M.Si. dan Ibu Apt. Lia Marliani, M.Si. selaku Dekan dan Wakil Dekan Fakultas Farmasi Universitas Bhakti Kencana Bandung
4. Bapak Apt. Aris Suhardiman, M.Si. dan Bapak Apt. Hendra Mahakam Putra, M.S.Farm. selaku Ketua dan Sekretaris Program Sarjana Farmasi Universitas Bhakti Kencana Bandung.
5. Ibu Apt. Widhya Aligita, M.Si. dan Bapak Dr. Apt. Ari Yuniarto, M.Si. selaku dosen pembimbing skripsi yang telah banyak memberikan masukan dan saran-saran kepada peneliti sejak awal pembuatan skripsi sampai kepada terselesaikannya skripsi ini.
6. Seluruh civitas akademika Universitas Bhakti Kencana Bandung yang telah memberikan pengetahuan dan jasanya kepada penulis selama mengikuti perkuliahan.
7. Kepada para sahabat yaitu: Lupi Sukmawan, Fina Adiya Garini, Nurlisa Amelia, Dias Anggun Prasiwi, Melani Samsi Sidiq, *Partner in Crime*: Zihan Asri Ananda, *Partner at Laboratorium*: Yuyun Asri Wahyuni, dan seluruh teman-teman kuliah di Fakultas

Farmasi Universitas Bhakti Kencana, serta Ka Verent alex sebagai kakak tingkat. Mereka yang telah memberikan arahan dan pencerahan, terima kasih atas saran dan do'a yang diberikan serta kepada teman-teman yang tidak dapat disebutkan satu persatu, penulis ucapkan terima kasih, semoga Allah selalu memberikan rahmatnya kepada kita semua.

8. *Last but not least, I would like to thank myself, who has been struggling, passionate, patient, and persistent since the beginning of life till now. Thanks to myself for trying to be calm in every problem, and keep smiling in every situation. I WANNA THANK ME, for believing in me, for doing all this hard life, for having no days off, for never quitting.*

Akhirnya penulis mengharapkan skripsi ini dapat bermanfaat bagi rekan-rekan mahasiswa dan para pembaca sekalian. Semoga allah SWT selalu melimpahkan taufik dan hidayah-Nya kepada kita semua.

*Wassalamu 'alaikum warahmatullah wabarakatuh*

Bandung, 1 Agustus 2021



(F. Fatturochman Cahyadi Mut'aqin)

## DAFTAR ISI

<b>ABSTRAK</b> .....	<b>i</b>
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>ii</b>
<b>LEMBAR PENGESAHAN</b> .....	<b>iii</b>
<b>KATA PENGANTAR</b> .....	<b>iv</b>
<b>DAFTAR ISI</b> .....	<b>vi</b>
<b>DAFTAR GAMBAR DAN ILUSTRASI</b> .....	<b>ix</b>
<b>DAFTAR BAGAN</b> .....	<b>x</b>
<b>DAFTAR TABEL</b> .....	<b>xi</b>
<b>DAFTAR LAMPIRAN</b> .....	<b>xii</b>
<b>DAFTAR SINGKATAN DAN LAMBANG</b> .....	<b>xiii</b>
<b>BAB I. PENDAHULUAN</b> .....	<b>1</b>
<b>1.1. Latar belakang</b> .....	<b>1</b>
<b>1.2. Rumusan masalah</b> .....	<b>3</b>
<b>1.3. Tujuan penelitian</b> .....	<b>3</b>
<b>1.4. Manfaat Penelitian</b> .....	<b>3</b>
<b>1.5. Hipotesis penelitian</b> .....	<b>3</b>
<b>1.6. Tempat dan waktu Penelitian</b> .....	<b>4</b>
<b>BAB II. TINJAUAN PUSTAKA</b> .....	<b>5</b>
<b>2.1. Sel-sel pada Sistem Saraf</b> .....	<b>5</b>
2.1.1. Neuron.....	5
2.1.2. Neuroglia.....	9
<b>2.2. Komunikasi Sel-sel dalam Sistem Saraf</b> .....	<b>10</b>
2.2.1. Sinaps Listrik .....	10
2.2.2. Sinaps Kimia .....	11
<b>2.3. Integrasi Transfer Informasi Saraf</b> .....	<b>12</b>
2.3.1. Divergensi .....	12
2.3.2. Konvergensi .....	12
<b>2.4. Organisasi Sistem Saraf</b> .....	<b>13</b>
2.4.1. Sistem saraf pusat.....	14
2.4.2. Sistem saraf tepi .....	18
<b>2.5. Demensia</b> .....	<b>22</b>
<b>2.6. Subtipe Demensia</b> .....	<b>22</b>
2.6.1. Demensia Alzheimer's .....	22

2.6.2. Demensia Body Lewy .....	22
2.6.3. Demensia Frontotemporal .....	23
2.6.4. Parkinson's Disease Dementia .....	23
2.6.5. Vaskular Dementia .....	23
<b>2.7. Epidemiologi .....</b>	<b>23</b>
<b>2.8. Etiologi .....</b>	<b>24</b>
<b>2.9. Patofisiologi .....</b>	<b>24</b>
2.9.1. Demensia Alzheimer .....	25
<b>2.10. Penatalaksanaan Terapi .....</b>	<b>26</b>
2.10.1. Farmakologi .....	26
2.10.2. Nonfarmakologi .....	29
<b>2.11. Pemeriksaan Penunjang .....</b>	<b>30</b>
<b>2.12. Water kefir .....</b>	<b>30</b>
<b>2.13. The Hebb-William Maze .....</b>	<b>32</b>
<b>BAB III. METODOLOGI PENELITIAN .....</b>	<b>34</b>
<b>3.1. Lokasi dan Waktu Penelitian .....</b>	<b>34</b>
3.1.1. Lokasi Penelitian .....	34
3.1.2. Waktu Penelitian .....	34
<b>3.2. Subyek Penelitian .....</b>	<b>34</b>
<b>3.3. Metode Pengumpulan Data .....</b>	<b>34</b>
<b>3.4. Analisis Data .....</b>	<b>34</b>
<b>BAB IV. PROSEDUR PENELITIAN .....</b>	<b>35</b>
<b>4.1. Pembuatan Larutan Water Kefir .....</b>	<b>35</b>
<b>4.2. Standarisasi Water Kefir .....</b>	<b>35</b>
4.2.1. Organoleptis .....	35
4.2.2. pH .....	35
4.2.3. Kadar Asam Laktat .....	35
4.2.4. Kadar Alkohol .....	35
<b>4.3. Fase Habitulasi/Aklisasi .....</b>	<b>36</b>
<b>4.4. Fase Akuisisi .....</b>	<b>36</b>
<b>4.5. Fase Pengujian .....</b>	<b>37</b>
<b>BAB V. HASIL DAN PEMBAHASAN .....</b>	<b>38</b>
<b>5.1. Water Kefir .....</b>	<b>38</b>
5.1.1. Organoleptis .....	38
5.1.2. Standarisasi Water Kefir .....	38



<b>5.2. Hasil dan Pembahasan Pengujian .....</b>	<b>39</b>
5.2.1. Banyak Daerah Kesalahan ( <i>error zone</i> ).....	40
5.2.2. Waktu Latensi .....	41
5.2.3. Persentase perubahan Waktu latensi dan <i>Error zone</i> .....	43
<b>BAB VI. SIMPULAN DAN SARAN.....</b>	<b>45</b>
<b>6.1. Kesimpulan.....</b>	<b>45</b>
<b>6.2. Saran .....</b>	<b>45</b>
<b>DAFTAR PUSTAKA .....</b>	<b>46</b>

## DAFTAR GAMBAR DAN ILUSTRASI

Gambar 2.1 Bagian-bagian dari Neuron.....	5
Gambar 2.2 Bagian Ujung Akson atau sinaps.....	6
Gambar 2.3 Kategori Fungsional Neuron .....	7
Gambar 2.4 Jalur Transmisi Informasi Neuron.....	8
Gambar 2.5 Kategori Struktural Neuron .....	8
Gambar 2.6 Bentuk Sel Neuroglia.....	9
Gambar 2.7 Potensial Transmembran pada Neuron.....	10
Gambar 2.8 Frekuensi Potensial Aksi Dari Kekuatan Suatu Rangsang.....	11
Gambar 2.9 Jalur Sinapsis pada Neuron.....	13
Gambar 2.10 Bagian-bagian otak manusia.....	14
Gambar 2.11 Lapisan korteks serebrum.....	15
Gambar 2.12 Susunan Saraf Spinal .....	19
Gambar 2.13 Jalur Motorik Somatik .....	20
Gambar 2.14 Jalur Otonom .....	21
Gambar 2.15 Skema The Hebb-William Maze: A) Fase Akuisisi dan B) Fase Pengujian .....	33
Gambar 5.1 Grafik Persentase Perubahan Banyak Kesalahan (Error) pada Trial Maze .....	43
Gambar 5.2 Grafik Persentase Perubahan Waktu Latensi pada Trial Maze .....	43
Gambar Lampiran 3.1 W0 (Pikno Kosong).....	52
Gambar Lampiran 3.2 W1 (Pikno + Aquadest).....	52
Gambar Lampiran 3.3 (Pikno + Sampel ) .....	52

## **DAFTAR BAGAN**

Bagan 2.1 Organisasi Sistem Saraf .....	13
Bagan 2.2 Refleks Saraf Sederhana.....	14
Bagan 2.3 Refleks Saraf Kompleks.....	15

**DAFTAR TABEL**

Tabel II.1 Dua belas Pasang Saraf Kranial.....	18
Tabel II.2 Terapi Farmakologi Kognitif pada Demensia .....	27
Tabel II.3 Terapi Farmakologi Non-Kognitif pada Demensia .....	27
Tabel II.4. Sumber makanan probiotik dan prebiotik.....	31
Tabel II.5 Potensi Water kefir sebagai Antioksidan.....	32
Tabel IV.1 Desain Protokol Kerja .....	37
Tabel V.1 Hasil Standarisasi Water kefir .....	38
Tabel V.2 Rata-rata Total Banyak Kesalahan Tikus Albino Jantan Galur Wistar .....	40
Tabel V.3 Rata-rata Total Waktu Latensi Tikus Albino Jantan Galur Wistar .....	42

## DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1 Surat Permohonan Izin Penelitian.....	50
Lampiran 2 Surat Persetujuan Etik.....	51
Lampiran 3 Standarisasi Waterkfir.....	52
Lampiran 4 Surat Pernyataan Bebas Plagiasi .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
Lampiran 5 Surat Persetujuan untuk dipublikasikan di media on line ....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>

**DAFTAR SINGKATAN DAN LAMBANG**

SINGKATAN	NAMA
<b>5-HT</b>	<i>5-Hydroxytryptamine</i>
<b>Ach</b>	Asetilkolin
<b>AMP</b>	<i>Adenosin Monophosphate</i>
<b>ANS</b>	<i>Autonomic Nervous System</i>
<b>ATP</b>	<i>Adenosin Triphosphate</i>
<b>CCK</b>	<i>Cholecystokinin</i>
<b>CN</b>	<i>Cranial Neuron</i>
<b>DLB</b>	Demensia Body Lewy
<b>DPP</b>	Demensia Penyakit Parkinson
<b>FTD</b>	Frontotemporal Dementia
<b>GABA</b>	<i>Gamma-Aminobutyric</i>
<b>MMSE</b>	<i>Mini-Mental State Examination</i>
<b>NE</b>	Norepinefrin
<b>NMDA</b>	<i>N-Methyl-D-Aspartate</i>
<b>NMI</b>	<i>Neuromuscular-Junction</i>
<b>NO</b>	<i>Nitric Oxide</i>
<b>ODD</b>	Orang Dengan Demensia
<b>ROS</b>	<i>Reactive Oxygen Species</i>
<b>RNS</b>	<i>Reactive Nitrogen Species</i>
<b>SCOBY</b>	<i>Symbiotic Culture of Bacteria and Yeasts</i>
<b>SNS</b>	<i>Somatic Nervous System</i>
<b>SSO</b>	Sistem Saraf Otonom
<b>SSP</b>	Sistem Saraf Pusat
<b>SST</b>	Sistem Saraf Tepi

## BAB I. PENDAHULUAN

### 1.1. Latar belakang

Secara umum demensia digunakan untuk menggambarkan keadaan suatu penyakit akibat kerusakan kognitif yang bersifat progresif dan dapat mempengaruhi aktivitas sehari-hari (Wicitania, 2016). Demensia adalah penyakit sel saraf di otak, yang ditandai dengan gangguan memori dan hilangnya kecerdasan. (Srivastava and Pradesh, 2019), penurunan fungsi sel saraf dipengaruhi oleh faktor usia, yang akan menyebabkan penurunan kualitas dan perkembangan memori, serta memicu stres oksidatif (Heroweti et al., 2019) yang akan menyebabkan kerusakan pada sel-sel di otak. Kerusakan ini mengganggu kemampuan sel-sel otak untuk berkomunikasi satu sama lain (Alzheimer's Association, 2020). Stres oksidatif yang meningkat karena adanya radikal bebas tinggi baik dari luar tubuh atau dari dalam tubuh yang akan merusak sel-sel neuron dan sel lainnya (Heroweti et al., 2019). Selain usia, faktor risiko lain yang dapat mempengaruhi demensia yaitu hipertensi dan/atau penyakit kardiovaskular lainnya, depresi atau gangguan mental, faktor aktivitas sosial dan lingkungan (Nisa and Lisiswanti, 2016), dan faktor genetik yang diturunkan yaitu gen Apolipoprotein E (APOE)-e4 (Alzheimer Association, 2019).

Salah satu radikal bebas yang tinggi dalam merusak sel saraf di otak adalah senyawa aluminium dan turunannya, senyawa aluminium merangsang produksi radikal bebas di otak yang dapat menyebabkan terjadinya neurodegeneratif pada AD, parkinsonisme dan iskemia. Senyawa ion  $Al^{3+}$  merupakan radikal bebas yang terbentuk dari senyawa aluminium, senyawa ion  $Al^{3+}$  ini memiliki kutub positif yang kuat dan radius ionik yang relatif kecil dibandingkan dengan ion logam (radikal bebas) lainnya seperti  $Ca^{2+}$ ,  $Zn^{2+}$  dan  $Na^{+}$  yang memberikan kemampuan untuk mengikat daerah metal-binding di asam amino (seperti histidine, tirosin dan arginin) atau asam amino fosfor, yang bertindak sebagai cross-linker. Pengikatan radikal bebas terhadap protein dapat menyebabkan oligomerisasi dan perubahan konformasi yang dapat menghambat degradasi dengan protease dan membentuk plak amyloid. Pemberian kronis  $Al^{3+}$  dapat merusak Long-Term Potentiation (LTP) atau potensiasi jangka panjang dan berbagai enzim yang membantu dalam proses sintesis neurotransmitter serta mempengaruhi kandungan neurotransmitter.  $Al^{3+}$  juga menghambat saluran Voltage-gated  $Ca^{2+}$  dan reseptor neurotransmitter, merusak transmisi sinaptik, serta mengubah reaktivitas emosional dan gangguan berbagai fungsi otak yang terkait dengan pembelajaran dan memori atau kemampuan intelegensi (Falode et al., 2017).

Prevalensi demensia semakin meningkat seiring bertambahnya usia. Di Indonesia, jumlah Orang Dengan Demensia (ODD) akan terus meningkat dari  $\pm 1$  juta di tahun 2013 (Wibowo et al., 2015) menjadi  $\pm 1,2$  juta orang di tahun 2016, yang akan meningkat menjadi  $\pm 2$  juta orang di tahun 2030 dan  $\pm 4$  juta orang di tahun 2050 (Alzheimer's Association, 2020). Dalam waktu 10 tahun diperkirakan akan terjadi peningkatan usia harapan hidup dari 68,6 menjadi 72,7 tahun di tahun 2014, yang akan diikuti peningkatan jumlah lansia sebesar 23,9 juta di tahun 2010, dan 28,8 juta di tahun 2020. Kelompok umur 0-14 dan 15-49 tahun akan mengalami penurunan sedangkan kelompok lansia 50 sampai >65 tahun akan mengalami peningkatan di tahun 2010-2035 (Wibowo et al., 2015). Di United Kingdom pada bulan Mei 2020 mencatat bahwa kematian yang diakibatkan oleh covid-19 sebanyak 11.950 (25,6 %) kasus kematian merupakan penyintas demensia, yang memang target atau prevalensi terkena virus tersebut lebih tinggi dilihat dari faktor usia, kemampuan kognitif, dan sistem imun yang mulai menurun (Livingston et al., 2020).

Antioksidan merupakan agen atau zat yang dapat menangkal radikal bebas yang merusak sel akibat oksidatif (Pittella et al., 2009). Produk makanan atau minuman fermentasi memiliki efek positif seperti antioksidan, antimikroba, antikarsinogenik, antihiperlipidemia, antihiperqlikemia, antimutagenik dan sifat probiotik yang kaya akan nutrisi (Çevik et al., 2019). Penyakit neurodegeneratif yang diakibatkan oleh demensia adalah *Creutzfeldt-Jakob Disease*, *Lewy Body Dementia*, *Frontotemporal Dementia*, *Huntington's Disease*, Demensia campuran, *Normal Pressure Hydrocephalus*, *Posterior Cortical Atrophy*, *Parkinson's Disease Dementia*, *Down Syndrome and Alzheimer's Disease*, *Vaskular Dementia*, dan *Korsakoff syndrome* (Alzheimer Association, 2019)

Water Kefir adalah kefir non-susu yang menghasilkan molekul atau senyawa polipeptida, polisakarida, asam organik, dan senyawa lainnya dari hasil fermentasi larutan gula yang mengandung asam laktat, asam asetat dan alkohol (Alyasadi et al., 2016) baik sintesis atau langsung dari biji-bijian (Young, 2015). Water Kefir ini memiliki antioksidan yang tahan terhadap pH dan panas yang kuat (Anfiteatro, 2009). Water Kefir bisa dikonsumsi dari anak-anak hingga dewasa dan juga bagi penyintas intoleransi terhadap laktosa karena tidak mengandung susu (Young, 2015).

Tujuan dari penelitian ini untuk mengetahui potensi Water Kefir sebagai antidementia sebagai preventif atau pencegahan, pemeliharaan dan pengobatan/perbaikan demensia itu sendiri. Dilihat dari kemampuan Water Kefir sebagai antioksidan, antiinflamasi, serta zat lain yg dapat membantu dalam pemulihan atau regenerasi sel-sel dalam tubuh serta untuk menentukan konsentrasi mana yang efektif atau memiliki aktivitas sebagai antidemensia.



## 1.2. Rumusan masalah

Berdasarkan latar belakang masalah, maka dapat dirumuskan masalah pada penelitian ini, yaitu:

- a. Apakah Water Kefir memiliki aktivitas antidemensia terhadap tikus albino jantan galur wistar?
- b. Pada konsentrasi berapakah Water Kefir dapat memberikan aktivitas terhadap tikus albino jantan galur wistar?

## 1.3. Tujuan penelitian

- a. Untuk membuktikan ada tidaknya efek antidemensia dari Water Kefir pada tikus albino jantan galur wistar
- b. Untuk mengetahui efektivitas dari Water Kefir terhadap pengobatan antidemensia atau peningkatan daya ingat pada tikus albino jantan galur wistar

## 1.4. Manfaat Penelitian

- a. Manfaat Teoritis

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan wawasan dan pengetahuan ilmiah mengenai antidemensia dengan pemberian Water Kefir yang memiliki aktivitas sebagai antidemensia atau neuroprotektor yang telah banyak dilakukan secara empiris.

- b. Manfaat Aplikatif

Penelitian ini diharapkan dapat sebagai pengembangan fermentasi Water Kefir yang dapat berkhasiat sebagai antidemensia dan dapat dibuktikan dengan penelitian ke hewan uji.

## 1.5. Hipotesis penelitian

Pada penelitian Uji Aktivitas Water Kefir Sebagai Antidemensia Dengan Metode Trial Maze Pada Tikus Albino jantan Galur Wistar (*Rattus norvegicus*) peneliti menduga bahwa Water Kefir memiliki aktivitas sebagai antidemensia baik dalam pemeliharaan sel otak dari radikal bebas atau peningkatan daya ingat terhadap hewan uji yaitu tikus albino galur wistar tersebut. Dikarenakan dari Water Kefir sendiri memiliki antioksidan, serta nutrisi lain yang dapat menunjang dalam pemeliharaan sel.

### **1.6. Tempat dan waktu Penelitian**

Laboratorium Universitas Bhakti Kencana Bandung, Jl. Soekarno-Hatta No.754, Cipadung Kidul, Kec. Panyileukan, Kota Bandung, Jawa Barat 40614.

## BAB II. TINJAUAN PUSTAKA

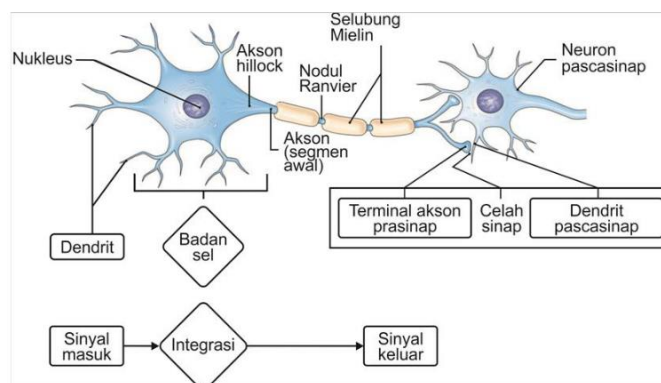
### 2.1. Sel-sel pada Sistem Saraf

#### 2.1.1. Neuron

Neuron merupakan unit struktural dan fungsional terkecil yang mengatur proses informasi komunikasi dan kontrol sistem saraf. Neuron memiliki berbagai bentuk dan fungsi yang bersifat amitotik atau tidak mengalami mitosis, neuron memiliki karakter iritabilitas yaitu kemampuan untuk merespon rangsangan dengan membentuk impuls saraf, dan karakter konduktivitas yaitu kemampuan mengirimkan impuls saraf ke neuron lain atau sel efektor melalui akson-akson yang saling terhubung. Sinyal yang dihantarkan dari neuron memerlukan neurotransmitter dan atau listrik sebagai mediator penghantaran informasi (Chalik, 2016).

##### a. Bagian-bagian Neuron

Neuron terdiri dari tiga bagian yaitu badan sel, dendrit, dan akson.

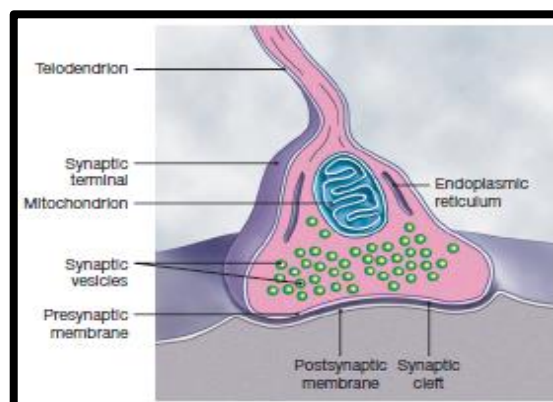


Gambar 2.1 Bagian-bagian dari Neuron (Sumber: Chalikh, 2016)

- Pada badan sel saraf terdapat inti sel, sitoplasma, sentrosom, badan golgi, mitokondria, lisosom. Inti sel merupakan pusat kontrol sel. Badan sel berfungsi untuk menerima rangsangan dari dendrit dan meneruskannya ke akson. Dalam sitoplasma badan sel, terdapat retikulum endoplasma kasar, memiliki struktur granular disebut sebagai badan *nissl*, disebut juga zat *chromatophilic*, dan merupakan tempat sintesis protein (Chalik, 2016).
- Dendrit merupakan prosesus tipis yang bercabang dan menerima informasi dari sel lain. Dendrit berukuran panjang dan dapat menjangkau sel yang jauh, sehingga dapat memperluas kerja neuron dalam menerima informasi dari atau

ke sel yang jauh. Cabang dari dendrit berfungsi dalam menerima rangsangan atau sinyal dari sel lain, cabang ini disebut duri dendritik yang memiliki poliribosom dan dapat membuat proteinnya sendiri. Duri dendritik dapat mengubah ukuran dan bentuknya sebagai respon terhadap masukan dari sel tetangga. Perubahan morfologis yang terjadi berkaitan dengan proses pembelajaran dan memori, dan juga keadaan patologis. Kelainan genetik juga menyebabkan retardasi mental dan penyakit neurodegeneratif (Silverthorn, 2013).

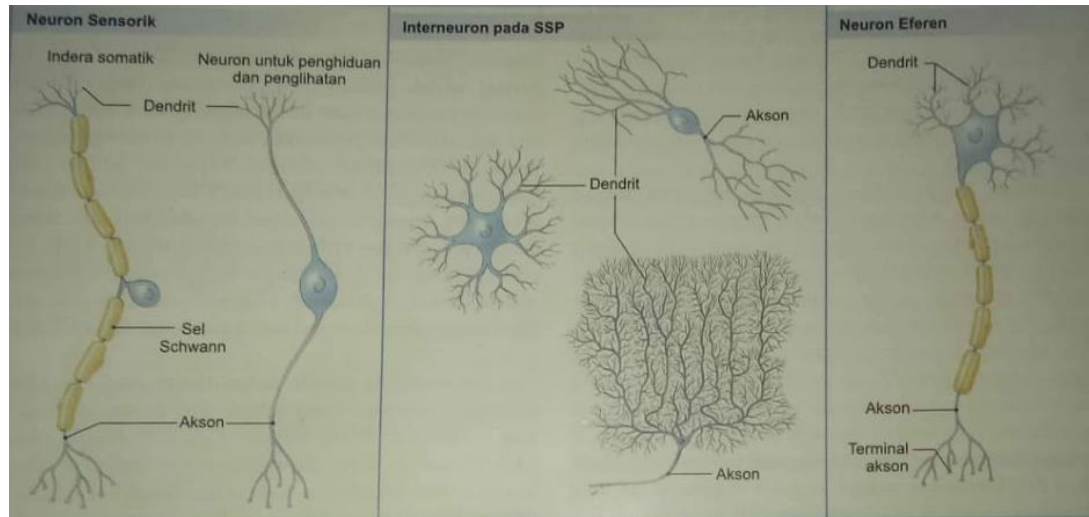
- Akson merupakan perpanjangan sitoplasma yang berfungsi untuk menyalurkan impuls. Akson bagian akhir bercabang – cabang disebut sebagai telodendria, ujung telodendria disebut juga terminal sinaps yang berperan untuk komunikasi dengan sel lain. Benang tipis yang terkandung dalam akson disebut neurofibril. Neurofibril ditutupi oleh beberapa lapisan membran mielin, yang mengandung banyak zat lemak dan memiliki fungsi untuk mempercepat jalannya rangsangan. Di bagian luar akson terdapat lapisan lemak yang disebut mielin, yang merupakan kumpulan sel schwann yang menempel pada akson. Sel schwann adalah sel neuroglia yang membentuk selubung lemak di seluruh serabut saraf mielin (Silverthorn, 2013;Chalik, 2016).
- Sinaps merupakan bagian dimana neuron berkomunikasi dengan sel lain, pada bagian ini melibatkan dua sel yaitu sel presinaps yang berfungsi untuk mengirimkan sinyal, dan postsinaps yang menerima pesan atau respon, dapat berupa sel otot, sel sekretori, atau sel adiposit. Kedua sel ini dipisahkan oleh ruang yang disebut dengan *synaptic cleft*, komunikasi selnya terjadi melalui pelepasan senyawa neurotransmitter (Silverthorn, 2013;Chalik, 2016).



Gambar 2.2 Bagian Ujung Akson atau sinaps (sumber: google.com)

## b. Kategori Fungsional Neuron

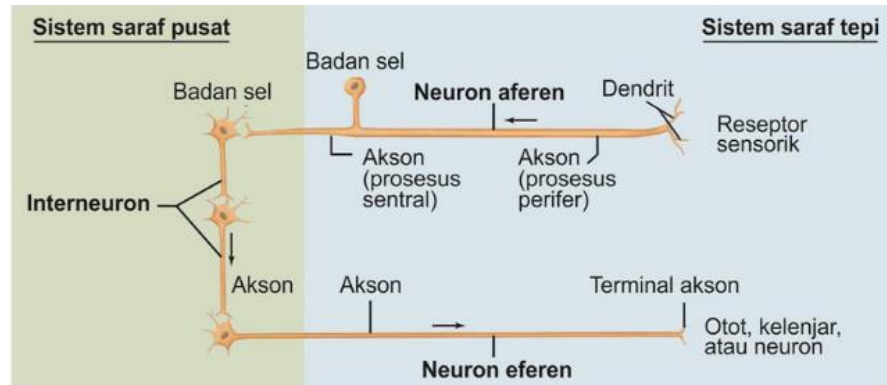
Berdasarkan fungsinya neuron dibagi menjadi tiga yaitu, neuron sensorik, interneuron pada sistem saraf pusat (SSP), dan neuron eferen.



Gambar 2.3 Kategori Fungsional Neuron (Sumber: Silverthorn, 2013)

- Neuron sensorik berfungsi untuk menyampaikan informasi ke sistem saraf pusat dari reseptor sel atau sumber rangsangan. Dibedakan menjadi tiga yaitu;
  - a) Interoseptor yang bekerja di sistem pencernaan, respirasi, kardiovaskuler, urinaria, dan reproduksi.
  - b) Eksteroseptor yang menerima informasi dari lingkungan luar dalam bentuk sentuhan, suhu, visual, suara, dan tekanan.
  - c) Proprioseptor yang memonitor posisi dan pergerakan otot skelet serta sendi.
- Interneuron berfungsi sebagai integrator dan pengubah sinyal yang terletak di dalam seluruh SSP.
- Neuron eferen berfungsi untuk menyampaikan informasi dari SSP ke sel efektor yaitu sel otot, kelenjar, dan sel lainnya. Terdapat dua jenis neuron eferen yaitu;
  - a) *Somatic nervous system* (SNS) yang mengontrol otot skelet.
  - b) *Autonomic nervous system* (ANS) yang mengontrol otot polos, otot jantung, sekresi kelenjar dan adiposa.

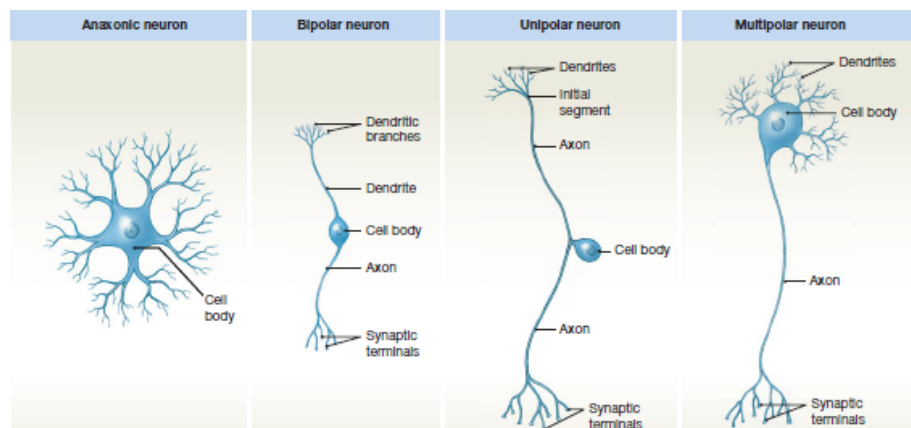
Ketiga sel tersebut saling berkoordinasi satu sama lain dalam menerima dan mengirim informasi dengan jalur komunikasi atau arah transmisi informasinya neuron aferen-interneuron-neuron eferen.



Gambar 2.4 Jalur Transmisi Informasi Neuron (Sumber: Chalik, 2016)

#### c. Kategori Struktural Neuron

Menurut Silverthorn (2013) neuron dibagi menjadi empat kategori berdasarkan strukturnya, yaitu sebagai berikut:



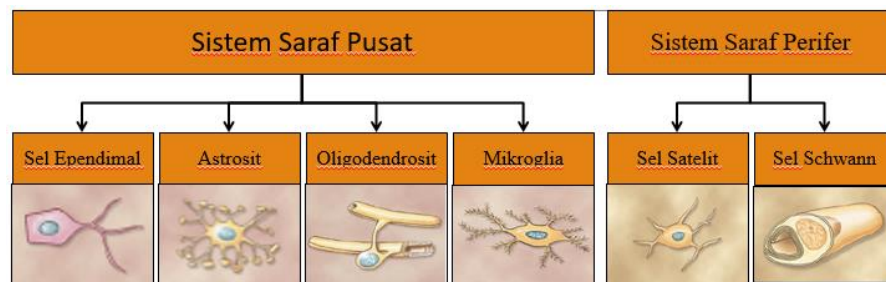
Gambar 2.5 Kategori Struktural Neuron (sumber: google.com)

- Pseudounipolar, neuron ini memiliki satu akson (prosesus). Pada proses perkembangan pertumbuhan neuron, dendrit akan menyatu dengan akson.
- Bipolar, neuron ini memiliki dua cabang yaitu akson dan dendrit yang panjang dan tebalnya hampir sama. Neuron bipolar terdapat pada bagian sensorik dari telinga, mata, dan hidung.
- Anaksonik, struktur dari neuron ini tidak memiliki akson dan hanya terdiri dari badan sel dan dendrit saja.

- Multipolar, bentuk dari neuron ini memiliki jumlah cabang dendrit yang banyak dan sangat panjang, begitupun akson yang diujungnya (terminal akson) dan bercabang dan membesar serta memanjang. Sebagian besar neuron yang badan selnya terletak di sumsum tulang belakang dan otak.

### 2.1.2. Neuroglia

Neuroglia merupakan sel penyokong untuk sel neuron dan sedikit mempengaruhi informasi dari sel neuron, sel neuroglia akan melindungi dan berkomunikasi dengan sel neuron dan juga memberikan kebutuhan secara biokimia pada sel neuron. Sel neuroglia terdiri dari beberapa jenis berdasarkan bentuk, tempat dan fungsinya. Jumlah sel neuroglia lebih banyak dibandingkan sel neuron (Silverthorn, 2013).



Gambar 2.6 Bentuk Sel Neuroglia (Sumber: Silverthorn, 2013)

#### a. Sistem Saraf Pusat (SSP)

Menurut Silverthorn (2013) Neuroglia di sistem saraf pusat terdapat empat jenis, diantaranya:

- Sel endim, sel neuroglia khusus yang membentuk lapisan epitel permeabel selektif (*ependima*) yang dapat memisahkan kompartemen cairan di sistem saraf pusat dan merupakan sumber sel punca saraf.
- Astrosit, sel ini memiliki cabang yang sangat banyak, astrosit berfungsi untuk mengambil ion, air, dan neurotransmitter; menyekresi faktor neurotropik; membantu dan membentuk lapisan sawar atau barrier antara darah dan otak; serta menyediakan substrat untuk produksi ATP.
- Mikroglia (Sel imun yang dimodifikasi), sel ini merupakan sel imun khusus yang terdapat di sistem saraf pusat, sel imun aktif ketika terdapat sel-sel yang mati, rusak, atau patogen yang masuk ke daerah sistem saraf pusat. Mikroglia juga melepaskan *reactive oxygen species* (ROS) yang akan merusak karena membentuk radikal bebas.

- Oligodendrosit, sel ini berperan dalam pembentukan selubung mielin yang bersifat melindungi dengan cara menyelubungi bagian akson. Mielin juga berperan sebagai isolator yang akan mempercepat transmisi sinyal atau impuls. Sel ini memiliki cabang dimana akan menyelubungi lebih dari satu akson.

b. Sistem Saraf Tepi (SST)

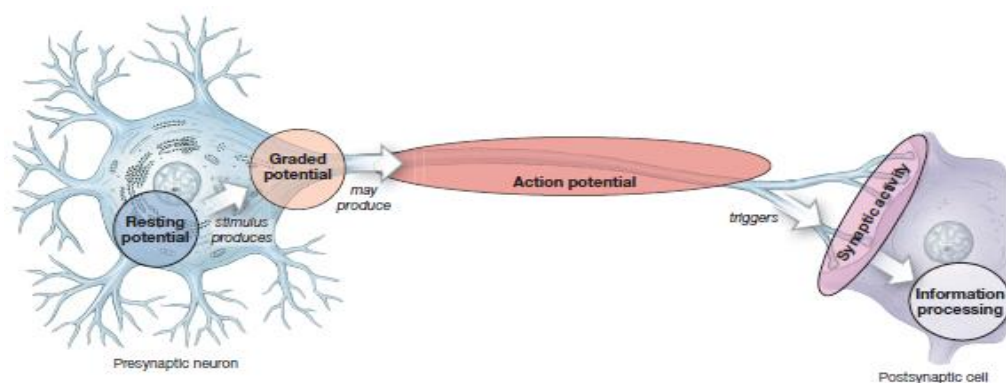
Menurut Silverthorn (2013) Neuroglia di sistem saraf tepi terdapat dua jenis, diantaranya:

- Sel schwann, sel ini berperan dalam pembentukan selubung mielin yang bersifat melindungi dengan cara menyelubungi bagian akson. Mielin juga berperan sebagai isolator yang akan mempercepat transmisi sinyal atau impuls. Sel ini hanya menyelubungi satu akson saja, pada satu akson terdapat lebih dari satu sel schwann yang membentuk segmen, pada segmen tersebut terdapat celah yang disebut *nodus ranvier*.
- Sel satelit, adalah sel neuroglia yang menutupi permukaan neuron badan yang berfungsi untuk melindungi atau penyokong sel neuron.

## 2.2. Komunikasi Sel-sel dalam Sistem Saraf

### 2.2.1. Sinaps Listrik

Sinaps ini akan meneruskan sinyal listrik atau arus listrik dari sitoplasma dari satu sel ke sel lainnya secara langsung melalui pori-pori protein taut sel. Sinaps ini ditemukan di sel neuroglia, otot polos, otot jantung, dan sel beta pankreas. Sinaps listrik bekerja secara cepat dari satu sel ke sel lainnya, dan mensinkronisasi aktivitas dalam sel jaringan. Pada sinaps listrik menggunakan potensial transmembran atau perbedaan potensial listrik dari dalam sel dengan lingkungan.

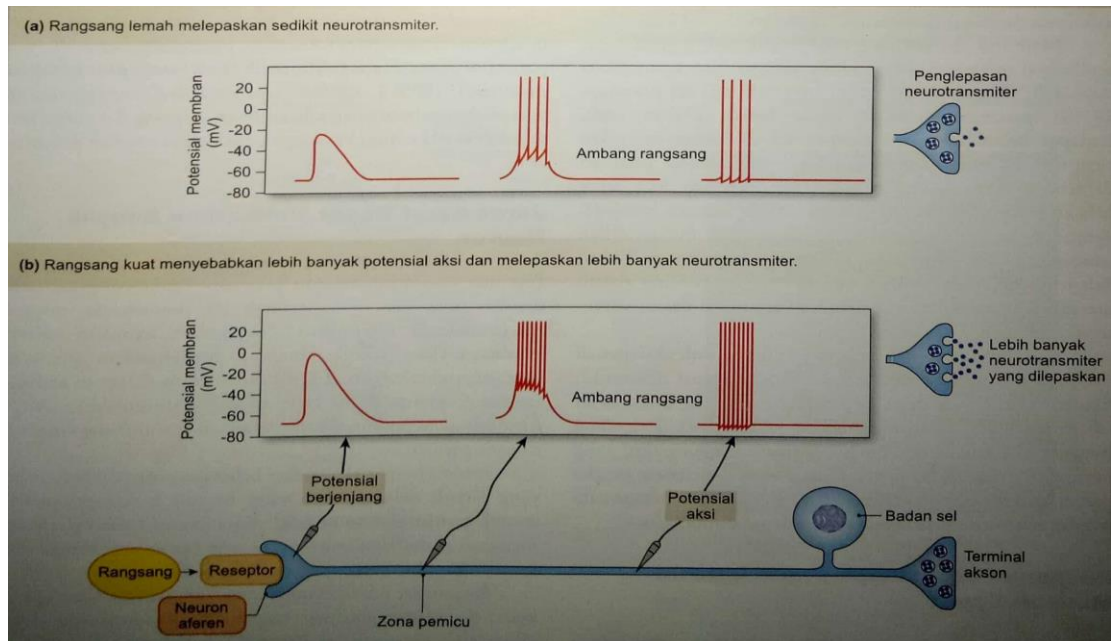


Gambar 2.7 Potensial Transmembran pada Neuron (Sumber: Google.com)



### 2.2.2. Sinaps Kimia

Pada sinaps kimia media yang digunakan adalah molekul neurokrin untuk membawa informasi dari satu sel ke sel lainnya, pada sinaps ini mengubah sinyal listrik dari prasinaps menjadi sinyal neurokrin. molekul neurokrin terdiri dari neurotransmitter, neuromodulator, atau neurohormon sesuai dengan fungsi dan tempat kerjanya.



Gambar 2.8 Frekuensi Potensial Aksi Dari Kekuatan Suatu Rangsang (Sumber: Silverthorn, 2013)

Neurotransmitter dan neuromodulator berperan sebagai sinyal parakrin, dimana sel sasarannya terletak dekat dengan dengan neuron yang mensekresinya, sedangkan neurohormon disekresikan ke dalam sirkulasi darah dan didistribusikan ke seluruh tubuh. Neurokrin dikelompokkan menjadi tujuh kelas sesuai dengan strukturnya yaitu, sebagai berikut:

- Asetilkolin (ACh) merupakan metabolit yang menghubungkan glikolisis dengan siklus asam sitrat. Reseptor kolinergik merupakan tempat ikatan dengan asetilkolin sekaligus tempat sekresinya. Reseptor kolinergik dibagi menjadi dua berdasarkan zat agonisnya yaitu nikotinik dan muskarinik.
- Amin merupakan neurotransmitter di sistem saraf pusat yang bersifat aktif yang terdiri dari asam amino tunggal. Asam amino triptofan akan diubah menjadi serotonin atau *5-hydroxytryptamine* (5-HT). Histadine yang diubah menjadi histamine berperan dalam respon alergi. Asam amino tirosin akan diubah menjadi

dopamin, norepinefrin, dan epinefrin yang bekerja sebagai neurotransmitter dan neurohormon. Norepinefrin bekerja di reseptor noradrenergik  $\alpha$  (alfa) dan noradrenergik  $\beta$  (beta).

- c. Asam Amino dibagi menjadi dua yaitu neurotransmitter eksitatorik yang terdiri dari glutamat dan aspartat, serta neurotransmitter inhibitorik yang terdiri dari *gamma-aminobutyric* (GABA) dan glisin.
- d. Peptida opioid memediasi penghilang rasa nyeri seperti enkefalin dan endorfin, peptida lainnya seperti *Cholecystinin* (CCK), *Natriuretic*, dan *Vasopressin*.
- e. Purin terdiri dari dua yaitu *Adenosin monophosphate* (AMP) dan *Adenosin triphosphate* (ATP) yang berperan sebagai neurotransmitter yang mengikat reseptor purinergik di SSP.
- f. Gas yang terdiri dari *Nitric oxide* (NO) hasil sintesis dari oksigen dan asam amino arginin, gas ini tidak stabil yang berdifusi secara bebas ke dalam sel sasaran yang tidak terikat pada reseptor.
- g. Lipid mencakup ligan endogen yaitu eikosanoid yang terikat dengan reseptor karbinoid (CB<sub>1</sub> pada sel otak dan CB<sub>2</sub> pada sel imun), dinamakan reseptor karbinoid karena ligan eksogennya adalah *tetrahydrocannabinoid* merupakan zat dari tanaman *Cannabis sativa*.

(Silverthorn, 2013)

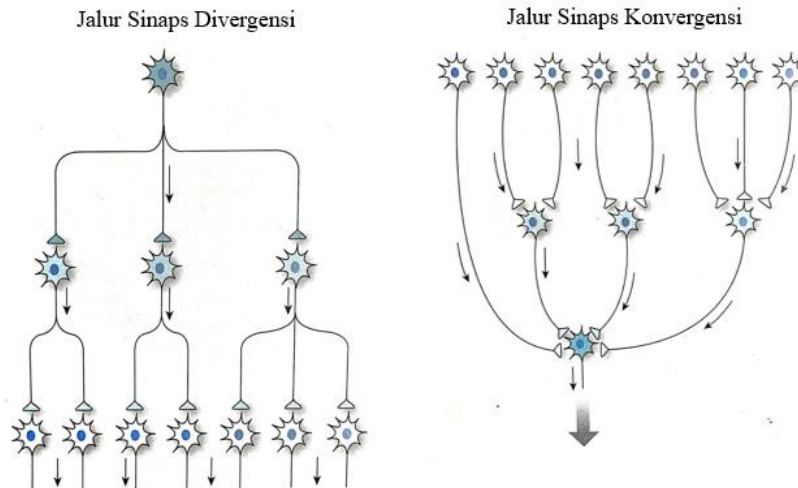
## 2.3. Integrasi Transfer Informasi Saraf

### 2.3.1. Divergensi

Satu neuron yang prasinapsnya memiliki cabang banyak dan kolateralnya pada beberapa neuron sasaran. Pada jalur divergen cabang-cabang prasinaps dari satu neuron akan mempengaruhi neuron-neuron lain atau banyak pascasinaps (Silverthorn, 2013).

### 2.3.2. Konvergensi

Sekelompok neuron yang prasinapsnya tertuju pada satu neuron. Pada jalur konvergen, prasinaps dari sekelompok neuron akan mempengaruhi lebih sedikit neuron pascasinaps (Silverthorn, 2013).

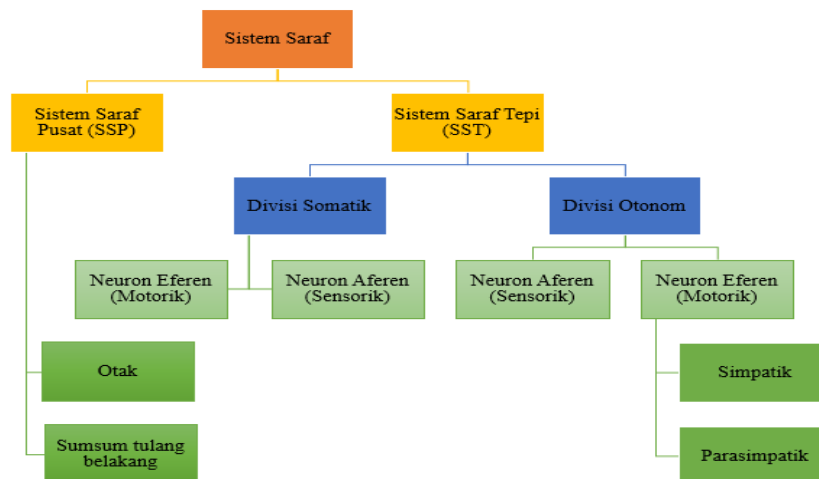


Gambar 2.9 Jalur Sinapsin pada Neuron (Silverthorn, 2013)

## 2.4. Organisasi Sistem Saraf

Sel saraf berfungsi untuk mengirimkan pesan atau rangsangan berupa impuls atau tanggapan yang terdiri dari tiga komponen, yaitu Reseptor, Penghantar impuls, dan Efektor. Sistem saraf terdiri dari sistem saraf pusat (SSP) dan sistem saraf tepi (SST). Pada SSP terdapat otak dan medula spinalis, sedangkan pada SST terdapat Sistem Somatik dan Otonom yang terdiri dari neuron sensorik (Aferen) dan neuron motorik (Eferen) (Chalik, 2016; Silverthorn, 2013).

Reseptor berupa organ indera berfungsi sebagai penerima rangsangan atau impuls. Penghantar impuls akan menghantarkan impuls tersebut menuju otak lalu balik ke efektor, penghantar impuls ini berupa sel-sel serabut saraf khusus yang memanjang dan meluas yang disebut neuron. Efektor akan menanggapi rangsangan yang dihantarkan oleh neuron, contoh efektor yaitu otot dan kelenjar (Wahyuningsih & Kusmiyati, 2017).

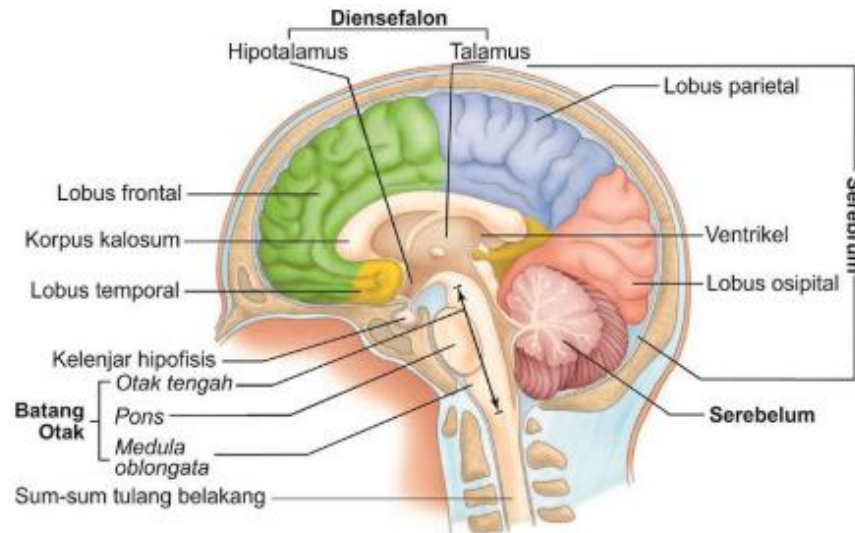


Bagan 2.1 Organisasi Sistem Saraf (Chalik, 2016)

### 2.4.1. Sistem saraf pusat

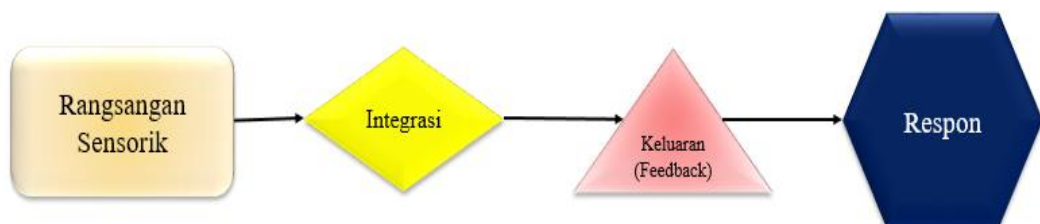
#### a. Otak

Otak merupakan organ yang terdapat di dalam rongga tengkorak sebagai pusat pengatur tubuh manusia. Berat otak mencapai  $\pm 2,5$  kilogram, dan menghabiskan atau membutuhkan oksigen sebanyak 25% serta menerima curah jantung sebesar 1,5% (Wahyuningsih & Kusmiyati, 2017).



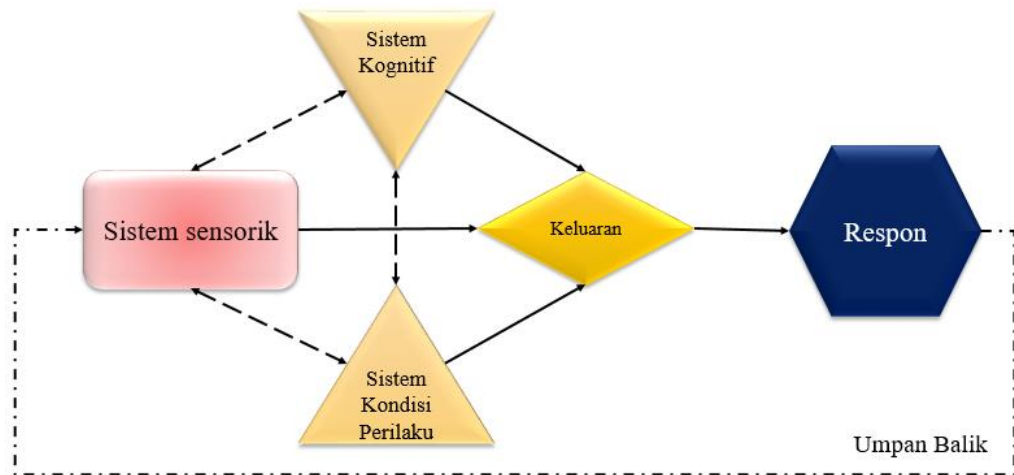
Gambar 2.10 Bagian-bagian otak manusia (Chalik, 2016)

Otak akan menerima impuls sensorik dari lingkungan baik dalam maupun luar, lalu memproses informasi tersebut dan mengintegrasikan hingga membentuk sebuah respon.



Bagan 2.2 Refleks saraf sederhana (Silverthorn, 2013)

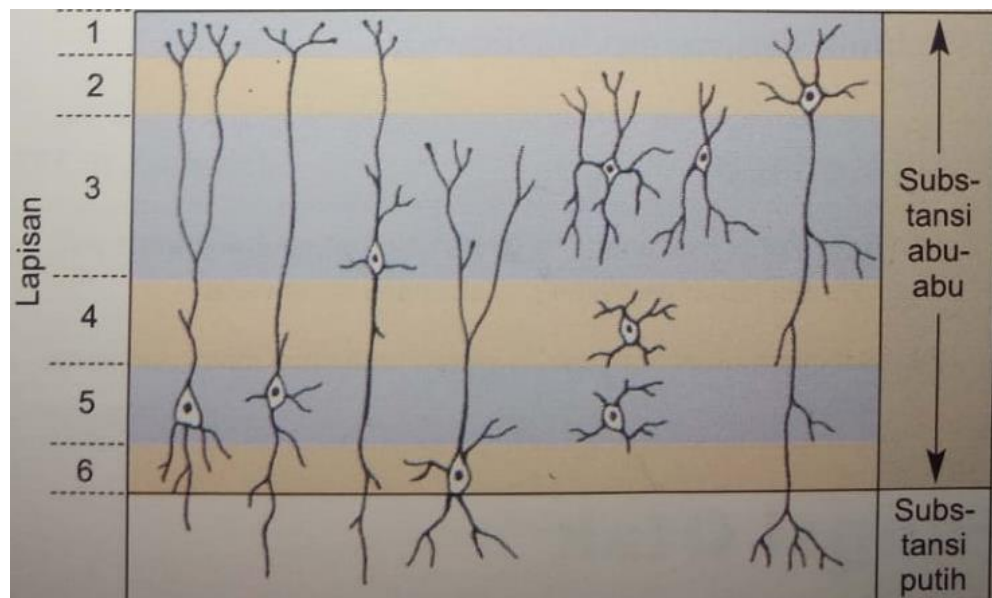
Informasi respon fisiologis atau perilaku yang dibentuk oleh hasil kerja motorik memberi umpan balik ke sistem sensorik, yang akan berkomunikasi dengan sistem kognitif dan sistem kondisi perilaku.



Bagan 2.3 Refleks saraf kompleks (Silverthorn, 2013)

- Otak besar (Serebrum)

Serebrum merupakan bagian otak yang terluas dan terbesar yang berbentuk seperti telur, yang terdiri dari dua lapisan yaitu permukaan atas (Substansi abu-abu) terdapat korteks serebral dan permukaan bawah (Substansi putih) yang mengandung serabut saraf (Koesoemah & Dwiastuti, 2017).



Gambar 2.11 Lapisan korteks serebrum (Silverthorn, 2013)

Pada substansi abu-abu terdapat tiga daerah utama: korteks serebrum, ganglia basal, dan sistem limbik. Korteks serebrum merupakan lapisan terluar dari serebrum yang dibagi menjadi empat berdasarkan fungsinya yaitu korteks sensoris, korteks asosiasi, korteks motoris dan korteks prefrontal. Ganglia

basal merupakan kumpulan badan-badan sel saraf di dalam diensefalon dan mesensefalon yang berfungsi pada aktivitas motorik (menghambat tonus otot, menentukan sikap). Sistem limbik terdiri dari amigdala yang berperan dalam emosi dan memori, hipokampus berperan dalam proses intelektual dan memori, dan girus singuli berperan dalam proses memori (Wahyuningsih & Kusmiyati, 2017; Silverthorn, 2013).

Pada Serebrum juga terdapat empat lobus yaitu, a) Lobus parietalis terdiri dari korteks sensorik somatik primer yang berfungsi sebagai pusat informasi sensorik dari kulit, sistem muskuloskeletal, visera, dan reseptor pengecap; b) Lobus frontalis terdiri dari korteks motorik primer yang berfungsi sebagai koordinasi informasi dan mengendalikan beberapa perilaku; c) Lobus temporalis terdiri dari korteks auditorius, atau pusat informasi pendengaran dan keseimbangan; d) Lobus oksipitalis terdiri dari korteks visual yang berfungsi sebagai informasi penglihatan (Silverthorn, 2013).

- Otak kecil (Serebelum)

Dibawah belakang otak besar terdapat otak kecil yang disebut dengan serebelum berbentuk oval yang bagian depan atau sentralnya mengecil (vermis) dan bagian belakangnya melebar (hemisfer). Serebelum terdiri dari dua lapisan yaitu substansi warna abu-abu dan substansi warna putih yang sama dengan lapisan di otak besar. Serebelum berfungsi sebagai pengatur keseimbangan tubuh serta mengkoordinasi informasi sensorik dan kerja motorik pada otot. Serebelum terdiri dari tiga bagian yaitu, Otak depan (Hipotalamus, Talamus, dan kelenjar pituitari), Otak tengah, dan otak belakang (medula oblongata dan pons) (Silverthorn, 2013)

Pada otak depan terdapat tiga bagian yang masing-masing memiliki fungsinya yang berbeda. Hipotalamus berfungsi sebagai pusat pengatur homeostasis cairan tubuh, pusat pengatur suhu, pengatur nafsu makan dan rasa haus, pusat emosi, dan regulasi pituitari. Talamus berfungsi sebagai pusat pengatur sensorik, dan menerima rangsang atau impuls dari reseptor sensorik di serebelum. Kelenjar pituitari bekerja sebagai pengatur hormon atau organ yang mensekresikan hormon pada tubuh. Pada otak tengah merupakan tempat lobus optikus sebagai pusat refleksi mata atau visual. Pada otak belakang, medula oblongata berfungsi sebagai pengatur denyut jantung, tekanan darah, pengatur sekresi ludah, pengatur pernapasan, pengatur gerakan peristaltik refleksi

menelan, batuk, dan bersin. Pons berfungsi sebagai jalur transfer sinyal atau impuls antara serebrum dan serebelum, mengirimkan sinyal saraf kranial dari otak ke tempat atau target, dan mengatur beberapa saraf otonom seperti pernapasan dan kesadaran pada manusia (Wahyuningsih & Kusmiyati, 2017).

Serabut saraf yang masuk dan yang keluar dari serebrum harus melewati serebelum. Fungsi serabut saraf serebelum adalah:

- 1) Arkhi serebelum (Vestibulo serebelum) merupakan serabut aferen yang berasal dari telinga bagian dalam dan diteruskan oleh reseptor auditori yang memiliki fungsi keseimbangan dan pengatur rangsangan pendengaran ke Serebrum.
- 2) Paleaserebelum (Spinocerebelum) berfungsi sebagai pusat penerima rangsangan dari reseptor sensasi dari medula spinalis dan nervus trigeminus pada kelopak mata, serta otot motorik pada rahang atas dan bawah.
- 3) Neocerebelum (Pontocerebelum) berfungsi sebagai pengatur gerakan setiap sisi badan dan menerima informasi dari impuls motorik baik akan dikerjakan atau yang sedang dikerjakan.

(Koesoemah & Dwiastuti, 2017)

- Batang otak.

Batang otak berfungsi untuk menghubungkan jalur transfer sinyal atau impuls dari medula spinalis ke otak, batang otak terdiri dari pons, medula oblongata, dan otak tengah (Chalik, 2016).

b. Medula Spinalis

Medulla spinalis merupakan jalur utama aliran informasi reversible dari setiap saraf, sel, dan organ (otak dan target informasi) berbentuk silinder yang memiliki rongga dengan panjang rata-rata 42 cm. Medulla spinalis atau korda spinalis memiliki empat regio yang diberi nama Servikal, torakal, lumbal dan sakral. Setiap regio dibagi menjadi beberapa segmen yang setiap segmen nya memiliki sepasang saraf spinal. Saraf servikal/Kranial 8 pasang (C1 – C8), Saraf toraks 12 pasang (T1 – T12), Saraf lumbal 5 pasang (L1 – L5), Saraf sakral 5 pasang (S1 – S5), dan Saraf koksigeal 1 pasang (Wahyuningsih & Kusmiyati, 2017). Saraf spinal dibagi menjadi dua bagian yang terdiri dari akar dorsal yang membawa informasi sensorik yang datang dan akar ventral yang membawa informasi sistem saraf pusat

ke organ lain (otot-otot dan kelenjar-kelenjar). Fungsi utama pada Medulla spinalis adalah pengintegrasian dari refleks-refleks dari sinyal yang dihantarkan oleh saraf spinal ke otak dan ke otot-otot atau kelenjar-kelenjar melalui substansi abu-abu menuju neuron eferen (Silverthorn, 2013).

#### 2.4.2. Sistem saraf tepi

##### a. Saraf Kranial (*Cranial Neuron* atau CN)

Saraf kranial memiliki 12 pasang yang tersusun atas serabut sensorik, motorik, dan bahkan keduanya (Wahyuningsih & Kusmiyati, 2017).

Tabel II.1 Duabelas Pasang Saraf Kranial (Koesoemah & Dwiastuti, 2017; Wahyuningsih & Kusmiyati, 2017)

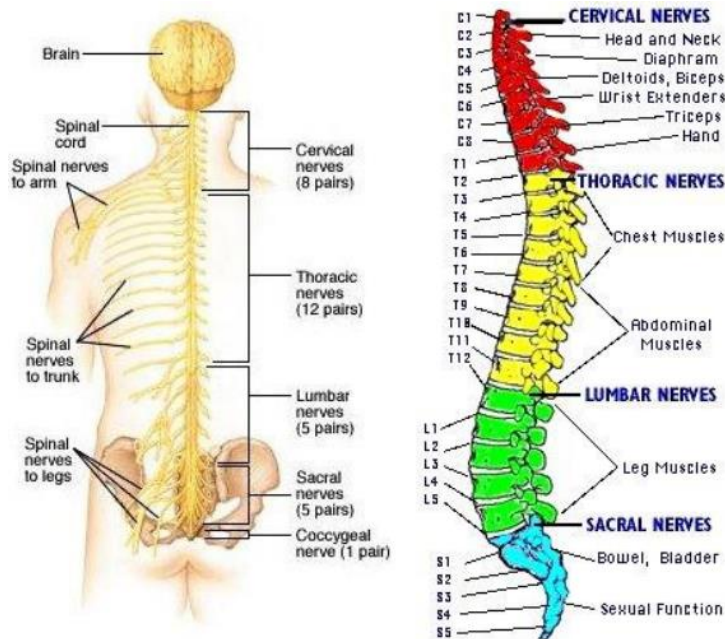
Urutan Saraf	Nama Saraf	Mempersarafi organ	Sifat Saraf	Fungsi Saraf
CN I	<i>Nervus Olfaktorius</i>	Epitelium olfaktori mukosa nasal	Sensorik	Membawa impuls bau-bauan dari rongga hidung ke otak
CN II	<i>Nervus Optikus</i>	Bola mata	Sensorik	Membawa impuls visual dari mata ke otak
CN III	<i>Nervus Okulomotorius</i>	Otot-otot orbital dan terdapat serabut otonom	Motorik	Penggerak bola mata
CN IV	<i>Nervus Troklearis</i>	Otot-otot orbital	Motorik	Memutar bola mata, membawa impuls indera otot oblik superior ke otak
CN V	<i>Nervus Trigeminus</i>			
	- <i>Nervus Optalmikus</i>	Kulit kepala bagian depan, kelopak mata atas, selaput lendir pada kelopak mata, dan bola mata	Sensorik	Membawa informasi ke otak
	- <i>Nervus Maksilaris</i>	Gigi bagian atas, bibir atas, palatum, rongga hidung, dan sinus maksilaris.	Sensorik	Membawa informasi ke otak
	- <i>Nervus Mandibularis</i>	Motorik: otot-otot pengunyah Sensorik: gigi bagian bawah, kulit daerah temporal dan dagu	Sensorik & Motorik	Membawa informasi ke otak, menggerakkan rahang
CN VI	<i>Nervus Abdusen</i>	Otot-otot orbital	Motorik	Penggoyang sisi mata, membawa pesan proprioseptif dari otot rektus lateral ke pons
CN VII	<i>Nervus Fasialis</i>	Otot-otot lidah dan selaput lendir rongga mulut	Sensorik & Motorik	Menginervasi ekspresi otot wajah, membawa impuls pengecap



Urutan Saraf	Nama Saraf	Mempersarafi organ	Sifat Saraf	Fungsi Saraf
	<i>Nervus Vestibulokoklearis</i>			
CN VIII	- <i>Nervus Cochlear</i>	Koklear	Sensorik	Membawa informasi dari reseptor untuk indera pendengaran dalam organ korti telinga dalam ke nuclei koklear pada medulla
	- <i>Nervus Vestibular</i>	Vestibular	Sensorik	Membawa informasi yang berkaitan dengan ekuilibrium dan orientasi kepala terhadap ruang yang diterima dari reseptor sensorik pada telinga dalam
CN IX	<i>Nervus Glosfaringeal</i>	Faring, tonsil, dan lidah	Sensorik & Motorik	Membawa impuls rasa dari lidah ke otak, dan informasi tekanan darah
CN X	<i>Nervus Vagus</i>	Faring, laring, paru-paru, esofagus, GI minor, dan kelenjar-kelenjar pencernaan	Sensorik & Motorik	Membawa informasi ke otak
CN XI	<i>Nervus Asesorius Spinal</i>	Leher, otot leher, muskulus, sternokleido mastoid, dan muskulus trapezius	Motorik	Menginervasi otot
CN XII	<i>Nervus Hipoglosus</i>	Otot-otot lidah, lidah	Motorik	Membawa impuls rasa dari spindel otot lidah ke otak

b. Saraf Spinal

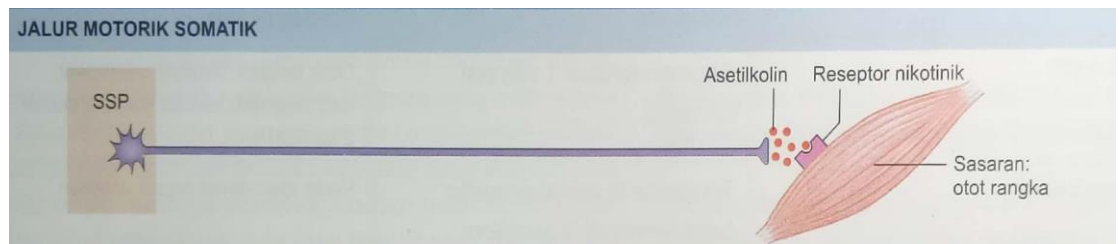
Saraf spinal terdiri atas 31 pasang saraf yang berawal dari korda melalui radiks dorsal (posterior) dan ventral (anterior).



Gambar 2.12 Susunan Saraf Spinal (sumber: google.com)

c. Somatik

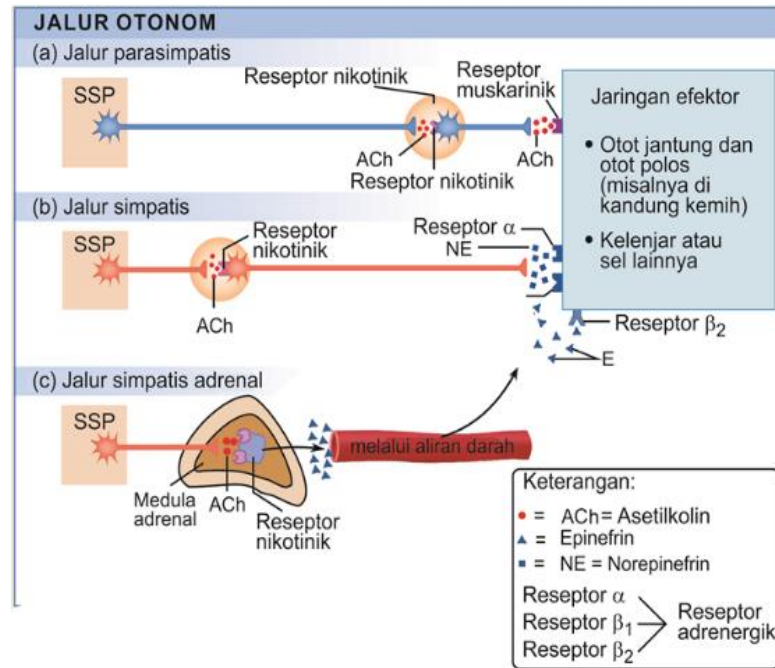
Jalur motorik somatik memiliki neuron tunggal yang berasal dari Sistem Saraf Pusat (SSP) dan mengirim aksonnya ke jaringan sasaran langsung (otot rangka), jalur somatik melepaskan neurotransmitter asetilkolin dan bersifat eksitasi, berbeda dengan otonom yang bersifat eksitasi dan inhibisi. Ujung aksonnya bercabang dan membesar, struktur akson yang seperti berfungsi untuk mengatur otot lebih banyak di waktu yang sama, ujung akson atau sinaps disebut dengan taut otot-saraf (TOS) atau *Neuromuscular-junction* (NMI) (Silverthorn, 2013).



Gambar 2.13 Jalur Motorik Somatik (Silverthorn, 2013)

d. Otonom

Sistem saraf otonom (SSO) berfungsi dalam mengendalikan dan mengatur jantung, saluran pencernaan, kelenjar, sistem pernapasan, dan mata yang bekerja di otot polos dan kelenjar. Jalur eferen pada sistem saraf otonom dibagi menjadi dua yaitu simpatik dan parasimpatik, keduanya bekerja di tempat yang sama tetapi menghasilkan respon yang berbeda atau saling berlawanan (antagonis) untuk mempertahankan sistem tubuh yang homeostatis (Wora I, 2016). Sistem saraf otonom diatur oleh pusat-pusat di pons, medula spinalis, dan hipotalamus. Semua jalur sistem saraf otonom terdiri dari satu neuron preganglion dari sistem saraf pusat yang bersinaps dengan neuron postganglionik di ganglion otonom. Informasi sinyal yang lewat dapat diubah, dimodifikasi, dan diintegrasikan oleh ganglion otonom. (Silverthorn, 2013)



Gambar 2.14 Jalur Otonom (Silverthorn, 2013)

- **Simpatik**

Divisi simpatik disebut juga dengan divisi torakolumbar karena lokasi badan sel neuron preganglion simpatik berada di antara segmen toraks pertama (T1) dan segmen lumbar kedua (L2) pada tanduk lateral dari substansi abu-abu sumsum tulang belakang (Chalik, 2016). Fungsi saraf ini untuk menstimulasi dan menghambat kerja organ tubuh seperti, kerja jantung, kerja sistem pencernaan, dan organ otot polos lainnya (Wahyuningsih & Kusmiyati, 2017). Neurotransmitter pada divisi simpatik menyekresi norepinefrin (NE) ke reseptor adrenergik pada sel organ target, neurotransmitter ini disintesis di varikositak akson oleh enzim sitoplasma. Serabut post ganglion saraf simpatis kelenjar keringat dan beberapa pembuluh darah juga melepaskan asetilkolin sebagai neurotransmitter. (Silverthorn, 2013).

- **Parasimpatik**

Divisi parasimpatik disebut juga dengan divisi kraniosakral karena lokasi badan sel neuron preganglion parasimpatik terletak di dalam inti saraf kranial di batang otak atau di dalam bagian lateral dari substansi abu-abu di daerah sakral sumsum tulang belakang dari S2 ke S4 (Chalik, 2016). Divisi parasimpatik memiliki neuron preganglion yang panjang dan neuron postganglion yang pendek. Badan sel neuron terletak dalam substansi abu-abu lateral pada segmen sakral kedua, ketiga dan keempat medulla spinalis dan

keluar melalui radiks ventral dan juga dalam nuclei batang otak yang keluar melalui Saraf Kranial III, VII, IX, X, dan XI. Saraf parasimpatis bekerja secara antagonis dengan divisi simpatik (Wahyuningsih & Kusmiyati, 2017). Neurotransmitter pada divisi parasimpatis mensekresi Asetilkolin (ACh) ke reseptor kolinergik pada sel organ target, neurotransmitter asetilkolin disintesis di ujung terminal serat saraf kolinergik. Sebagian besar sintesis ini terjadi di aksoplasma di luar vesikel. (Silverthorn, 2013).

## **2.5. Demensia**

Demensia merupakan gangguan otak dimana sel saraf di otak mengalami kematian atau tidak dapat beregenerasi kembali, karena adanya faktor utama yaitu bertambahnya usia seseorang dan faktor lain yang berasal dari luar tubuh. Sel-sel di otak akan mengalami kematian dan otak akan menyusut dan menyebabkan kerusakan dan mengganggu fungsi otak normal (SmartPatien, 2016).

## **2.6. Subtipe Demensia**

### **2.6.1. Demensia Alzheimer's**

Alzheimer merupakan penyakit paling umum akibat demensia, sekitar 60-80% kasus di dunia (Geri, 2019). Karakter dari Alzheimer adalah adanya kesulitan dalam mengingat memori jangka pendek, gangguan komunikasi, kebingungan, perubahan perilaku, apasia, gangguan kognitif. Patologi yang khas pada alzheimer disebabkan karena adanya akumulasi fragmen protein beta-amyloid di luar neuron pada otak (Alzheimer Association, 2019). Penyakit alzheimer terdiri dari 2 tipe yang dibedakan berdasarkan umur yaitu demensia presenilis (Alzheimer tipe 2) yang rentang umur <65 tahun dan demensia senilis (alzheimer tipe 1) yang menyerang usia >65 tahun (Wicitania, 2016).

### **2.6.2. Demensia Body Lewy**

Demensia Body Lewy (DLB) adalah penyakit yang disebabkan oleh agregasi abnormal atau penumpukan protein alpha-synuclein di neuron (Alzheimer Association, 2019). Gejala awal berupa gangguan tidur, halusinasi visual, gangguan kognitif serta memori (Geri, 2019), sensitif terhadap neuroleptik, delusi dan atau halusinasi modalitas lain yang sistematis (Perhimpunan Dokter Spesialis Saraf Indonesia, 2015).

### **2.6.3. Demensia Frontotemporal**

Frontotemporal dementia (FTD) adalah sekelompok penyakit dengan gangguan degenerasi sel. Kerusakan tersebut berada di area lobus frontal dan lobus temporal pada otak (Geri, 2019). Gejala-gejala FTD dapat menyerang penyintas sekitar 60 persen orang dengan FTD berusia 45 hingga 60 tahun. Gejala berupa perubahan kepribadian dan perilaku, apasia, kehilangan memori tidak terjadi diawal penyakit (Alzheimer Association, 2019), kehilangan simpati dan empati, preservasi, dan perilaku stereotip. (Perhimpunan Dokter Spesialis Saraf Indonesia, 2015)

### **2.6.4. Parkinson's Disease Dementia**

Parkinson merupakan penyakit yang disebabkan oleh adanya gangguan neurodegeneratif kronis yang menyerang neuron dopaminergik di bagian otak tengah (Siddique et al., 2014). Prevalensi Demensia Penyakit Parkinson (DPP) sebesar 23-32%, enam kali lipat dibanding populasi umum (3-4%). Gejala pada DPP berupa gangguan fungsi motorik yang dapat terjadi bertahun-tahun sebelum demensia antara 10-15 tahun (Perhimpunan Dokter Spesialis Saraf Indonesia, 2015).

### **2.6.5. Vaskular Dementia**

Demensia Vaskular disebabkan oleh penyumbatan pembuluh darah dan kerusakan jaringan di otak atau adanya pendarahan di otak (Alzheimer Association, 2019), sehingga sel-sel otak tidak bisa mendapatkan oksigen dan nutrisi penting. Penyakit ini terjadi biasanya setelah mendapatkan stroke atau penyumbatan pembuluh darah ke otak (Geri, 2019). Demensia vaskular banyak terjadi pada usia 65- 69 tahun. Penyintas Demensia vaskular tertinggi adalah pria dibandingkan perempuan (Riyanto&Brahmahdi, 2017). Demensia Vaskular, dibagi menjadi 4 macam yaitu demensia vaskular serangan akut, demensia multi-infark, demensia subkortikal dan demensia gabungan kortikal dan subkortikal (Wicitania, 2016).

## **2.7. Epidemiologi**

Demensia disebabkan oleh degenerasi sistem saraf yang disebabkan oleh kerusakan progresif, ditandai dengan penurunan kemampuan fungsional dan kognitif seperti daya ingat dan perubahan perilaku. Diperkirakan 35,6 juta orang di dunia memiliki penyakit demensia pada tahun 2010 dimana 58% penyintas merupakan penduduk dari negara berkembang (Moeliono, 2013), terjadi peningkatan 2 kali lipat menjadi menjadi 65,7 juta di tahun 2030 dan 115,4 juta di tahun 2050. Di Asia Tenggara jumlah orang dengan demensia diperkirakan meningkat dari 2,48 juta di tahun 2010 menjadi 5,3 juta pada tahun 2030. (Perhimpunan Dokter Spesialis

Saraf Indonesia, 2015) Populasi dunia yang menderita demensia 1 sampai 4 % merupakan lansia yang berumur diatas 65 tahun. Penyintas demensia paling rendah persentasenya rata-rata berada di negara maju, dan persentase paling tinggi berada di negara berkembang. (Srivastava and Pradesh, 2019).

## **2.8. Etiologi**

Demensia adalah penyakit sel saraf di hipokampus, yang ditandai dengan gangguan memori dan hilangnya kecerdasan (Srivastava & Pradesh, 2019), penurunan fungsi sel saraf dipengaruhi oleh faktor usia, yang akan menyebabkan penurunan kualitas dan perkembangan memori, serta memicu stres oksidatif (Heroweti et al., 2019) yang akan menyebabkan kerusakan pada sel-sel otak, kerusakan ini mengganggu kemampuan sel-sel otak untuk berkomunikasi satu sama lain (Alzheimer Association, 2019). Stress oksidatif yang meningkat karena adanya radikal bebas tinggi akan merusak sel neuron (Heroweti et al., 2019). Selain usia faktor risiko lain yang dapat mempengaruhi demensia yaitu hipertensi, depresi atau gangguan mental, faktor aktivitas sosial (Nisa & Lisiswanti, 2016), dan faktor genetik yang diturunkan yaitu gen determinan yang menyebabkan demensia yaitu amyloid precursor (APP), presenilin ( PSEN-1 dan PSEN-2), dan Apolipoprotein E (APOE)-e4 (Alzheimer Association, 2019).

## **2.9. Patofisiologi**

Demensia merupakan penyakit yang disebabkan oleh kematian sel saraf yang mengakibatkan hilangnya komunikasi antar sel-sel di otak. Rusaknya sel mengakibatkan sel-sel tidak dapat meneruskan sinyal dari tiap organ atau tempat yang mengirimkan sinyal atau neurotransmitter tersebut sehingga terjadi malfungsi dari saraf itu sendiri. Umumnya sel saraf yang mati akan tergantikan dengan sel saraf baru yang tumbuh atau jika rusak pun pada bagian akson proksimal dapat tumbuh kembali melalui selubung mielin sel schwann yang ada dan membentuk kembali sinaps dengan sasaran atau target organ yang sesuai (Silverthorn, 2013) Global Deterioration Scale for Assessment of Primary Degenerative Dementia (2019) membagi kondisi demensia menjadi tujuh tahap dengan empat kategori, yaitu tidak ada demensia (Tahap 1-3), demensia ringan (Tahap 4), demensia sedang (Tahap 5-6), dan demensia parah (Tahap 7) berdasarkan gejala atau tingkat keparahan yang dialami penyintas.

- 1) Tahap 1, tidak ada tanda-tanda kerusakan kognitif dan fungsi otak masih berfungsi dengan baik.

- 2) Tahap 2, mulai terjadi penurunan kognitif secara ringan. Penyintas mulai merasakan sulit mengingat memori jangka pendek namun jarang terjadi.
- 3) Tahap 3, pada tahap ini kesulitan dalam mengingat memori jangka pendek mulai sering terjadi, dan kinerja motorik mulai terganggu, serta tidak sejalan antara kognitif dengan motorik mulai timbul namun jarang.
- 4) Tahap 4, kesulitan dalam mengingat memori jangka pendek dan mulai melupakan memori jangka panjang. Mulai menghindari atau menarik diri dari sosial, sehingga perlu pendampingan baik dari pihak keluarga tau pihak medis.
- 5) Tahap 5, Penurunan kognitif parah, dimana sudah sangat sulit mengingat memori jangka pendek dan melupakan memori jangka panjang. Kesulitan bahkan kehilangan cara bicara (*Aprasia*), tidak bisa mengendalikan sesuatu seperti buang air, berjalan dan berpikir lambat.
- 6) Tahap 6, kehilangan ingatan masa lalu, seperti nama anggota keluarga bahkan tidak mengingat wajah anggota keluarga yang sekarang, terjadi delusi dan ilusi yang kuat, sering tersesat, mental seperti anak kecil, agresif dan mudah marah.
- 7) Tahap 7, butuh pendamping khusus karena sebagian besar kognitif mulai rusak dan tidak berfungsi dengan baik, sehingga berpengaruh terhadap motorik, di tahap ini bahkan penyintas tidak mengingat siapa dirinya, kemampuan bicara menghilang.

### **2.9.1. Demensia Alzheimer**

Penyakit alzheimer dibagi menjadi tahap awal, tengah dan akhir berdasarkan gejala yang terlihat (DiPiro et al., 2020; Sahyouni, R. dkk, 2020)

#### **a. Tahap awal (Ringan)**

Pada tahap ini penyintas mengalami kesulitan dalam mencari kata, memori jangka pendek yang terganggu, perubahan kepribadian, perubahan emosi yang naik turun, fungsi kognitif mulai terlihat kurang bekerja dengan baik. Dengan skor nilai *Mini-Mental State Examination* (MMSE) 18 -26.

#### **b. Tahap tengah (Moderate)**

Pada tahap ini penyintas telah mengalami tabrakan memori baik jangka pendek maupun jangka panjang, emosi yang tidak stabil, tidak dapat mengingat dengan jelas terhadap deskripsi bacaan yang panjang, pola tidur yang tidak teratur, melupakan suatu kebiasaan, tata letak, dan arah. Impulsif, delusi, bahkan sampai terjadi perilaku yang repetitif. Dengan skor nilai *Mini-Mental State Examination* (MMSE) 10-17.

c. Tahap akhir (Parah)

Penyintas yang telah mencapai tahap ini sangat membutuhkan bantuan orang lain dalam melakukan setiap kegiatan yang penyintas lakukan. Kemampuan fisik sudah tidak bekerja secara fungsional, intelektual mengalami kemunduran, tidak mengingat siapa dirinya, tidak dapat berkomunikasi, serta rentan terhadap pneumonia dan infeksi lainnya. Dengan skor nilai *Mini-Mental State Examination* (MMSE) 0-9.

## 2.10. Penatalaksanaan Terapi

### 2.10.1. Farmakologi

a. Manajemen gejala kognitif

Pada penyakit demensia kategori ringan-sedang, menggunakan terapi inhibitor kolinesterase. Pada penyakit demensia kategori sedang hingga berat, terapi ditambahkan dengan pemberian antiglutamatergik atau *N-Methyl-D-Aspartate* (NMDA) (DiPiro et al., 2020). Terapi inhibitor asetilkolinesterase digunakan untuk mengelola gejala non-kognitif pada demensia kategori ringan hingga sedang jika pada terapi non-farmakologi gagal atau terapi antipsikotik tidak dapat dilaksanakan (Francisco, 2018). Terapi ini bekerja dengan cara meningkatkan kadar neurotransmitter yang terlibat dalam kerja otak (SmartPatien, 2016).

- Donepezil hidroklorida: Turunan piperidin dengan spesifisitas untuk penghambatan asetilkolinesterase daripada butirilkolinesterase, terapinya bersifat reversibel (DiPiro et al., 2020; Francisco, 2018).
- Rivastigmine: Terapi inhibitor Asetilkolinesterase yang dapat *Reversible*, fokus pada pada asetilkolinesterase dan butirilkolinesterase, dan beberapa pada kelenjar pituitari (DiPiro et al., 2020; Francisco, 2018).
- Galantamine: Terapi penghambat kolinesterase bersifat reversible yang memiliki aktivitas sebagai agonis reseptor nikotik (DiPiro et al., 2020; Francisco, 2018).
- Memantine: Memblokir neurotransmisi glutamatergik dengan antagonis reseptor *N-metil-D-aspartat*, yang dapat mencegah reaksi eksitotoksik. Digunakan sebagai terapi monoterapi. Bila dikombinasikan dengan inhibitor kolinesterase, ada peningkatan kognisi pada aktivitas kehidupan sehari-hari (Dipiro, 2009; Francisco, 2018).



Tabel II.2 Terapi Farmakologi Kognitif pada Demensia (DiPiro et al., 2020; Francisco, 2018)

Aplikasi obat	Donepezil hidroklorida	Rivastigmine*)	Galantamine	Memantine	Gabungan (Memantine + Donepezil)
<b>Merek dagang</b>	<i>Aricept</i>	<i>Exelon</i>	<i>Razadyne, Razadyne ER</i>	<i>Namenda</i>	<i>Namzaric</i>
<b>Oral</b>					
Dosis Awal	5 mg sehari menjelang tidur	1,5 mg sehari 2 kali 4,6 mg/hari (peningkatan dosis)	4 mg dua kali sehari (8 mg setiap hari untuk sediaan Extended-Release)	5 mg sehari	7 mg/10 mg*) Atau 28 mg/10 mg
Dosis Pemeliharaan	5–10 mg sehari Menjelang tidur	3–6 mg sehari 2 kali 9,5 mg/hari (peningkatan dosis)	8–12 mg dua kali sehari (16–24 mg sehari untuk sediaan Extended-Release)	10 mg dua kali sehari	28 mg/10 mg per hari
<b>Kategori Kehamilan</b>	C	-	-	B	B
<b>Kontraindikasi</b>	Kehamilan dan Menyusui	Menyusui	Gangguan ginjal menyusui.	fungsi berat, Kehamilan dan menyusui	Gangguan fungsi ginjal berat, Kehamilan, dan menyusui.

\*) Jika pengobatan terganggu, ulangi dengan dosis awal 1,5 mg bdd.

\*\*) Jika pasien bermasalah dengan memantine

#### b. Manajemen gejala non-kognitif

Demensia dengan gejala non-kognitif seperti delusi, anxiety, agresi dan agitasi terapi hanya boleh diberikan ketika pasien mengalami gejala tersebut, atau risiko melukai diri sendiri (Francisco, 2018).

Tabel II.3 Terapi Farmakologi Non-Kognitif pada Dementia (Dipiro, 2009; DiPiro et al., 2020; Francisco, 2018)

Terapi Obat	Dosis Awal (mg)	Dosis Pemeliharaan (mg/hari)	Indikasi
Antipsikotik	<i>Haloperidol</i>	0,25	Psikosis: halusinasi, delusi, dan kecurigaan.
	<i>Olanzapine</i>	2,5	
	<i>Quetiapine</i>	25	Perilaku mengganggu: agitasi, dan agresi.
	<i>Risperidone</i>	0,25	
	<i>Ziprasidone</i>	20	
Antikonsulvan	<i>Carbamazepine</i>	100	Agitasi dan Agresi
	<i>Valproic acid</i>	125	
Antidepresi	<i>Citalopram</i>	10	Depresi: Nafsu makan yang buruk, anhedonia, insomnia, keputusasaan, penarikan diri, pikiran untuk bunuh diri, agitasi, dan kecemasan
	<i>Escitalopram</i>	5	
	<i>Fluoxetine</i>	5	
	<i>Paroxetine</i>	10	
	<i>Sertraline</i>	25	
	<i>Venlafaxine</i>	25	
<i>Trazodone</i>	25	75 - 150	

c. Terapi farmakologi alternatif/komplementer

- Estrogen
- Antiinflamasi
- *Lipid-Lowering Agents*
- suplemen diet
- Vitamin E
- Vitamin B
- Ekstrak *Ginkgo biloba*
- Asam lemak Omega-3

d. Monitoring Terapi obat

- Galantamine  
Menyebabkan reaksi pada kulit yang serius yang disebut sindrom stevehonson. Hentikan terapi pengobatan galantamine jika terjadi ruam kulit, kecuali jika ruam disebabkan oleh hal lain.
- Rivastigmine  
Menyebabkan reaksi alergi kulit. Dapat meningkatkan eritema, edema, papula, dan vesikel selama 48 jam. Hentikan terapi pengobatan rivastigmine jika alergi kulit muncul.
- *Cholinesterase inhibitors*  
Menyebabkan pusing, bradikardi, aritmia atrium, atrioventrikular, infark miokard, mual muntah, diare, anoreksia, gangguan tidur, luka pada saluran pencernaan, dan penurunan berat badan yang signifikan. Perhatikan penurunan berat badan dan gangguan pencernaan, dan jatuh yang berlebihan akibat pusing, denyut jantung tidak beraturan, tekanan darah naik-turun, dan tekanan darah pada postural. Rutin cek tekanan darah minimal 6 bulan sekali, terapi obat dikonsumsi bersama dengan makanan, atau 5 menit setelah makan, berikan terapi tambahan NSAIDs jika terdapat inflamasi atau luka pada saluran pencernaan. Terapi obat dapat dilakukan di pagi hari untuk menghindari gangguan tidur.
- Memantine  
Menyebabkan sakit kepala, kebingungan, pusing, halusinasi, dan konstipasi. Monitoring keadaan pasien pada saat kondisi pusing hebat sampai berhalusinasi, dan komplain pada saluran pencernaan. Terapi dapat dikombinasi dengan *cholinesterase inhibitor*.

### 2.10.2. Nonfarmakologi

Penyintas dengan semua jenis demensia ringan hingga sedang dengan gejala kognitif harus diberikan program stimulasi dengan kelompok yang terstruktur (Francisco, 2018), memperbaiki pola perilaku yang buruk, Hindari rokok dan penyalahgunaan alkohol atau agen-agen yang dapat merusak sistem kardiovaskular, mempertahankan pola pikir dan pola makan yang sehat, dan pertahankan keaktifan mental berada di rentang stabil atau faktor lain yang mengganggu kinerja hormon serta stimulus lain (SmartPatien, 2016).

Penyintas dan pengasuh (orangtua atau wali) diberi informasi mengenai perjalanan penyakit, perawatan, perkembangan penyakit, dan masalah kehidupan yang terjadi (DiPiro et al., 2020). Memberikan perawatan kepada penyintas demensia mengurus tenaga secara fisik dan emosional maka diperlukan adanya pelatihan profesional dan kesabaran tinggi (SmartPatien, 2016).

a. Perawatan harian

Menentukan jadwal tetap dan menuliskan setiap kegiatan yang dilakukan oleh penyintas (ditulis oleh pendamping maupun penyintas), pendamping harus mengetahui sesuatu yang disukai dan tidak disukai oleh penyintas (SmartPatien, 2016).

b. Lingkungan

Menggunakan tanda di setiap rumah dengan huruf yang mudah terbaca, dan mengurangi pemindahan posisi barang di lingkungan penyintas tinggal, pasang baju penanda identitas yang umum atau tidak bersifat pribadi untuk dipakai penyintas untuk menghindari penyintas tersesat ketika terlepas dari pantauan pendamping (SmartPatien, 2016).

c. Teknik komunikasi

Berbicara secara singkat, padat, dan jelas secara perlahan. Ulangi jika penyintas terlihat bingung karena melupakan kalimat yang dibicarakan, berikan pertanyaan tertutup agar memudahkan penyintas dalam berbicara (SmartPatien, 2016).

d. Lainnya

Jangan memaksa ketika penyintas sedang mengalami kenaikan emosi dan sulit dikendalikan, ikuti apa yang penyintas inginkan asal tidak melukai orang lain dan dirinya sendiri (SmartPatien, 2016).

### 2.11. Pemeriksaan Penunjang

Untuk memastikan gejala yang timbul merupakan penyebab terjadinya demensia maka perlu dilakukan diagnosa lebih lanjut berupa serangkaian tes kognitif, pencitraan menggunakan alat, anamnesis baik secara langsung atau kepada orang terdekat penyintas, dan kondisi mental (Perhimpunan Dokter Spesialis Saraf Indonesia, 2015; SmartPatien, 2016).

- 1) Pengambilan cairan serebrospinal
- 2) Tes darah seperti; Hemoglobin, Leukosit, Hematokrit, Trombosit
- 3) Tes biokimia seperti; fungsi hati dan ginjal, elektrolit, urin, dan glukosa
- 4) Evaluasi perilaku dan uji kognitif
  - a. Penilaian GDS (*geriatric depression scale*)
  - b. Penilaian BPSD (*Behaviour And Psychological Symptoms Of Dementia*)
  - c. Penilaian MMSE (*Mini-Mental State Examination*)
  - d. *Clock Drawing Test*
  - e. *Montreal Cognitive Assessment*
- 5) Pencitraan otak
  - a. CT-SCAN (*Computed tomography*)
  - b. MRI (*Magnetic resonance imaging*)
  - c. PET (*Positron emission tomography*)
  - d. SPECT (*single-photon emission computed tomography*)
  - e. EEG (*Electroencephalography*)

### 2.12. Water kefir

Water Kefir adalah minuman tradisional yang berasal dari Asia Barat dan Tengah yang diperoleh dengan metode fermentasi susu menggunakan biji kefir yang menggunakan metode Symbiotic Culture of Bacteria and Yeasts (SCOBY) atau Kultur simbiosis bakteri dan ragi. Water Kefir mengandung ragi dan bakteri dari strain yang sehat atau hasil dari SCOBY yang disebut biji Water Kefir. Biji kefir air berbentuk seperti kristal yang berwujud matriks gel bening, matriks gel pada biji kefir air ini lebih mudah hancur atau terlepas. Biji kefir tersusun atas polisakarida yang didalamnya terdapat simbiosis mutualisme dari kelompok bakteri asam laktat dan khamir (Pertiwi et al., 2017).

Water kefir tidak membentuk gumpalan protein melainkan pembentukan asam laktat yang bersifat cair sehingga bentuk dari water kefir seperti air. Bakteri dan ragi ini sebagai probiotik yang setelah difermentasi akan memproduksi enzim, CO<sub>2</sub>, alkohol (etanol), asam-asam organik (laktat dan asetat) dan beberapa senyawa lainnya dari hasil penguraian gula (Young,

2015). Proses fermentasi Water Kefir bisa berlangsung satu sampai dua hari atau lebih (Lewin and Guajardo, 2017) pada suhu kamar menghasilkan minuman keruh, berkarbonasi, dan berwarna seperti jerami, yang bersifat asam, miskin gula, dan sedikit beralkohol (Gulitz et al., 2011).

Water kefir di Indonesia belum memiliki standar secara nasional, sehingga standar water kefir mengacu pada Standar Nasional Indonesia mengenai minuman beralkohol dan kefir susu, serta acuan dari standar luar. Kadar asam laktat yang dihasilkan minimal sebesar 0,6 % dengan pH maksimum 4,6 (Codex,2010). Kadar alkohol yang terdapat pada water kefir umumnya berada di rentang 0,5% – 1,5% (Lestari et al., 2018).

Probiotik dan prebiotik adalah komponen yang terdapat pada makanan, atau yang dapat dimasukkan ke dalam makanan, dimana komponen ini akan berinteraksi dengan saluran pencernaan dan akan menghasilkan manfaat. Sumber probiotik terdapat di makanan seperti yogurt atau minuman fermentasi lainnya, sedangkan prebiotik ditemukan dalam biji-bijian utuh, buah-buahan, kacang-kacangan, dan madu (Bhawana and Neetu, 2013). Probiotik ini merupakan mikroba hidup yang tidak menimbulkan efek merugikan contohnya *Lactobacillus*, mikroba ini aman dikonsumsi atau digunakan sebagai bahan tambahan pangan sesuai dengan kadar yang ditentukan oleh standar. Biji kefir memiliki komposisi mikrobiologi yang kompleks dan bervariasi antara lain *Lactobacilli* (*Lactobacillus Brevis*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus lactis*, *Lactobacillus bulgaricus* dan *Lactobacillus Plantarum*), yang mewakili porsi terbesar (65–80%), lactococci (*Lactococcus lactis*, *Streptococcus thermophilus*, *Leuconostoc mesenteroides* dan *Lactococcus cremoris*) dan ragi (*Kluyveromyces*, *Candida* dan *Saccharomyces*) (Ould Saadi et al., 2020).

Tabel II.4. Sumber makanan probiotik dan prebiotik (Bhawana & Neetu, 2013)

Contoh Probiotik dan Prebiotik		
Kelas/ Komponen	Sumber	Potensi manfaat yang dihasilkan
Probiotik		
Spesies tertentu dari <i>Lactobacilli</i> , <i>Bifidobacteria</i> , dan Ragi	Yogurt tertentu, produk olahan susu lainnya, tempe, miso, kim-chi, kefir, dan olahan fermentasi lainnya.	Meningkatkan kesehatan saluran cerna dan kekebalan sistemik
Prebiotik		
<i>Inulin</i> , <i>Fructo-oligosaccharides (FOS)</i> , <i>Polydextrose</i> , <i>Arabinogalactan</i> , <i>Polyols</i> <i>lactulose</i> , <i>lactitol</i>	Biji-bijian utuh, bawang bombay, pisang, bawang putih, madu, daun bawang, artichoke, kacang-kacangan, suplemen makanan atau minuman, dan buah-buahan.	Meningkatkan kesehatan gastrointestinal dan meningkatkan penyerapan kalsium.

Water Kefir memiliki aktivitas antioksidan dan antiinflamasi yang dapat digunakan sebagai produk minuman yang digunakan untuk pemeliharaan atau bahkan pengobatan dalam antideementia dimana berhubungan dengan antioksidan dan antiinflamasi yang dimiliki oleh *Water Kefir* bekerja dalam mengurangi stres oksidatif akibat radikal bebas dan lesi atau radang yang ditimbulkan.

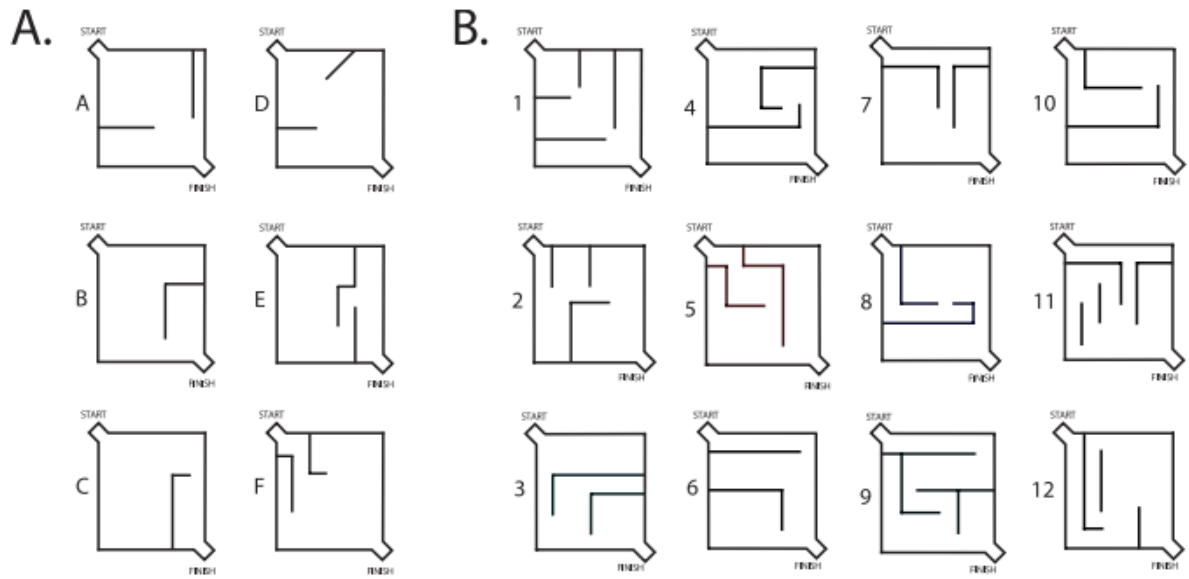
Tabel II.5 Potensi Water kefir sebagai Antioksidan

No	Judul	Hasil	Referensi
1	<i>Reversal of age-associated oxidative stress in mice by PFT, a novel kefir product</i> (Pembalikan stres oksidatif terkait usia pada tikus dengan PFT, produk kefir baru)	Water Kefir dapat mengurangi biomarker stress oksidatif, menambah enzim endogen, dan melindungi terhadap stres oksidatif yang disebabkan oleh radikal bebas terkait ROS pada usia.	(Ghoneum et al., 2020)
2	<i>Water Kefir : A Review of its Microbiological Profile , Antioxidant Potential and Sensory Quality</i> (Water Kefir: Review profil Mikrobiologis, Potensi Antioksidan dan Kualitas Sensoriknya)	Kefir memiliki aktivitas antioksidan karena biji kefir dan senyawa fenolik pada buah dapat mensintesis glutathione dan asam organik yang diaktifkan oleh oksigen dan terjadi fermentasi	(Cai et al., 2020)
3	<i>Antioxidant Potency of Water Kefir</i> (Potensi Antioksidan Air Kefir)	Water Kefir dapat menjadi sumber antioksidan alami yang sangat potensial.	(Alyasadi et al., 2016)

### 2.13. The Hebb-William Maze

Labirin Hebb-Williams adalah tes perilaku yang digunakan untuk mempelajari memori kerja spasial hewan. Labirin berbentuk persegi berukuran sekitar 60-75 cm × 60-75 cm dengan dinding 10-25 cm yang dibuat dinding internalnya dapat dilepas dan dipasang secara mudah terbuat dari plexiglass, plastik buram, atau bahan lainnya yang kuat dan tidak membahayakan bagi hewan uji. Terdapat enam layout standar yang digunakan pada fase akuisisi dan duabelas layout standar yang digunakan pada fase pengujian pada labirin Hebb-William. Data yang diperoleh dari Hebb-Williams Maze umumnya terdiri dari waktu yang dibutuhkan hewan untuk mencapai kotak gawang dan jumlah kesalahan yang dilakukan hewan tersebut dalam perjalanan ke sana. Langkah-langkah ini dapat digambarkan secara langsung untuk membandingkan perbedaan pembelajaran antara palsu (Raut et al. 2014; Pritchett & Mulder 2004)

Gambar 2.15 Skema The Hebb-William Maze: A) Fase Akuisisi dan B) Fase Pengujian (Pritchett & Mulder 2004)



## BAB III. METODOLOGI PENELITIAN

### 3.1. Lokasi dan Waktu Penelitian

#### 3.1.1. Lokasi Penelitian

Penelitian dilaksanakan di Laboratorium Farmakologi Universitas Bhakti Kencana Bandung, Jl. Soekarno-Hatta No.754, Cipadung Kidul, Kec. Panyileukan, Kota Bandung, Jawa Barat 40614.

#### 3.1.2. Waktu Penelitian

- Penyusunan proposal penelitian : November 2020 - Januari 2021
- Pengambilan data dan penelitian : Februari 2021 – April 2021
- Analisis data dan penyusunan laporan : Juni 2021

### 3.2. Subyek Penelitian

Tikus albino jantan galur wistar (*Rattus norvegicus*) yang berumur 2-4 bulan dengan berat badan  $\pm 200$  gram sebanyak 30 ekor dimana tiap grup berjumlah 6 ekor tikus.

### 3.3. Metode Pengumpulan Data

Pengujian dilakukan cara *In Vivo* dimana menggunakan *maze trial*. Jenis labirin yang dipakai adalah *The Hebb-William Maze*. Menggunakan grafik yang terdiri dari waktu yang dibutuhkan hewan uji untuk mencapai platform atau garis finish dan jumlah kesalahan yang dilakukan hewan tersebut dalam perjalanan menuju garis finish.

#### 3.3.1. Parameter

Tes Akuisisi sebagai tahap penggambaran proses pembelajaran (proses mengingat) mencit, didapatkan data waktu latensi, penurunan waktu latensi dan persentase penurunan waktu latensi mencit mencapai platform (Susilowati, 2019).

### 3.4. Analisis Data

Analisis data menggunakan metode One of Variance (ANOVA), uji post hoc Bonferroni, dengan nilai kepercayaan  $P < 0,05$ .