

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Pentingnya daya ingat atau memori adalah hal yang sangat penting dalam kehidupan manusia. Daya ingat seorang cenderung menurun seiring bertambahnya usia, namun dapat juga terjadi pada usia muda. Penurunan daya ingat dapat menyebabkan berkurangnya kemampuan berpikir, termasuk dalam mengingat dan menyimpan ingatan sehingga dapat menyebabkan penderita kesulitan untuk melakukan aktivitas sehari-hari. Banyak faktor yang dapat mempengaruhi daya ingat yaitu seperti stress, pola hidup, dan lingkungan. Hal ini dapat mempengaruhi penurunan daya ingat yang dapat dipengaruhi oleh kontribusi stress oksidatif (Indrisari *et al.*, 2023). Pada tahun 2010 sekitar 36,5 juta orang didunia menderita penurunan daya ingat. Di Indonesia pada tahun yang sama, terdapat sekitar 7,2 % penderita kehilangan daya ingat (Seri *et al.*, 2024.)

Hipokampus merupakan salah satu bagian otak yang berfungsi untuk mengatur penyimpanan memori. Struktur di hipokampus yang merupakan pusat pembelajaran dan memori adalah *Cornu ammonis* terdiri dari CA1, CA2, dan CA3. Pada tikus, stress kerja model *paradoxical sleep deprivation* (PSD) merupakan metode yang dianalogikan dengan stress manusia akibat pengurangan waktu tidur sebagai bentuk *stressor* fisik dan psikologi yang mampu menurunkan potensial jangka panjang di CA1 hipokampus. (Arjadi *et al.*, 2014). Selain itu, dalam penelitian lainnya dikatakan bahwa sektor CA1 hipokampus berperan penting dalam kemampuan daya ingat seseorang (Fogwe *et al.*, 2023).

Saat ini, di pasaran hanya tersedia obat-obatan dalam bentuk sediaan seperti tablet, kapsul, sirup, dan jamu. Namun, belum ada sediaan *gummy candy* yang bisa mempermudah cara konsumsinya sehingga fraksi rimpang kunyit putih dalam sediaan *gummy candy* menjadi pilihan yang efektif dan nyaman untuk meningkatkan daya ingat secara alami. Karena bentuknya yang dibuat menarik dan mudah dikonsumsi sehingga dapat menjadi pilihan yang cocok untuk segala usia,

dari anak-anak hingga lansia terutama bagi yang ingin menjaga atau meningkatkan fungsi memori dan kognitif. *Gummy candy* memiliki tekstur yang kenyal dan rasa obat yang tertutupi dengan baik karena menggunakan suatu pemanis dan perasa (Andriani *et al.*, 2021). *Gummy candy* dapat digunakan sebagai alternatif sebagai produk suplemen yang mengandung kunyit putih sebagai antioksidan. Selain itu, inovasi ini ditujukan agar dapat menutupi rasa pahit dari kunyit putih, mudah digunakan dan meningkatkan daya penerimaan konsumen (Mierza *et al.*, 2023).

Fraksinasi merupakan teknik pemisahan dan pengelompokkan kandungan kimia ekstrak berdasarkan kepolarannya. Proses fraksinasi (pemisahan) dengan tujuan mendapatkan fraksi ekstrak yang lebih murni dengan aktivitas yang lebih tinggi (Suhaenah *et al.*, 2023). Prinsip dari fraksinasi adalah like dissolve like, yang dimana senyawa akan terbagi berdasarkan sifat polaritas dari pelarutnya. Pemilihan fraksi dibandingkan ekstrak karena fraksi umumnya memiliki kadar zat aktif yang lebih tinggi dibandingkan ekstrak, sehingga diharapkan penggunaan fraksi sebagai bahan aktif dapat meningkatkan efektivitas walaupun konsentrasi yang kecil. Penggunaan air sebagai pelarut diharapkan mampu menarik senyawa dengan sifat polar, etil asetat memungkinkan pemisahan senyawa yang tidak polar namun juga tidak polar, dan n-heksan menarik senyawa non polar sehingga ketiga pelarut ini digunakan untuk melihat senyawa metabolit sekunder yang terkandung dalam fraksi dan membandingkan hasil kadar dari ketiga pelarut dengan tingkat kepolaran yang berbeda-beda (Asjur *et al.*, 2023). Menurut penelitian yang telah dilakukan oleh Budiansyah *et al.*, (2023), menyatakan bahwa nilai IC₅₀ dari fraksi etil asetat rimpang kunyit putih bernilai 153,49 ppm, dinyatakan pula dalam bentuk presentase penghambatan radikal bebas DPPH ekstrak etanol menunjukkan nilai sebesar 43,75% dengan hasil fraksi etil asetat menunjukkan nilai 97,9%.

Salah satu penelitian yang telah dilakukan sebelumnya, membuktikan bahwa rimpang kunyit putih memiliki aktivitas sebagai antioksidan dari kategori sangat aktif dengan tidak aktif (Adnyania, 2024). Namun, penelitian terkait gummy candy fraksi rimpang kunyit putih (*Curcuma zedoaria*) terhadap gambaran histopatologi CA1 hipokampus tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) masih sangat terbatas, sehingga pada penelitian ini dilakukan peninjauan lebih lanjut.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian latar belakang diatas, yang menjadi rumusan masalah dalam penelitian ini adalah sebagai berikut:

1. Apakah pemberian sediaan *gummy candy* fraksi rimpang kunyit putih (*Curcuma zedoaria*) memiliki pengaruh terhadap gambaran histopatologi CA1 hipokampus tikus putih jantan (*Rattus novergicus*)?
2. Berapakah dosis sediaan yang paling efektif dari sediaan *gummy candy* fraksi rimpang kunyit putih (*Curcuma zedoaria*) terhadap gambaran histopatologi CA1 hipokampus tikus putih jantan (*Rattus novergicus*)

1.3 Tujuan Penelitian

Berdasarkan rumusan masalah diatas, tujuan pada penelitian ini adalah sebagai berikut:

1. Untuk mengetahui pengaruh *gummy candy* fraksi rimpang kunyit putih (*Curcuma zedoaria*) terhadap gambaran histopatologi CA1 hipokampus tikus putih jantan (*Rattus novergicus*)
2. Untuk mengetahui dosis yang paling efektif dari sediaan *gummy candy* fraksi rimpang kunyit putih (*Curcuma zedoaria*) terhadap gambaran histopatologi CA1 hipokampus tikus putih jantan (*Rattus novergicus*).

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat teoritis

Secara teoritis, penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi ilmiah bagi perkembangan ilmu farmasi khususnya di bidang teknologi, mikrobiologi dan farmasi bahan alam mengenai aktivitas *gummy candy* fraksi rimpang kunyit putih (*Curcuma zedoaria*) terhadap gambaran histopatologi CA1 hipokampus tikus putih jantan (*Rattus novergicus*).

1.4.2 Manfaat praktis

Secara praktis, hasil penelitian ini diharapkan dapat menambah pengetahuan masyarakat mengenai aktivitas *gummy candy* fraksi rimpang kunyit putih (*Curcuma zedoaria*) terhadap gambaran histopatologi CA1 hipokampus tikus putih jantan

(*Rattus novergicus*), sebagai salah satu metode analisis kualitatif dan kuantitatif, sehingga penelitian ini dapat digunakan untuk pertimbangan penelitian yang lebih lanjut.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Deskripsi Rimpang Kunyit Putih (*Curcuma zedoaria*)

Curcuma zedoaria dikenal sebagai kunyit putih, zedoria atau gajutsu, termasuk keluarga Zingiberaceae. Tanaman ini berasal dari Bangladesh, Sri Lanka, dan India, dan juga banyak dibudidayakan di Cina, Jepang, Nepal, Brazil, dan Thailand. Secara tradisional digunakan untuk pengobatan menstruasi, muntah, kanker dan dyspepsia. Kunyit putih (*Curcuma zedoaria*) merupakan salah satu tumbuhan berkhasiat yang dapat diolah menjadi obat herbal, obat tradisional, sebagai bahan pewarna makanan, sebagai bahan pengawet, dan dapat dijadikan sebagai bumbu olahan makanan. Kunyit putih mengandung senyawa bioaktif yaitu curcumin yang kadar antioksidannya tinggi sehingga menghambat inisiasi oksidasi styrene. Curcumin juga berfungsi sebagai imunosupresi dengan meregulasi CD28 dan CD80, tetapi mengatur antigen 4-limfosit T sitotoksik (Chiuman *et al.*, 2021).

2.1.1 Klasifikasi rimpang kunyit putih (*Curcuma zedoaria*)



Sumber: (Dokumentasi pribadi, 2024)

Gambar 2.1 Rimpang Kunyit Putih (*Curcuma zedoaria*)

Secara sistematis, menurut (Chiuman *et al.*, 2021) rimpang kunyit putih (*Curcuma zedoria*) dapat diklasifikasikan sebagai berikut:

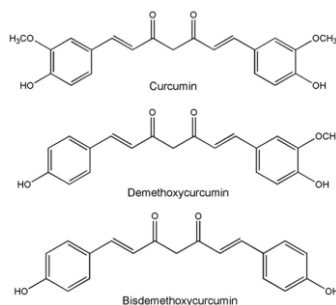
Kingdom	: Plantae
Divisi	: Spermatophyta
Sub Divisi	: Angiosperm
Kelas	: Monocotyledonae
Ordo	: Zingiberales
Famili	: Zingiberaceae
Genus	: Curcuma
Spesies	: <i>Curcuma zedoria</i> Rosc

(Linda Chiuman, 2021)

2.1.2 Morfologi rimpang kunyit putih

Rimpang kunyit putih merupakan tanaman herbal yang membentuk rumpun, memiliki batang mencapai 1 meter memiliki sifat semu dan berdiri tegak dengan warna hijau. Daun kunyit putih memiliki warna hijau dengan bagian tengah daun bergaris merah serta berpelelah tunggal, berbentuk lebar dan menjorong, bagian ujung daun runcing, panjang daun berkisar antara 20-50 cm dan lebar 10-15 cm dengan jumlah 2-5 helai pada setiap batangnya. Pada bagian rimpang kunyit putih, rimpang kunyit putih memiliki cabang, bulat memanjang, membentuk rimpang samping dan berbau khas, serta bagian dalam rimpang berwarna putih. Bunga dari kunyit putih tumbuh dari samping batang dengan panjang 20-45 cm dan daun pelindung kunyit putih berwarna merah muda, serta mahkota bunga berwarna putih dengan bagian tepi berwarna merah sampai kuning (Hamidi *et al.*, 2022). Kunyit putih juga memiliki batang yang berpelalah, lunak, berbentuk rimpang, dan berwarna hitam keabuan. Kunyit putih memiliki akar serabut dan berwarna putih, dan aroma lebih khas dan kuat karena mengandung banyak minyak atsiri yang terdiri dari *curdion* dan *curcumol* (Adi listiana *et al.*, 2015).

2.1.3 Kandungan rimpang kunyit putih



Gambar 2.2 Gambar Struktur Senyawa Kurkumin

Sumber : (Peng *et al.*, 2021)

Kandungan kimia dari rimpang kunyit putih terdiri dari: kurkuminoid (diarilheptanoid) yang terdiri dari *kurkumin*, *desmetoksikurkumin*, dan *bisdesmetoksikurkumin*, minyak atsiri yang terdiri dari monoterpen hidrokarbon (alfa pinen, D-kamfen), monoterpen alkohol (D-borneol), monoterpen keton (D-kamfer), monoterpen oksida (sineol), saponin, flavonoid, tanin, alkaloid (Chiuman *et al.*, 2021). *Kurkumin* memiliki rumus $C_{12}H_{20}O_6$ dengan pemerian berupa serbuk kristal berwarna kekuningan (Suprihatin *et al.*, 2020). Tanaman ini juga mengandung senyawa kimia diantaranya kurkuminoid, astringensia, flavonoid, sulfur, gumm, resin, tepung, lemak, alkaloid, fenol, saponin, glikosida, steroid, terpenoid, dan kandungan lainnya (Fiska *et al.*, 2020). Salah satu senyawa aktif yang terkandung dalam kunyit putih yaitu kurkumin. Kurkuminoid adalah salah satu golongan senyawa fenolik yang memiliki sifat sulit larut dalam air pada pH asam dan cepat terhidrolisis dalam larutan basa. Kunyit putih juga memiliki kandungan minyak atsiri yang memiliki komponen kamfen, sineol, borneol, zingiberen, kamfor, zederon, furadienon, pinen, dehidrokuinon, dan garmakon (Grandis *et al.*, 2020).

Kurkumin merupakan senyawa antioksidan yang sangat larut dalam lemak, di dalam membran sel *kurkumin* akan bereaksi dengan radikal lipid dan menghasilkan radikal fenoksil (Febriawan, 2020). Penelitian (Rosidi *et al.*, 2017) menunjukkan hasil kadar *kurkumin* yang cukup tinggi yaitu sebesar 27,19%, penelitian lain oleh (Shary & Mahfur, 2023) menunjukkan kadar *kurkumin* fraksi n-heksan lebih rendah, fraksi etil asetat sebesar 159,79 mg/g, dan fraksi air sebesar 7,4 mg/g. Stabilitas

kurkumin merupakan aspek yang sangat penting, *kurkumin* dapat mengalami degradasi apabila terdapat paparan sinar matahari atau cahaya, suhu tinggi dan pH basa. Maka, harus tepat pada pengolahan *kurkumin* untuk dilakukan proses pemanasan pada rentang suhu 40-60°C agar tidak merusak *kurkumin*, penambahan pengawet alami dan penambahan bahan penstabil untuk menjaga aktivitas *kurkumin* sebagai antioksidan (Zulfiah *et al.*, 2020).

2.1.4 Khasiat rimpang kunyit putih

Kunyit putih (*Curcuma zedoaria*) merupakan salah satu tumbuhan yang memiliki khasiat yang bisa diolah menjadi obat herbal. Kunyit putih terbukti memiliki khasiat obat, antara lain sifat hemostatik (menghentikan pendarahan), sifat antibakteri, dan senyawa *kurkumin* yang terdapat pada rimpang kunyit putih mempunyai manfaat anti tumor dan antioksidan, antikanker, antimikroba, antialergi, dan analgetic. Dalam pengobatan tradisional kunyit putih ini dapat digunakan sebagai pengobatan gangguan menstruasi, dyspepsia, muntah, dan kanker. Bagian akar tanaman ini dapat dimanfaatkan sebagai pengobatan perut kembung, dingin, batuk, pencernaan yang terganggu, dan demam (Chiuman *et al.*, 2020).

2.2 Ekstraksi

Ekstraksi adalah tahap penting dalam memperoleh senyawa bioaktif dari bagian tanaman yang disebut simplisia. Proses isolasi zat aktif dari tanaman umumnya melibatkan penggunaan metode ekstraksi dengan pelarut untuk memisahkan komponen kimia dari campuran. Tujuan dari ekstraksi adalah untuk mengambil komponen kimia atau zat aktif dari sampel. Pemilihan pelarut didasarkan pada polaritas yang tinggi atau semi-polar, sehingga dapat melarutkan berbagai komponen kimia dalam sampel, baik yang polar maupun nonpolar, dengan efisiensi yang optimal. Prinsip dasar ekstraksi berfokus pada distribusi zat terlarut antara senyawa aktif menggunakan dua pelarut yang tidak saling bercampur atau memiliki polaritas yang berbeda (Handoyo *et al.*, 2020). Adapun jenis – jenis ekstraksi yaitu dengan metode maserasi, perkolasi, sokhletasi, reflux, dan destilasi.

Metode ekstraksi dapat dibagi menjadi dua yaitu ekstraksi cara dingin dan ekstraksi cara panas:

1. Metode ekstraksi cara dingin yaitu maserasi dan perkolasi.

Metode maserasi adalah teknik yang sering digunakan dalam pembuatan ekstrak karena kemudahannya. Proses ini melibatkan perendaman sampel dalam larutan yang sesuai. Prinsip dasar maserasi adalah adanya perbedaan tekanan antara bagian dalam dan luar sel, yang menyebabkan kerusakan pada dinding dan membran sel. Pelarut yang paling umum digunakan dalam metode ini adalah metanol dan etanol, karena keduanya memiliki tingkat polaritas yang tinggi (Handoyo *et al.*, 2020). Keuntungan utama dari metode ekstraksi dengan maserasi adalah prosedur dan peralatan yang digunakan sangat sederhana, serta proses ekstraksi tidak memerlukan pemanasan, sehingga bahan alami tidak terurai. Ekstraksi dingin memungkinkan banyak senyawa untuk terekstraksi, meskipun beberapa di antaranya memiliki kelarutan yang terbatas dalam pelarut pada suhu kamar (Nurhasnawati *et al.*, 2017).

Dalam metode perkolasi, serbuk sampel ditempatkan secara bertahap di dalam perkulator, yaitu wadah silinder yang dilengkapi kran di bagian bawah. Pelarut dituangkan di atas serbuk sampel dan meresap perlahan ke bawah. Kelebihan metode ini adalah bahwa sampel selalu terpapar pelarut segar. Namun, kelemahannya adalah jika sampel dalam perkulator tidak homogen, pelarut mungkin sulit menjangkau seluruh area. Selain itu, metode ini memerlukan banyak pelarut dan waktu yang cukup lama. Perkolasi dilakukan pada suhu dingin atau tanpa pemanasan, sehingga senyawa di dalamnya tidak terdegradasi, dan diharapkan dapat menghasilkan ekstrak yang optimal karena proses perkolasi berlangsung lama dengan penambahan pelarut secara terus-menerus untuk menghindari kejenuhan. Metode ini juga lebih efektif dalam mengekstraksi senyawa metabolit sekunder dibandingkan dengan maserasi (Andhiarto *et al.*, 2021).

2. Metode ekstraksi cara panas yaitu sokhletasi, reflux, dan destilasi

Ekstraksi dengan metode Soxhlet adalah salah satu cara yang sangat efektif untuk memisahkan senyawa bioaktif dari bahan alami. Prosedur ini

melibatkan penempatan serbuk sampel dalam kantong selulosa, seperti kertas saring, yang diletakkan dalam klonsong di bawah kondensor dan di atas labu. Pelarut yang sesuai ditambahkan ke dalam labu, dan suhu pemanasan diatur sehingga pelarut dapat kembali ke labu melalui proses refluks. Metode ekstraksi Soxhlet memiliki beberapa keunggulan dibandingkan metode ekstraksi lainnya, termasuk kontak berulang antara sampel dan pelarut murni, kemampuan untuk mengekstrak sampel tanpa memerlukan banyak pelarut, proses ekstraksi yang berkelanjutan, serta kemampuan mengumpulkan sampel yang telah diekstraksi melalui kondensasi, yang menghasilkan rendemen lebih tinggi dibandingkan metode maserasi (Wijaya *et al.*, 2022).

Dalam metode refluks, sampel dicampurkan dengan pelarut di dalam labu yang terhubung dengan kondensor. Pelarut dipanaskan hingga mendidih, dan uap yang dihasilkan kemudian dikondensasi dan kembali ke dalam labu. Kelebihan metode refluks adalah waktu yang diperlukan lebih singkat dibandingkan dengan maserasi, serta lebih efisien. Namun, kelemahannya adalah memerlukan sejumlah pelarut yang cukup banyak (Bawa *et al.*, 2014).

Metode distilasi uap memiliki prinsip yang mirip dan sering digunakan untuk mengekstraksi minyak esensial, di mana campuran senyawa diuapkan. Selama pemanasan, uap yang dihasilkan dikondensasi, dan destilat yang terdiri dari dua bagian yang tidak saling bercampur dihimpun dalam wadah yang terhubung dengan kondensor. Kelemahan dari kedua metode ini adalah senyawa yang sensitif terhadap panas dapat mengalami degradasi (Sari *et al.*, 2018).

2.3 Fraksinasi

Fraksinasi berasal dari kata *fraction* yang berarti bagian, dan secara harfiah diartikan sebagai mekanisme untuk memisahkan suatu kumpulan menjadi beberapa bagian (fraksi). Secara sederhana, fraksinasi dapat dijelaskan sebagai proses pembagian kelompok. Ekstrak dari suatu bahan tanaman dapat mengandung puluhan hingga ratusan senyawa yang perlu dipisahkan melalui proses ini (Nugroho *et al.*, 2017). Proses fraksinasi digunakan tiga pelarut yang tidak tercampur dan memiliki tingkat kepolaran yang berbeda, sehingga fraksinasi memiliki kelebihan

dibandingkan metode lain, karena dapat memisahkan senyawa bioaktif berdasarkan tingkat kepolaran karena senyawa polar larut dalam pelarut polar sedangkan semi polar larut dalam pelarut semi polar dan senyawa non polar larut pada pelarut non polar. Kerugian dari fraksinasi adalah tidak ekonomis karena menggunakan banyak pelarut (Putri *et al.*, 2023)

Fraksinasi memiliki berbagai tujuan, salah satunya adalah untuk mendapatkan fraksi tertentu dari suatu ekstrak, di mana fraksi tersebut merupakan bagian aktif yang perlu dipisahkan dari fraksi lain yang kurang aktif. Selain itu, fraksinasi bertujuan untuk memperoleh ekstrak yang lebih murni dengan menghilangkan senyawa-senyawa yang tidak diinginkan atau mengganggu. Proses ini juga diperlukan jika ingin mengisolasi atau memisahkan satu senyawa metabolit sekunder tunggal. Dengan fraksinasi, proses pemisahan senyawa menjadi lebih mudah (Nugroho *et al.*, 2017).

Fraksinasi dapat dilakukan dengan berbagai teknik, salah satunya adalah melalui ekstraksi cair-cair (*liquid-liquid extraction*). Metode ini membantu memisahkan senyawa berdasarkan sifat fisik dan kimianya. Ekstraksi Cair-Cair (ECC) merupakan ekstraksi yang menggunakan dua pelarut yang tidak dapat bercampur untuk mengekstrak analit dari fase berair menjadi pelarut organik nonpolar atau sedikit polar. Metode ECC ini dapat memisahkan senyawa aktif dari senyawa lainnya yang dapat menimbulkan efek antagonis terhadap senyawa aktif lainnya. Biasanya, proses fraksinasi ini dilakukan dengan menggunakan alat labu pemisah (*separating funnel*) (Nugroho *et al.*, 2017). Adapun pelarut yang digunakan yaitu n-heksan (non polar), etil asetat (semi polar), dan air (polar). Fraksi air akan menunjukkan hasil positif flavonoid, polifenol, saponin, tannin, dan glikosida. Fraksi n-heksan menunjukkan kandungan metabolit sekunder alkaloid, steroid, terpenoid, dan minyak atsiri. Fraksi etil asetat menunjukkan senyawa aktif yang memiliki aktifitas biologis seperti antioksidan (Fauzi *et al.*, 2024).

2.4 Gummy Candy

Gummy candy adalah formulasi yang biasanya dibuat dari sari buah atau air dan bahan pembentuk gel yang mempunyai penampakan bening, transparan, dan tekstur kenyal. Bentuk sediaan *gummy candy* mempunyai keunggulan tersendiri

berupa rasa manis, kemudahan penggunaan, kemudahan pembagaaian, dan daya mensajikannya yang tinggi oleh pasien anak, sehingga dapat meningkatkan kepatuhan pasien anak. Bahan pembuatan *gummy candy* adalah bahan pembentuk gel, air, gula, pemanis, dan juga bahan penyedap (Feby *et al.*, 2021)

Gelatin merupakan salah satu bahan yang banyak digunakan di industri farmasi dan makanan. Gelatin sering digunakan sebagai bahan pembuatan permen karena dapat meleleh di mulut karena dapat dipengaruhi oleh rasa. Kandungan gelatin yang rendah dapat menghasilkan formula yang lembut cepat meleleh saat dikunyah. Evaluasi mutu fisik sediaan *gummy candy* dilakukan untuk menguji hasil produk yang dihasilkan sesuai dengan ketentuan standar yang telah ditetapkan. Metode yang dapat digunakan untuk evaluasi mutu fisik dari sediaan yang digunakan yaitu uji organoleptis, uji pH, uji kadar air, uji homogenitas, dan uji kesukaan. Pembuatan pencampuran *gummy candy* dilakukan dengan cara campurkan basis *gummy candy* dilanjutkan dengan pemanasan dan penambahan bahan lain pada suhu 80 derajat celcius untuk mendapatkan hasil akhir yang baik yaitu berupa kekenyalan dan mudah dimakan (dikunyah) atau dikosumsi. Sediaan *gummy candy* yang dihasilkan dievaluasi mutu fisik meliputi bentuk, warna, bau, rasa, dan tekstur. Tekstur yang berbeda dalam formula dapat disebabkan karena adanya kandungan gelatinnya, semakin tinggi kandungan gelatin, maka tekstur yang dihasilkan semakin kaku atau keras (Lia *et al.*, 2019)

2.5 Otak

Otak merupakan tempat menerima, menyimpan kemudian mengenali informasi yang ada, yaitu otak adalah pusat ingatan manusia. Otak merupakan organ yang terpenting pada manusia, karena otak memiliki kemampuan untuk mengendalikan setiap aktivitas yang dilakukan oleh manusia dengan keadaan sadar maupun tidak sadar. Aktivitas kerja otak ini berupa kelistrikan yang sifatnya terus menerus, yang menunjukkan pola aktivitas dalam kondisi normal yaitu kondisi yang mencakup kondisi yang mencakupi kondisi yang berhubungan dengan aktivitas fisik seperti contoh berpikir, bekerja, tidur dan kondisi dimana berhubungan dengan aktivitas mental seperti kebahagiaan, ketenangan, dan kemarahan, sedangkan maupun abnormal setiap melakukan kegiatan yang

berhubungan dengan gangguan neurologis (fungsi kerja otak). Pada hakekatnya otak manusia terbagi menjadi dua, yaitu otak kanan dan otak kiri. Otak kanan ini bekerja untuk hal-hal yang terkait dengan kesadaran dan imajinasi, keindahan, warna. Sedangkan otak kiri bekerja sebagai hal-hal terkait dengan angka, kata, dan daftar. Semakin sering otak manusia digunakan untuk menyerap informasi, maka kemampuan otak akan semakin baik.

Otak memiliki sejumlah karakteristik yang membuatnya sangat rentan terhadap cedera yang dimediasi radikal bebas. Lipid dalam otak mengandung banyak asam lemak tak jenuh ganda (PUFA). Beberapa bagian otak, seperti substantia nigra dan striatum, memiliki tingkat zat besi yang tinggi. Kedua faktor ini meningkatkan kerentanan membrane sel otak terhadap peroksidasi lipid. Dimana otak sangat beruntung pada metabolisme aerobik, aktivitas pernafasan mitokondria lebih tinggi daripada di banyak jaringan lain, meningkatkan resiko “kebocoran” radikal bebas dan mitokondria, sebaliknya kerusakan radikal bebas pada mitokondria di otak dapat ditoleransi dengan relative buruk karena ketergantungan ini pada etabolisme aerobik (Rochanah *et al.*, 2021).

Otak adalah organ tubuh yang paling vital. Begitu pentingnya, sehingga jika otak berhenti berfungsi dalam hitungan detik, seluruh organ tubuh lainnya akan berhenti oprasi. Otak terbagi menjadi empat bagian utama, yaitu otak besar (*cerebrum*), otak kecil (*cerebellum*), batang otak (*brainstem*), dan sistem limbik (Daulay *et al.*, 2017)

Antioksidan adalah senyawa yang dapat memperlambat dan mencegah proses oksidasi pada makromolekuler. Antioksidan memiliki fungsi sebagai menghentikan atau mengurangi reaksi berantai dengan cara menghilangkan radikal bebas atau menghambat terjadinya oksidasi dengan mengoksidasi dirinya sendiri. Antioksidan yang berperan penting dalam melawan stress oksidatif di otak, yang dapat merusak sel-sel saraf yang dapat mempengaruhi kemampuan daya ingat. Dimana senyawa antioksidan pada rimpang kunyit putih juga memiliki senyawa anti inflamasi yang dapat membantu mengurangi peradangan di otak, yang dapat dikaitkan dengan penurunan fungsi kognitif dan daya ingat seiring bertambahnya usia (Anggraeni *et al.*, 2022). Kekuatan antioksidan dapat dikategorikan berdasarkan nilai IC50, yaitu

sangat aktif (<50 ppm), aktif (50-100 ppm), sedang (101-250 ppm), lemah (251-500 ppm) dan tidak aktif (>500ppm) (Ambarsari *et al.*, 2024)

Senyawa antioksidan dari tanaman bahan alam dapat memberikan efek neuroprotektif pada otak akibat stress oksidatif yang menyebabkan penurunan daya ingat. Salah satu tanaman yang memiliki kandungan antioksidan tinggi adalah Rimpang Kunyit Putih (*Curcuma zedoaria*) (Saraswati *et al.*, 2021). Selain itu, rimpang kunyit putih memiliki senyawa kurkumin berperan sebagai antioksidan yang dapat meningkatkan vaskularisasi perifer dan juga dapat meningkatkan aliran darah serebral dalam mencegah neurodegenerasi (Belahusna *et al.*, 2023)

2.6 Hipokampus

Hipokampus merupakan tempat penyimpanan dan penerimaan memori jangka Panjang dan memori jangka pendek. Sel hipokampus berada pada bagian tengah otak, dan berada tepat dibawah sel korteks. Sel hipokampus dapat mengalami kematian apabila dirangsang oleh zat-zat berbahaya. Kematian sel merupakan peristiwa matinya sel yang dikarenakan keadaan sel yang dikarenakan keadaan sel yang sudah tidak memiliki fungsi lagi atau dapat dikatakan sebagai kematian sel secara terprogram (Apoptosis) dan dapat pula keren adanya rangsangan dari zat-zat tertentu (Nekrosis) seperti streptozotosin (Cahyaningrum *et al.*, 2020).

Hipokampus adalah salah satu target utama dari efek negatif paparan terhadap alcohol, yang ditandai dengan kehilangan neuron dan penurunan volume total *hippocampus*. Hippocampus memiliki gambaran *cytoarsitektur* yang khas, yaitu terdiri atas area *Cornu Ammonis* (CA)1, CA2, CA3, CA4 serta berdekatan dengan area *gyrus dentatus* (GD). Setiap area dapat menunjukkan kerentanan yang berbeda terhadap paparan seperti alcohol. Neuron pada area CA1 dan CA4 lebih rentan dibandingkan dengan neuron pada area CA3 dan *gyrus dentatus*. Neurogenesis adalah pembentuk sel saraf baru pada otak, neurogenesis juga dipengaruhi oleh faktor fisiologis dan patologis tubuh (Janar *et al.*, 2023).

Sel-sel di hipokampus memiliki ciri-ciri yang spesifik yaitu berbentuk piramida terutama di bagian *cornu ammonis* (CA). Hipokampus terutama pada bagian *cornu ammonis* merupakan bagian otak yang paling cepat mengalami penurunan fungsi akibat stress. Hipokampus mempunyai peran penting pada fungsi

kognitif, mengontrol umpan balik terhadap respon stress, dan proses belajar dan mengingat. Fungsi kognitif merupakan kemampuan untuk memusatkan perhatian, mengeksekusi, menilai, memecahkan masalah. Gangguan pada hipokampus ditandai dengan gangguan struktur sel atau jaringan (Wijaya *et al.*, 2016).

Informasi ingatan jangka pendek dapat di olah dan diubah oleh hipokampus menjadi jangka panjang yang disimpan pada korteks serebri melalui proses plastisitas sinaptik. Plastisitas sinaptik merupakan mekanisme kunci dalam pembentukan memori, yang melibatkan peningkatan fungsi protein baru pada neuron prasinaptik dan pascasinaptik, peningkatan faktor neurotrofik, serta penambahan neuron baru. Plastisitas sinaptik ini berfungsi untuk konsolidasi memori yang disebut *potensiasi jangka panjang* (LTP). Sekitar 24% dari sel neuron di hipokampus adalah sel tempat. Oleh karena itu, tikus yang mengalami kerusakan pada hipokampus tidak dapat belajar menggunakan petunjuk spasial yang efektif (Eichenbaum *et al.*, 2017)

Beberapa penelitian menunjukkan bahwa hipokampus bagian dorsal memproses informasi spasial, bagian ventralnya memproses informasi non-spasial. Memori spasial merupakan salah satu bentuk memori kerja yang akan diingat kembali hanya pada saat melakukan tugas serta perpaduan antara konsentrasi, dan memori jangka pendek. Sebagai struktur otak yang paling rentan terhadap stress, hipokampus memiliki jumlah reseptor glukokortikoid yang tinggi. Stres dapat menyebabkan perubahan struktural pada neuron pyramidal CA1 hipokampus melalui fenomena stress oksidatif intraseluler. Oleh sebab itu, hipokampus berperan penting dalam pembentukan memori baru (Cahyani *et al.*, 2024.).

Gangguan memori jangka pendek yang mengarah pada ketidakmampuan untuk membentuk memori baru terjadi ketika ada kerusakan bilateral pada daerah parahipokampus lobus temporal medial, dan asosiasi neokorteks telah terbukti melalui otopsi dan studi pencitraan penting untuk pemrosesan memori. Hipokampus berhubungan erat dengan amigdala, hipotalamus, septum, dan badan mammillary sehingga setiap rangsangan pada bagian di dekatnya juga sedikit merangsang hipokampus (Fogwe *et al.*, 2023).

2.7 Daya Ingat

Menurut WHO, kehilangan memori adalah hilangnya fungsi kognitif secara progresif tanpa kehilangan kesadaran akibat gangguan fungsional dan kematian neuron yang bertanggung jawab untuk menyimpan dan memproses informasi (Saraswati *et al.*, 2021). Otak manusia bertanggung jawab terhadap atas fungsi seperti pengenalan, ingatan, pembelajaran motorik dan segala bentuk pembelajaran lainnya. Daya ingat yaitu kekuatan jiwa untuk menerima, menyimpan, dan menciptakan kesan. Kemampuan mengingat pada manusia berarti manusia mempunyai kemampuan untuk menyimpan dan menimbulkan kembali sesuatu yang pernah dialami dan tidak semua yang dialami akan bisa diingat sepenuhnya karena keterbatasan kapasitas memori. Penelitian menyatakan bahwa kognitif dapat mempengaruhi kualitas hidup, yang disebabkan oleh bertambahnya usia dimana perubahan pada fungsi otak menurun sehingga kesulitan dalam mengingat kembali atau mudah lupa (Saraswati *et al.*, 2021)

Daya ingat atau memori sangat penting dalam kehidupan manusia yang sangat diperlukan untuk mengingat identitas, masa lalu, interaksi sosial dan adanya pekerjaan yang kompleks. Dimana daya ingat seseorang menurun karena bertambahnya usia, tetapi dapat juga terjadi pada usia muda. Banyak faktor yang dapat mempengaruhi daya ingat yaitu diantaranya stress, pola hidup, dan lingkungan yang dapat menyebabkan berkurangnya keinginan untuk berpikir atau kemampuan daya ingat menurun sehingga dapat menyebabkan penderita kesulitan untuk melakukan aktivitas sehari-hari. Adapun jenis-jenis daya ingat yaitu daya ingat sensorik, daya ingat jangka pendek, daya ingat jangka panjang. Daya ingat sensorik yaitu di otak selama tidak lebih dari 1 detik. Daya ingat jangka pendek yaitu berada pada otak untuk periode waktu yang singkat. Daya ingat jangka panjang yaitu berada pada otak untuk periode waktu yang lama.

Salah satu untuk meningkatkan daya ingat yaitu dengan mengkonsumsi obat-obatan yang dapat memperlambat proses penurunan daya ingat. Faktor faktor yang mempengaruhi daya ingat yaitu faktor fisiologis, psikologis dan patologis seperti usia, jenis makanan, latihan fisik (olahraga), latihan memori berulang ulang, lingkungan, jenis kelamin, hormon, gen dan lainnya. Namun penggunaan obat-

obatan sintetis yang dikonsumsi secara terus-menerus dapat menimbulkan efek samping sehingga penggunaan bahan alam sebagai obat relatif mungkin lebih aman. Senyawa antioksidan yang berasal dari tanaman bahan alam dapat memberikan efek neuroprotektif pada otak akibat stress oksidatif yang menyebabkan penurunan daya ingat. Salah satu tanaman yang memiliki antioksidan yang tinggi adalah Rimpang Kunyit Putih (*Curcuma zedoaria*) (Indrisari *et al.*, 2023). Salah satu penelitian yang telah dilakukan sebelumnya, membuktikan bahwa rimpang kunyit putih memiliki aktivitas sebagai antioksidan yang memiliki khasiat untuk meningkatkan daya ingat (Saraswati *et al.*, 2021).

2.8 Hewan Coba



Sumber: (Prastyo Wati *et al.*, 2024)

Gambar 2.3 Tikus Putih Jantan (*Rattus norvegicus*)

Tikus Putih Jantan (*Rattus norvegicus*) yang digunakan sebagai hewan coba dapat diklasifikasikan sebagai berikut:

Kingdom	: Animalia
Filum	: Chordata
Kelas	: Mamalia
Ordo	: Rodentia
Sub ordo	: Odontoceti
Famili	: Muridae
Genus	: Rattus
Species	: <i>Rattus norvegicus</i> Brekenhout

Tikus putih merupakan hewan asli Asia, India dan Eropa Barat dan termasuk hewan pengerat, sehingga masih berkerabat dengan tikus sawah. Tikus sering digunakan sebagai hewan percobaan karena cepat berkembang biak, interval kelahiran pendek, jumlah anak per kelahiran tinggi, sifat anatomis dan fisiologis terkarakteristik dengan baik. Ciri-ciri morfologi tikus yaitu memiliki berat mulai dari 150-600 gram, bagian hidung tikus tumpul dan badan lebih besar dibandingkan mencit dengan panjang 18-25 cm, kepala dan badan lebih pendek dari ekornya, serta telinga yang relative kecil dan tidak lebih dari 20-23 mm. terdapat galur (varietas) tikus yang memiliki khusus tertentu yang sering digunakan sebagai hewan percobaan yaitu galur *Sprague dawley* berwarna albino putih, berkepala kecil dan ekor panjang dari badannya, galur *wistar* yang ditandai dengan kepala besar dan ekornya lebih pendek, galur *long evans* yang lebih kecil daripada tikus putih dan memiliki warna hitam pada kepala dan tubuh bagian depan (Hanafi midoen *et al.*, 2024).

2.9 Histopatologi

Histopatologi merupakan cabang ilmu patologi yang mempelajari tentang perubahan pada suatu jaringan. Pemeriksaan histopatologi berperan penting dalam menegakkan diagnosa suatu penyakit karena melalui pemeriksaan histopatologi dapat mengetahui perubahan apa saja yang terjadi pada jaringan baik yang disebabkan oleh mikroorganisme patogen, senyawa, maupun agen kimia/toksik (Ringgi *et al.*, 2020). Ketebalan lapisan sel pyramidal CA1 dan lapisan sel granular girus dentata, dan jumlah neuron utuh dan degenerasi dalam lapisan sel pyramidal bidang CA1 (sel/1000 μm). Pada histopatologi, tidak ada perbedaan antar kelompok dalam ketebalan lapisan sel, dan jumlah sel utuh dan degenerasi lapisan sel pyramidal CA1 (ANOVA, $p > 0,05$). Gambaran histologi normal jaringan dapat dilakukan perbandingan antara jaringan normal terhadap jaringan sampel (abnormal). Dengan membandingkan kondisi jaringan tersebut maka dapat diketahui suatu penyakit yang diduga benar-benar menyerang atau tidak. Histopatologi sangat banyak digunakan dan tidak hanya digunakan sebagai alat diagnostic tetapi sebagai alat ddiagnostik pemeriksaan, pemantauan efek terapi atau

memperkirakan suatu penyakit prognosa. Persiapan histopatologis beergantung pada mikroskop, begitu pula hasil pemeriksaan nya.

Ada 3 jenis kerusakan membran sel antara lain piknotik, karioreksis, dan kariolisis.

1. Piknotik merupakan perubahan lisis yang terjadi dalam jaringan nekrotik yang melibatkan sitoplasma sel, kematian sel, dan biasanya inti sel yang mati akan menyebar, memadat, mengkerut, batasnya tidak teratur.
2. Karioreksis merupakan dua inti sela tau setengah yang bisa hancur dan meninggalkan pecahan-pecahan.
3. Kariolisi merupakan tidak memiliki inti sel atau kosong.



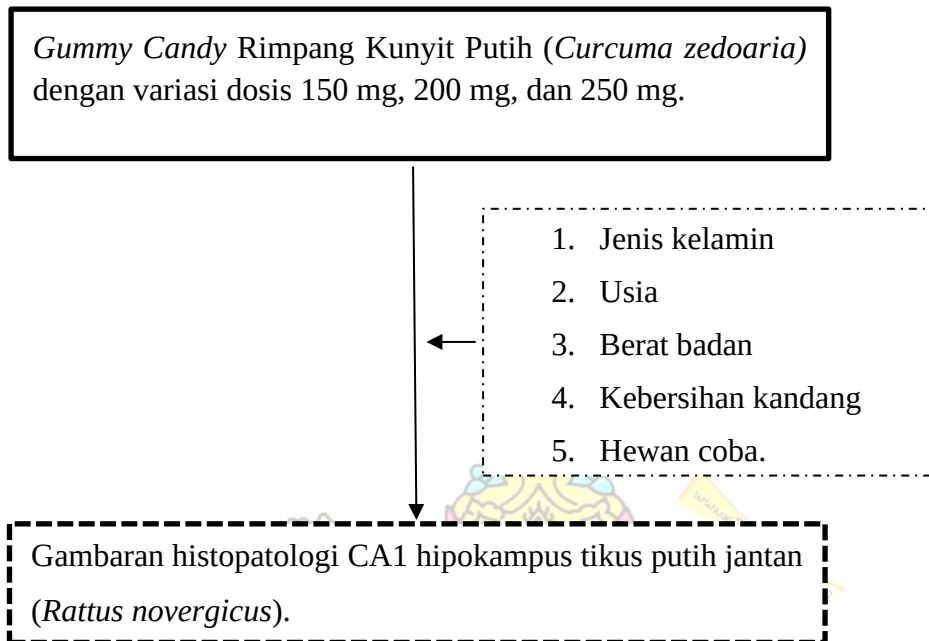
2.10 Kerangka Konseptual

2.10.1 Kerangka Teori



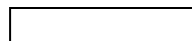
Gambar 2.4 Kerangka Teori

2.10.2 Kerangka Konsep

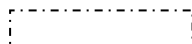


Gambar 2.5 Skema Kerangka Konsep

Keterangan



Dilakukan pengamatan (Variabel bebas)



Tidak dilakukan pengamatan (Variabel kontrol)



Variabel yang diteliti (Variabel terikat)

2.11 Hipotesis

Hipotesis yang dirumuskan dalam penelitian ini adalah :

1. Diduga pengaruh *gummy candy* fraksi rimpang kunyit putih (*Curcuma zedoaria*) terhadap gambaran histopatologis CA1 hipokampus tikus putih jantan (*Rattus novergicus*).
2. Diduga dosis terbaik *gummy candy* fraksi rimpang kunyit putih (*Curcuma zedoaria*) terhadap gambaran histopatologi CA1 hipokampus tikus putih jantan (*Rattus novergicus*).