

**AKTIVITAS EKSTRAK RIMPANG TEMULAWAK
(*Curcuma xanthorrhiza* Roxb.) PADA RADIAL ARM MAZE DAN
PASIVE AVOIDANCE TEST TIKUS MODEL DEMENSIA**

**ACTIVITY OF *Curcuma xanthorrhiza* Roxb. EXTRACT TO RADIAL
ARM MAZE AND PASIVE AVOIDANCE TEST
ON DEMENTIA MODEL OF RAT**

Didik Yuni Prasetya, Sapto Yuliani

Fakultas Farmasi Universitas Ahmad Dahlan

Jl. Prof Dr. Soepomo, Janturan, Yogyakarta

Email: didix.prazetya@yahoo.com

ABSTRAK

Temulawak (*Curcuma xanthorrhiza* Roxb.) merupakan tanaman yang mengandung kurkumin. Kurkumin terbukti mengurangi kerusakan oksidatif dan defisit memori yang terkait dengan penuaan. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui aktifitas ekstrak etanol rimpang temulawak terhadap fungsi memori melalui pengamatan uji *radial arm maze* dan *passive avoidance test* pada tikus model demensia yang diinduksi trimetiltin. Penelitian ini memakai rancangan *post test controlled design* menggunakan 42 ekor tikus yang terbagi menjadi 6 kelompok, masing-masing kelompok terdiri dari 7 ekor tikus. Kelompok I (kontrol sehat) diberi larutan CMC-Na 0,5 % secara oral. Kelompok II (kontrol negatif) diberi larutan CMC-Na 0,5 % secara oral. Kelompok III, IV, dan V diberi ekstrak temulawak masing-masing 120 mg/kgBB, 240 mg/kgBB, dan 480 mg/kgBB secara oral. Kelompok VI (kontrol positif) diberi larutan pirasetam 500 mg/kgBB secara intraperitoneal. Semua kelompok diberi trimetiltin secara intraperitoneal kecuali kelompok I. Data uji memori diperoleh melalui uji *maze* radial dan uji menghindar pasif. Data uji *maze* radial dianalisis dengan Anova dilanjutkan dengan uji LSD, sedangkan data uji menghindar pasif dianalisis dengan uji *Kruskal Wallis* dilanjutkan dengan uji *Mann-Whitney*. Ekstrak etanol rimpang temulawak (*Curcuma xanthorrhiza* Roxb.) dapat mencegah penurunan fungsi memori tikus Wistar yang diinduksi trimetiltin. Dosis 240 mg/kgBB menunjukkan angka kesalahan paling kecil pada uji radial arm maze, namun dosis 120 mg/kgBB, 240 mg/kgBB dan 480 mg/kgBB semuanya menunjukkan waktu retensi yang lebih besar pada uji passive avoidance.

Kata kunci : *Curcuma xanthorrhiza* Roxb, memori, *maze* radial, menghindar pasif

ABSTRACT

Curcuma xanthorrhiza Roxb is a plant containing curcumin. Curcumin has been shown to reduce oxidative damage and memory deficits associated with aging. The aim of the research was to know the effect of *Curcuma xanthorrhiza* Roxb. rhizome ethanol extract to memory function on Wistar rats induced by trimethyltin. The research design was post test only controlled group with 42 rats divided into 6 groups, Each group consist of 7 rats. Group I (healthy controls) were given a solution of 0.5% CMC-Na orally. Group II (negative control) were given a solution of 0.5% CMC-Na orally. Group III, IV, and V were given *Curcuma*

xanthorrhiza Roxb. extract each 120 mg/kgBW, 240 mg/kgBW, and 480 mg/kgBW orally. Group VI (positive control) were given piracetam 500 mg/kgBW intraperitoneally. All groups were given trimethyltin intraperitoneally except group I. Data indicating memory function were obtained from radial maze test and passive avoidance test. Radial maze test data were analyzed by ANOVA followed by LSD test, while the passive avoidance test data were analyzed with the Kruskal Wallis test followed by Mann-Whitney test. In conclusion, ethanol extract of temulawak rhizome (*Curcuma xanthorrhiza* Roxb) at doses of 120 mg/kgBW, 240 mg/kgBW and 480 mg/kgBW can prevent memory function decline on Wistar rats induced by trimethyltin.

Key words: *Curcuma xanthorrhiza* Roxb., memory, radial maze, passive avoidance

PENDAHULUAN

Demensia merupakan istilah umum yang menggambarkan berbagai penyakit dan kondisi yang berkembang ketika sel-sel saraf di otak mati atau fungsi tidak lagi normal. Kematian atau kerusakan sel-sel saraf menyebabkan perubahan dalam memori seseorang, perilaku, dan kemampuan untuk berpikir jernih (Anonim, 2012). Hampir seluruh pasien demensia menunjukkan gangguan memori pada awal gejala timbulnya penyakit (Strub *et al.*, 2000). Stres oksidatif merupakan patogenesis penting dalam perkembangan demensia (Butterfield *et al.*, 2002). Radikal bebas dapat menyebabkan peroksidasi lipid, oksidasi protein, perubahan spesies oksigen reaktif (ROS), dan akhirnya menyebabkan kematian neuron otak (Varadarajan *et al.*, 2000). Hal ini tidak mengherankan karena otak lebih rentan terhadap kerusakan oksidatif dibanding organ atau jaringan lain, karena tingkat tinggi dari konsumsi oksigen, kandungan lemak tak jenuh ganda yang tinggi, dan relatif kurangnya enzim antioksidan (Musalmah *et al.*, 2009).

Temulawak (*Curcuma xanthorrhiza* Roxb.) merupakan salah satu tanaman obat yang banyak digunakan sebagai bahan baku dalam industri jamu dan farmasi. Beberapa penelitian yang telah dilakukan menemukan bahwa di dalam temulawak terdapat senyawa kurkuminoid yang diketahui mempunyai aktivitas antioksidan (Nurcholis *et al.*, 2012). Kurkumin berfungsi untuk mengurangi

kerusakan oksidatif dan defisit memori yang terkait dengan penuaan. Secara khusus, kurkumin telah terbukti mengurangi kerusakan oksidatif dan patologi amiloid pada demensia Alzheimer (Frautschy *et al.*, 2001). Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efek ekstrak etanol rimpang temulawak (*Curcuma xanthorrhiza* Roxb) terhadap fungsi memori Wistar yang diinduksi trimethyltin.

METODE PENELITIAN

Alat

Alat yang digunakan dalam pembuatan serbuk rimpang temulawak adalah pisau, oven, mesin giling, dan ayakan ukuran 40 mesh. Alat yang digunakan dalam pembuatan ekstrak etanol rimpang temulawak adalah toples, alat-alat gelas, stirrer, rotary evaporator merek Heidolph, plastik, kain flanel, dan timbangan analitik merek Ohaus. Alat yang digunakan dalam standarisasi ekstrak adalah alat-alat gelas dan densitometer merek Camag. Pada uji fungsi memori alat yang digunakan adalah alat uji menghindari pasif modifikasi Jarvis (Herlina, 2010), radial maze 8 lengan, kandang tikus, alat-alat gelas, timbangan analitik, alat suntik, dan jarum oral.

Bahan

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah rimpang temulawak yang diperoleh dari daerah Samigaluh, Kulon Progo, tikus

jantan galur Wistar dengan berat badan 150-200 gram dan berumur kurang lebih 2-3 bulan diperoleh dari Laboratorium Farmakologi Fakultas Farmasi Universitas Gajah Mada, Yogyakarta, fase diam silica gel 60 F 254, fase gerak kloroform dan methanol, etanol 80%, trimetiltin (TMT) dari Sigma, *corn oil* (Tropicana), CMC-Na (*Natrium-Carboxymethyle Cellulose*) 0,5% dan pirasetam dari PT Hexpharm Jaya Laboratories.

Jalannya Penelitian

1. Pembuatan ekstrak

Rimpang temulawak dicuci lalu diiris setebal 6-7 mm dan dioven pada suhu 50 °C sampai kadar air di bawah 10%. Simplisia kering digiling dan diayak dengan ayakan 40 *mesh*. Sebanyak 250 gram serbuk kering direndam dengan etanol 80% sebanyak 1000 ml dan selama perendaman dilakukan pengadukan menggunakan *stirrer* selama 4 jam dan didiamkan selama 24 jam.

Maserat disaring dan sari etanol diuapkan hingga berbentuk ekstrak kental. Ekstrak yang diperoleh distandardisasi terhadap kadar kurkuminnya. Standardisasi ekstrak diawali dengan pembuatan standar kurkumin 1 mg/ml, pembuatan kurva baku (0,05; 0,1; 0,2; 0,4; 0,8) mg/ml dan pembuatan sampel dengan cara melarutkan 100 mg ekstrak dalam 10 ml etanol 96% kemudian ditotolkan pada *plate* KLT dan dielusi. Fase diam yang digunakan adalah Silika Gel 60 F 254 sedangkan fase geraknya adalah campuran kloroform dan metanol dengan perbandingan 9 : 1.

2. Uji Farmakologi

Hewan uji dibagi menjadi enam kelompok, masing-masing kelompok terdiri dari 7 ekor tikus. Kelompok I (kontrol sehat) dan kelompok II (kontrol negatif) diberi larutan CMC-Na 0,5% secara peroral. Kelompok III diberi suspensi ekstrak etanol rimpang temulawak dengan dosis 120

mg/kgBB secara peroral. Kelompok IV diberi suspensi ekstrak etanol rimpang temulawak dengan dosis 240 mg/kgBB secara peroral. Kelompok V diberi suspensi ekstrak etanol rimpang temulawak dengan dosis 480 mg/kgBB secara peroral dan kelompok VI (kontrol positif) diberi larutan pirasetam dengan dosis 500 mg/kgBB secara intraperitoneal. Perlakuan dilakukan selama 8 hari, lalu pada hari ke-9 dilakukan uji belajar. Setelah itu tikus diberi suntikan TMT 12 mg/kgBB secara intraperitoneal kecuali kelompok I kemudian tikus dimasukkan ke kandang dan setelah 24 jam dilakukan uji retensi dilanjutkan dengan uji *maze* radial.

3. Uji menghindari pasif

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

Pengukuran terdiri dari uji belajar dan uji retensi. Uji belajar dilakukan pada hari ke-9 sedangkan uji retensi dilakukan pada hari ke-10. Tikus yang akan diukur perilakunya diletakkan dalam ruangan terang dan secara pasif diharapkan akan memasuki ruang gelap lewat pintu penghubung dan segera setelah masuk ke kamar gelap kakinya dikejutkan dengan arus listrik lemah yang dialirkan ke lantainya. Waktu yang dibutuhkan tikus mulai dimasukkan di ruang terang sebelum pemberian TMT sampai tikus masuk ke dalam ruang gelap dicatat sebagai waktu belajar. Tikus diberi suntikan TMT dan pada hari ke-10 dilakukan uji retensi. Cara uji retensi sama dengan uji belajar. Waktu maksimal dalam pengukuran ini adalah 600 detik. Variabel

yang menggambarkan kemampuan fungsi memori adalah lama retensi yaitu selisih RT-LT (*Retention Time-Latency Time*).

4. Uji maze radial 8 lengan

Maze radial yang digunakan pada penelitian ini terdiri dari papan yang terletak di sentral dengan delapan lengan yang tersusun radial mengelilingi papan di tengah. Diameter tengah *maze* 36 cm, panjang masing-masing lengannya 80 cm dan tinggi lengan 20 cm. *Maze* terbuat dari bahan transparan untuk memudahkan tikus melihat dan mengingat keadaan di luar *maze*.

Pada hari ke-7 sampai ke-9, tikus diadaptasikan terhadap alat *maze* radial 8 lengan. Pada hari ke-7, tikus diletakkan di bagian tengah lempeng *maze* radial untuk menerima penyesuaian selama 10 menit dengan lengan tidak diberi umpan. Selanjutnya tikus setiap hari hanya diberi makan 5 gram pelet tetapi tetap diberi minum. Hari ke-8 dan ke-9 tikus dibiarkan di bagian tengah lempeng selama 10 menit, masing-masing lengan diberi umpan pada pintu masuk, bagian tengah dan ujung lengan *maze* pada hari ke-8 dan umpan diletakkan pada bagian tengah dan ujung lengan *maze* pada hari ke-9. Pada hari ke-10 dilakukan uji kinerja *maze* radial 8 lengan.

Untuk mengukur fungsi memori dari semua tikus, digunakan alat uji *maze* radial 8 lengan. Ujung masing-masing lengan diletakkan cangkir (diameter 2,5 cm dan tinggi 2 cm) berisi pelet segar (100 mg). Seluruh lengan diberi umpan. Pada waktu uji kinerja *maze* radial, tikus diletakkan di dalam lempeng silindris dengan arah berlawanan dengan peneliti dan tikus dibiarkan beradaptasi selama 30 detik dengan pintu gerbang tertutup. Setelah periode penyesuaian, pintu gerbang diangkat sehingga tikus bebas bergerak di segala tempat di *maze*. Sesi diakhiri setelah tikus mengonsumsi pelet di seluruh lengan atau setelah memakan waktu 10 menit. Kinerja *maze* radial ditentukan menurut angka kesalahan tikus dalam memasuki lengan *maze* radial 8 lengan.

5. Analisis Data

Data uji menghindari pasif yaitu lama retensi dianalisis dengan uji *Kruskal Wallis* dilanjutkan dengan uji *Mann-Whitney* sedangkan data uji *maze* radial yaitu angka kesalahan dianalisis dengan Anova dilanjutkan dengan uji LSD.

HASIL DAN PEMBAHASAN

1. Hasil pembuatan ekstrak

Pembuatan ekstrak etanol rimpang temulawak dilakukan di laboratorium Fitokimia Fakultas Farmasi Universitas Ahmad Dahlan. Ekstrak diperoleh dari 850 gram serbuk kering rimpang temulawak yang diekstraksi dengan pelarut etanol 80% sehingga diperoleh ekstrak kental etanol 80% rimpang temulawak sebanyak 221 gram atau 26,00 %. Secara organoleptis ekstrak yang diperoleh berwarna coklat gelap, kental serta mempunyai bau khas. Hasil standarisasi menunjukkan bahwa kurkumin yang terkandung dalam ekstrak sebesar 16,40%.

2. Hasil uji fungsi memori

Fungsi memori pada penelitian ini diukur menggunakan 2 macam uji yaitu uji menghindari pasif dan uji *maze* radial. Hasil uji menghindari pasif berupa rerata lama retensi tikus dapat dilihat pada Tabel I dan Gambar 1. Sedangkan hasil uji *maze* radial berupa angka kesalahan tikus dalam memasuki lengan *maze* radial 8 lengan dapat dilihat pada Tabel II dan Gambar 2.

Analisis statistika data lama retensi tikus terdistribusi tidak normal dan tidak homogen ($p < 0,05$). Hasil uji *Kruskal Wallis* menunjukkan bahwa terdapat perbedaan bermakna rerata lama retensi tikus diantara keenam kelompok dengan $p = 0,001$ ($p < 0,05$), selanjutnya dilakukan uji *Mann-Whitney* untuk membandingkan perbedaan lama retensi antar kelompok sedangkan analisis statistika data angka kesalahan tikus dalam memasuki lengan *maze* pada terdistribusi normal dan

homogen ($p>0,05$). Pada uji Anova diperoleh nilai $p=0,000$ ($p<0,05$), yang berarti terdapat perbedaan bermakna angka kesalahan tikus antar kelompok. Untuk mengetahui perbedaan angka kesalahan tikus tiap kelompok dilakukan uji LSD.

Hasil uji *Mann-Whitney* lama retensi tikus pada uji menghindar pasif menunjukkan perbedaan signifikan antara kelompok II dengan kelompok I yang menunjukkan pemberian TMT 12 mg/kgBB dapat menurunkan fungsi memori tikus. Menurut Shuto *et al.*, (2009) pemberian trimetiltin dapat menyebabkan degenerasi saraf dalam otak tikus melalui mekanisme stres oksidatif. Hippocampus merupakan target selektif toksisitas TMT (Martin *et al.*, 2000) sehingga bila terjadi kematian sel-sel neuron pada hippocampus dapat menyebabkan kelemahan memori (Colville dan Bassert, 2002), namun berdasarkan hasil uji LSD angka kesalahan tikus dalam memasuki lengan maze pada uji *maze* radial, tidak menunjukkan perbedaan signifikan antara kelompok II dengan kelompok I, yang berarti pemberian TMT 12 mg/kgBB tidak menurunkan fungsi memori tikus. Hal ini mungkin disebabkan waktu pengujian yang dilakukan siang hari sedangkan tikus merupakan hewan nocturnal yang mencari makan di malam hari sehingga mempengaruhi hasil penelitian ini.

Selain itu, menurut Narwanto *et al.* (2008), pengamatan pada *maze* radial dilakukan selama 12 hari, akan tetapi pengamatan pada penelitian ini hanya dilakukan selama 1 hari sehingga belum terlihat penurunan fungsi memori tikus dan data yang diperoleh dari uji *maze* radial ini tidak bisa digunakan untuk pengambilan kesimpulan tentang efek ekstrak rimpang temulawak terhadap fungsi memori tikus Wistar yang diinduksi trimetiltin. Oleh karena itu, data yang digunakan untuk pengambilan kesimpulan adalah data dari hasil uji menghindar pasif.

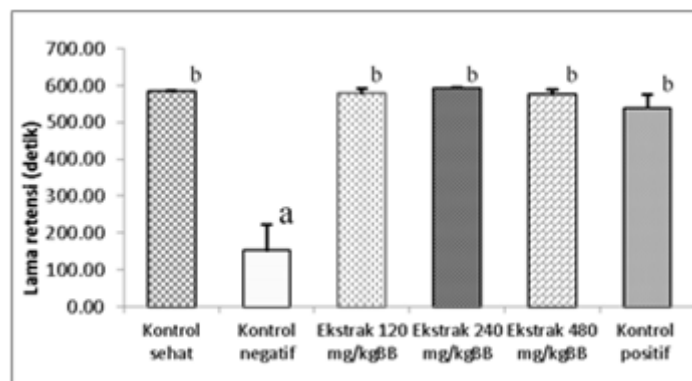
Hasil uji *Mann-Whitney* lama retensi tikus pada uji menghindar pasif juga menunjukkan perbedaan signifikan antara kelompok II dengan kelompok VI yang menunjukkan pemberian pirasetam 500 mg/kgBB dapat mencegah penurunan fungsi memori tikus yang diakibatkan oleh TMT. Pencegahan penurunan fungsi memori ini sejalan dengan mekanisme kerja dari pirasetam diantaranya sebagai neuroprotektif dan pencegah kematian neuron oleh radikal bebas (Winblad, 2005).

Perbedaan signifikan lama retensi tikus pada uji menghindar pasif juga terlihat antara kelompok II dengan kelompok III, kelompok IV, dan kelompok V yang menunjukkan bahwa pemberian ekstrak etanol rimpang temulawak pada dosis 120 mg/kgBB, 240 mg/kgBB, 480 mg/kgBB dapat mencegah penurunan fungsi memori tikus.

Tabel I. Waktu belajar (LT), waktu retensi (RT) dan lama retensi (RT-LT) tikus (rerata \pm SEM)

Kelompok Perlakuan	LT (detik)	RT (detik)	RT-LT (detik)
Kontrol sehat	16,43 \pm 2,39	600,00 \pm 0,00	583,57 \pm 2,39 ^b
Kontrol negatif	20,71 \pm 1,76	174,14 \pm 68,04	153,43 \pm 68,47 ^a
Ekstrak 120 mg/kgBB	7,00 \pm 0,95	600,00 \pm 0,00	578,71 \pm 13,98 ^b
Ekstrak 240 mg/kgBB	6,43 \pm 1,43	600,00 \pm 0,00	593,57 \pm 1,43 ^b
Ekstrak 480 mg/kgBB	3,14 \pm 0,14	578,57 \pm 13,60	575,43 \pm 13,80 ^b
Kontrol positif	5,14 \pm 0,91	544,14 \pm 36,66	539,00 \pm 37,01 ^b

Keterangan: Tanda (^a) menunjukkan perbedaan bermakna terhadap kelompok kontrol sehat, tanda (^b) menunjukkan perbedaan bermakna terhadap kelompok kontrol negatif ($p<0,05$)



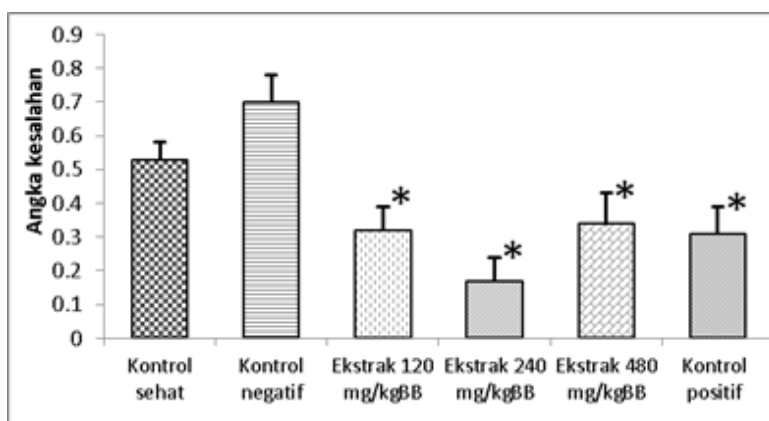
Gambar 1. Histogram lama retensi tikus

Keterangan: Tanda (a) menunjukkan perbedaan bermakna terhadap kelompok kontrol sehat, tanda (b) menunjukkan perbedaan bermakna terhadap kelompok kontrol negatif ($p < 0,05$)

Tabel II. Angka kesalahan tiap kelompok dalam memasuki lengan maze

Kelompok perlakuan	Angka kesalahan (rerata+ SEM)
Kontrol sehat	$0,53 \pm 0,05$
Kontrol negatif	$0,70 \pm 0,08$
Ekstrak 120 mg/kgBB	$0,32 \pm 0,07^*$
Ekstrak 240 mg/kgBB	$0,17 \pm 0,07^*$
Ekstrak 480 mg/kgBB	$0,34 \pm 0,09^*$
Kontrol positif	$0,31 \pm 0,08^*$

Keterangan: Tanda (*) menunjukkan perbedaan bermakna terhadap kelompok kontrol negatif ($p < 0,05$)



Gambar 2. Histogram angka kesalahan dari semua perlakuan

Keterangan: Tanda (*) menunjukkan perbedaan bermakna terhadap kelompok kontrol negatif ($p < 0,05$)

Hasil tersebut menjelaskan bahwa kemungkinan kurkumin dalam ekstrak etanol rimpang temulawak dapat menembus sawar darah otak (Smart, 2006) dan memiliki efek neuroprotektif berupa antioksidan

(Chattopaday *et al.*, 2004) terhadap kerusakan otak yang diakibatkan oleh pemberian TMT. Kerusakan itu dapat berupa kematian neuron pada hippocampus yang merupakan komponen penting dalam pembentukan

memori (Martin *et al.*, 2000). Hal ini sesuai dengan penelitian Walesiuk *et al.* (2005) bahwa ekstrak yang mengandung antioksidan dapat berfungsi sebagai neuroprotektif yang mampu meminimalkan gangguan memori. Demikian juga dengan Thiyagarajan dan Sharma (2004) yang mengemukakan keberadaan kurkumin sebagai neuroproteksi melalui mekanisme antioksidan akan mencegah kematian sel sehingga gangguan-gangguan yang diakibatkan kerusakan maupun kematian sel ini dapat dicegah, termasuk kematian sel di *hippocampus* terkait dengan fungsi memori.

KESIMPULAN

Ekstrak etanol rimpang temulawak (*Curcuma xanthorrhiza* Roxb.) dapat mencegah penurunan fungsi memori tikus Wistar yang diinduksi trimetiltin. Dosis 240 mg/kgBB menunjukkan angka kesalahan paling kecil pada uji *radial arm maze*, namun dosis 120 mg/kgBB, 240 mg/kgBB dan 480 mg/kgBB semuanya menunjukkan waktu retensi yang lebih besar pada uji *passive avoidance*.

DAFTAR PUSTAKA

- Anonim, 2012, Alzheimer's disease facts and figures, *Alzheimer's & Dementia*, (8): 131-168.
- Butterfield, D.A., Griffin, S., Munch, G., Pasinetti, G.M., 2002, Amyloid β -peptide and amyloid pathology are central to the oxidative stress and inflammatory cascades under which Alzheimer's disease brain exists, *J. Alzheimers Dis.*, 4 (3): 193 -201.
- Chattopaday, I., Biswas, K., Bandyopadhyay, U., Banerjee, R.K., 2004, Turmeric and curcumin: Biological Actions and medicinal applications, *Curr. Sci.*, 87 (1): 44-53.
- Colville, T., dan Bassert, J.M., 2002, *Clinical Anatomy and Physiology for Veterinary Technicians*, 164-193, MOSBY, USA.
- Frautschy, S.A., dan Hu, W., 2001, Phenolic anti inflammatory antioxidant reversal of b induced cognitive deficits and neuropathology, *Neurobiol Aging*, 22: 993-1005.
- Herlina, 2010, Pengaruh triterpen total pegagan (*Centella asiatica* (L) Urban) terhadap fungsi kognitif belajar dan mengingat pada mencit jantan albino (*Mus musculus*), *Jurnal Penelitian Sains*, 10:06-06.
- Kim, G.Y., Kim, K.H., Lee, S.H., Yoon, M.S., Lee, H.J., Moon, D.O., 2005, Curcumin inhibits immunostimulatory function of dendritic cells: MAPKs and translocation of NF-B as potential targets, *J Immunol*, 174: 8116-24.
- Martin, S.J., Grimwood, P.D., Morris, R.G., 2000, Synaptic plasticity and memory: an evaluation of the hypothesis, *Annu. Rev. Neurosci.*, 23:649-711.
- Musalmah, M., Rusdiah, R.J., Noor, A.A.H., 2009, Induction of DNA Damage and Cell Death by Beta Amyloid Peptide and Its Modification by Tocotrienol Rich Fraction (TRF), *Med & Health*, 4(1): 8-15.
- Narwanto, M.I., Aswin, S., Mustofa, 2008, Pengaruh pemberian etanol jangka panjang terhadap memori kerja spasial pada tikus, *Jurnal Kedokteran Brawijaya*, Vol. 14 No.2.
- Nurcholis, W., Ambarsari, L., Sari, E.K., Darusman, L.K., 2012, Curcuminoid Contents, Antioxidant and Anti-Inflammatory Activities of *Curcuma xanthorrhiza* Roxb. and *Curcuma domestica* Val. Promising Lines From Sukabumi of Indonesia, *Prosiding Seminar Nasional Kimia Unesa*, 284-292.

- Shuto, M., Higuchi, K., Sugiyama, C., Yoneyama, M., Kuramoto, N., Nagashima, R., Kawada, K., Ogita, K., 2009, Endogenous and exogenous glucocorticoids prevent trimethyltin from causing neuronal degeneration of the mouse brain in vivo: involvement of oxidative stress pathways, *J Pharmacol Sci*, 110(4):424-36.
- Smart, J., 2006, Curcumin: A Powerful Brain Protection Supplement, Available from: URL: <http://accelerating.org/articles/curcumin.html>.
- Strub, R. L., dan Black, F. W., 2000, The Mental Status Examination in neurology 4th ed., F. A. Davis, Philadelphia.
- Thiyagarajan, M. dan Sharma, S.S., 2004, Neuroprotective effect of curcumin in middle cerebral artery occlusion induced focal cerebral ischemia in rats, *Life Sci.*, 74: 969-985.
- Varadarajan, S., Yatin, S., Aksenova, M., Butterfield, D.A., 2000, Review: Alzheimer's amyloid β -peptide-associated free radical oxidative stress and neurotoxicity, *J. Struct. Biol.*, 130 (2-3): 184 -208.
- Walesiuk, A., Trofimiuk, E., Braszko, J.J, 2005, Ginkgo biloba extract diminishes stress-induced memory deficits in rats, *Pharmacol Rep*, 57:176-87.
- Winblad, B., 2005, Piracetam: A Review of Pharmacological Properties and Clinical Uses, *CNS Drug Revis*, 11(2): 169-