

EVALUASI EFEK KAPSUL “X” PADA DAYA INGAT MENCIT GALUR SWISS WEBSTER

¹Suwendar, ²Andreanus Andaja Soemardji, dan ³Undi Suhartono

¹ Program Studi Farmasi, Universitas Islam Bandung, Jl. Tamansari No. 1 Bandung 40116

^{2,3} Sekolah Farmasi Institut Teknologi Bandung, Jl. Ganesha No. 10 Bandung 40132

e-mail: ¹suwendarronnie@yahoo.com, ²andre@fa.itb.ac.id, ³penulis-ketiga@yahoo.co.id

Abstrak. Telah dilakukan evaluasi efek kapsul “X” pada daya ingat mencit galur Swiss Webster. menggunakan metode Labyrinth Y. Hasil menunjukkan bahwa berdasarkan evaluasi secara statistik ($p < 0,05$), pada 24 jam dan 72 jam setelah pemberian sediaan uji dosis 25, 50 dan 100 mg/kg bb mencit, 2 x sehari selama 7 hari, tidak menunjukkan perbedaan bermakna dalam waktu untuk menemukan makanan dibandingkan terhadap kontrol. Berdasarkan evaluasi secara non statistik, sediaan uji dengan dosis 25 mg/kg bb mencit menunjukkan kecenderungan meningkatkan daya ingat pada mencit dan efek tertunda berdasarkan hasil pengamatan 24 dan 72 jam setelah pemberian sediaan uji dihentikan. Sediaan uji dengan dosis 50 mg/kg bb menunjukkan adanya kecenderungan meningkatkan daya ingat pada mencit namun tidak menunjukkan kecenderungan adanya efek tertunda. Sediaan uji dengan dosis 100 mg/kg bb mencit hanya menunjukkan kecenderungan adanya efek meningkatkan daya ingat akan tetapi tidak menunjukkan kecenderungan adanya efek tertunda.

Kata kunci: kapsul “X”, daya ingat, mencit galur Swiss Webster, Labyrinth Y

1. Pendahuluan

Seiring dengan peningkatan kesejahteraan masyarakat terjadi pula pergeseran pada tingkat kejadian penyakit. Meningkatnya kesejahteraan menyebabkan meningkatnya usia harapan hidup. Meningkatnya usia harapan hidup menyebabkan meningkatnya tingkat kejadian penyakit degeneratif antara lain penurunan daya ingat. Alzheimer (pikun) merupakan salah satu penyakit yang berkaitan dengan penurunan daya ingat tersebut. Kecenderungan munculnya penyakit ini akan meningkat dengan meningkatnya usia (DiPiro, *et.al.*, 2002).

Daya ingat merupakan salah satu fungsi integrative sistem saraf dengan mekanisme yang sangat kompleks. Pembentukan ingatan sangat dipengaruhi oleh neurotransmitter otak antara lain noradrenalin, asetilkolin, serotonin dan dopamin. Bagian otak yang berperan dalam pembentukan daya ingat antara lain hipokampus, thalamus, badan amigdaloïd, serta bagian-bagian yang menghubungkan korteks dengan lobus frontal, parietal, oksipital dan temporal (Beckstead, 1996; Guyton and Hall, 1996 dan Marieb, 2000).

Memperbaiki daya ingat adalah suatu upaya untuk mengatasi kepikunan. Saat ini banyak beredar obat-obat yang dinyatakan oleh pihak pembuatnya dapat memperbaiki daya ingat. Sediaan yang sudah dikenal luas antara lain adalah sediaan-sediaan yang mengandung ekstrak daun *Ginkgo biloba* L., multivitamin dan mineral (Chatterjee, 1985).

Dalam pengujian ini dilakukan evaluasi efek peningkatan daya ingat sediaan uji antipikun produk PT. “X” pada mencit jantan galur Swiss Webster. Jika berdasarkan pengujian ini, sediaan tersebut dapat meningkatkan daya ingat, maka penggunaannya dapat diarahkan pada upaya untuk memperbaiki atau mungkin meningkatkan daya ingat pada orang yang menderita kepikunan.

Uji daya ingat dilakukan dengan menggunakan metode Labyrinth Y. Daya ingat diuji pada mencit yang diberi sediaan uji peningkat daya ingat dan hasilnya dibandingkan dengan mencit kontrol (tidak diberi sediaan uji). Parameter uji penilaian daya ingat adalah mencit menemukan makanan di ujung Labyrinth Y yang sebelumnya telah dilatih untuk menemukan makanan tersebut (Phywe, 1997 dan Ricaurte *et al.*, 1993). Waktu uji dibatasi sampai 11 menit. Jika mencit belum berhasil menemukan makanan sampai batas waktu 11 menit tersebut, maka data untuk mencit tersebut dinyatakan 11 menit. Dosis uji yang digunakan disesuaikan dengan penggunaan untuk manusia yang dikonversikan ke mencit. Lama pemberian pun disesuaikan dengan lama pemberian pada manusia yaitu sehari dua kali selama tujuh hari. Evaluasi hasil pengamatan dilakukan secara statistik dengan analisa variansi ANAVA dengan uji lanjut LSD dan secara non statistic untuk melihat kecenderungan ada atau tidaknya pengaruh dari sediaan uji terhadap peningkatan daya ingat (Bolton, 1990).

2. Percobaan dan Hasil Percobaan

2.1 Bahan, Alat dan Hewan Uji

Bahan yang dipergunakan adalah sediaan uji peningkat daya ingat berupa sediaan kapsul antipikun produksi PT “X”. Karakteristik sediaan kapsul tersebut meliputi komposisi, nomor cangkang kapsul, bau, rasa, warna, aturan pakai dan dosis serta bobot rata-rata. Menurut produsen komposisi kapsul “X” terdiri dari ekstrak kurkumin, minyak kunyit, asam glutamat dan *Ginkgo biloba*. cangkang kapsul yang dipergunakan adalah No:0. Bau sediaan adalah bau khas jamu dengan rasa pahit dan pedas. Warna sediaan adalah kuning kecoklatan. Aturan pakai sediaan uji menurut produsen adalah sehari 2 x 1 kapsul @400 mg (pada manusia dewasa) dengan dosis 400 mg tiap kapsul yang setara dengan 1,04 mg / 20 g bb mencit atau 52 mg/kg bb mencit. Bobot rata-rata isi kapsul uji adalah (402,29±88,7) mg (berdasarkan hasil evaluasi). Bahan-bahan lain yang digunakan meliputi air destilasi, CMC sebagai pensuspensi, makanan hewan dengan komposisi baku dan tetap.

Alat yang dipergunakan meliputi jarum oral mencit, alat suntik, alat “Labyrinth Y”, “stopwatch”, monitor dan kamera merk Philips@tipe VCM 1152/00T serta peralatan yang lazim dipakai pada laboratorium farmasi. Sedangkan hewan uji yang digunakan pada pengujian ini adalah mencit jantan galur Swiss Webster yang berusia 12 minggu dengan bobot awal antara 20,74 sampai 37,19 g.

2.2 Prosedur

Hewan uji dibagi menjadi 4 kelompok, yaitu kelompok kontrol, D1, D2 dan D3. Setiap kelompok terdiri dari 16 ekor. Kelompok kontrol diberi pembawa (CMC 1% b/v), kelompok D1 diberi sediaan uji dosis 25 mg/kg bobot badan (bb), kelompok D2 diberi sediaan uji dosis 50 mg/kg bb, kelompok D3 diberi sediaan uji dosis 100 mg/kg bb. Rute pemberian adalah per oral. Pemberian sediaan uji dilakukan dua kali sehari,

pagi dan sore selama 7 hari berturut-turut. Sediaan uji dibuat dengan cara isi kapsul disuspensikan dalam CMC 1% b/v.

Sebelum dilakukan pengujian, hewan uji dipuasakan terlebih dahulu selama 18 jam, air minum tetap diberikan. Pengujian dilakukan dengan menghitung waktu yang dibutuhkan hewan untuk sampai ke sasaran (menemukan makanan dalam salah satu lengan dari alat Labyrinth Y). Labyrinth disusun membentuk huruf Y dengan sudut antar lengan 120° .

Pengamatan dilakukan pada 24 dan 72 jam setelah pemberian sediaan uji terakhir. Untuk pengamatan pada 24 jam setelah pemberian sediaan uji, terlebih dahulu dilakukan tahap adaptasi dan tahap belajar sebelum tahap uji. Sedangkan pada pengamatan 72 jam setelah pemberian sediaan uji, langsung dilakukan tahap uji.

Pada tahap adaptasi, hewan uji dibiarkan melewati pintu dan berjalan sampai mencapai pertigaan Labyrinth. Setelah hewan melewati pintu dan mencapai pertigaan Labyrinth, makanan dijatuhkan pada ujung lengan sebelah kanan. Pengujian diulangi sampai hewan berhasil menemukan tempat yang berisi makanan.

Tahap belajar dilakukan dengan menempatkan makanan pada ujung lengan sebelah kanan dari tempat hewan. Waktu yang diperlukan untuk menemukan makanan dicatat dengan stopwatch. Pengujian diulangi sampai hewan menuju tempat yang benar.

Tahap uji merupakan tahap pengujian daya ingat yang sebenarnya. Semua pintu dipasang. Makanan ditempatkan di balik pintu lengan sebelah kanan. Dalam tingkat pengujian ini dapat diamati apakah keberhasilan hewan dalam menemukan makanan merupakan hasil proses mengingat atau karena proses penglihatan/indra semata (Phywe, 1997 dan Hendrayadi, 1999). Data yang diperoleh merupakan respon hewan uji berupa waktu yang diperlukan untuk menemukan makanan (kecepatan menemukan makanan).

Waktu pengamatan untuk setiap mencit dibatasi maksimal 10 menit. Apabila sampai batas waktu 10 menit tersebut, mencit belum dapat menemukan makanan, maka pengamatan dihentikan. Untuk keperluan evaluasi secara statistik, data dari mencit yang tidak dapat menemukan makanan selama 11 menit pengamatan tersebut dinyatakan “11 menit”. Pada pengujian ini juga dicatat persentase hewan yang mampu menemukan makanan dalam waktu kurang dari 11 menit.

2.3 Hasil Pengamatan

Berdasarkan hasil pengamatan sebagaimana tercantum pada Tabel 1, 2 dan 3, dapat dilihat bahwa berdasarkan evaluasi secara statistik, tidak ada perbedaan bermakna ($P < 0,05$) antara ketiga kelompok uji terhadap kelompok kontrol, baik pada hasil pengamatan 24 jam atau pun 72 jam setelah pemberian sediaan uji.

Tabel 1. Rataan Waktu yang Diperlukan Mencit untuk Memperoleh Makanan

Kelompok	Waktu yang diperlukan untuk menemukan makanan (menit) pada	
	24 jam*	72 jam*
Kontrol	10,25 ± 1,79	9,54 ± 3,26
D1 (dosis 25 mg/kg bb)	9,64 ± 3,07	8,33 ± 3,16
D2 (dosis 50 mg/kg bb)	9,33 ± 3,19	9,50 ± 3,39
D3 (dosis 100 mg/kg bb)	9,38 ± 3,20	9,38 ± 2,90

Catatan :

Jika waktu lebih dari 11 menit mencit belum menemukan makanan, maka dianggap waktu yang diperlukan adalah 11 menit; n = 16 (kecuali D2, n=15); *= setelah pemberian sediaan uji dihentikan

Tabel 2. Rataan Waktu yang Diperlukan untuk Memperoleh Makanan pada Mencit yang Mampu Menemukan Makanan Kurang dari 11 Menit

Kelompok	Pengamatan jam ke			
	24 jam*		72 jam*	
	n	waktu	n	waktu
Kontrol	3	7,02 ± 2,18	3	3,21 ± 2,43
D1 (dosis 25 mg/kg bb)	4	5,57 ± 4,21	8	5,67 ± 2,26
D2 (dosis 50 mg/kg bb)	4	4,75 ± 3,06	3	3,50 ± 3,57
D3 (dosis 100 mg/kg bb)	5	5,82 ± 3,93	6	6,67 ± 3,36

Tabel 3. Persentase mencit yang mampu menemukan makanan kurang dari 11 menit setelah pemberian sediaan uji selama 7 hari

Kelompok	Persentase mencit yang mampu menemukan makanan kurang dari 11 menit setelah pemberian sediaan uji selama 7 hari pada	
	24 jam*	72 jam*
Kontrol	18,75 %	18,75 %
D1 (dosis 25 mg/kg bb)	25,00 %	50,00 %
D2 (dosis 50 mg/kg bb)	26,67 %	20,00 %
D3 (dosis 100 mg/kg bb)	31,25 %	37,50 %

Catatan :

n = 16 (kecuali D2, n=15)

*= setelah pemberian sediaan uji dihentikan

3. Pembahasan dan Kesimpulan

3.1 Pembahasan

Dapat dilihat pada Tabel 1. berdasarkan pengamatan waktu yang diperlukan mencit untuk menemukan makanan (pada pengamatan 24 jam setelah pemberian sediaan uji terakhir) dengan memperhitungkan seluruh pencapaian waktu (untuk mencit yang tidak berhasil menemukan makanan ditetapkan 11 menit) maka diperoleh hasil bahwa semua kelompok dosis uji menunjukkan waktu yang lebih cepat dibandingkan

kontrol, meskipun secara statistik tidak menunjukkan perbedaan yang bermakna ($p < 0,05$). Kelompok D2 menunjukkan rata-rata waktu yang paling cepat yaitu $9,33 \pm 3,19$ menit. Sedangkan rata-rata waktu pada kelompok D1 dan D3 masing-masing adalah $9,64 \pm 3,07$ dan $9,38 \pm 3,20$ menit. Kelompok kontrol sendiri menunjukkan rata-rata waktu $10,25 \pm 1,79$ menit.

Apabila dibuat rata-rata waktu pada mencit yang berhasil menemukan makanan dalam waktu kurang dari 11 menit (Tabel 2) pada pengamatan 24 jam setelah pemberian sediaan uji terakhir, rata-rata waktu kelompok D1, D2 dan D3 masing-masing $5,57 \pm 4,21$; $4,75 \pm 3,06$ dan $5,82 \pm 3,93$ menit, lebih singkat dibandingkan kelompok kontrol dengan rata-rata waktu $7,02 \pm 2,18$ menit. Namun secara statistik tidak ada perbedaan bermakna ($p < 0,05$) dari rata-rata waktu semua kelompok uji terhadap kontrol.

Berdasarkan evaluasi secara non statistik dapat dilihat bahwa pada 24 jam setelah pemberian sediaan uji, pada kelompok D1 terdapat 4 ekor mencit (25%) yang dapat menemukan makanan dalam waktu kurang dari 11 menit, sebagaimana dapat dilihat pada tabel 3. Dari ke-4 mencit tersebut, waktu tercepat adalah 0,4 menit (24 detik). Sedangkan rentang pencapaiannya adalah antara 0,4 menit hingga 10,25 menit. Hasil yang dicapai oleh kelompok D1 dari segi jumlah mencit yang dapat menemukan makanan dalam waktu kurang dari 11 menit lebih banyak dibandingkan kelompok kontrol. Pada kelompok kontrol, mencit yang dapat menemukan makanan dalam waktu kurang dari 11 menit sebanyak 3 ekor (18,75%) akan tetapi waktu tercepat yang dapat dicapai oleh mencit kelompok kontrol adalah 4,67 menit, dengan rentang pencapaian antara 4,67 sampai 8,97 menit. Terlihat di sini bahwa meskipun rentang waktu yang dicapai oleh mencit (yang memerlukan waktu kurang dari 11 menit) untuk menemukan makanan dari kelompok D1 ada yang lebih lambat dibandingkan kontrol, namun dengan lebih tingginya oersentase mencit yang dapat menemukan makanan dalam waktu kurang dari 11 menit, kelompok D1 cenderung menunjukkan hasil yang lebih baik dibandingkan kelompok kontrol (dimungkinkan pengaruh sediaan uji dosis D1).

Hasil pengamatan pada 24 jam setelah pemberian sediaan uji pada kelompok D2 terdapat 4 mencit (26,67%) yang mampu menemukan makanan dalam waktu kurang dari 11 menit. Rentang waktu yang dicapai adalah antara 1,38 sampai 8,78 menit. Dari segi jumlah, mencit, kelompok D2 menunjukkan kecenderungan yang lebih baik (lebih banyak mencit yang mampu menemukan makanan dalam waktu kurang dari 11 menit) dibandingkan kelompok kontrol. Demikian pula jika dilihat dari segi rentang pencapaian waktu, kelompok D2 cenderung menunjukkan hasil yang lebih baik (waktu untuk menemukan makanan lebih singkat dibanding kelompok kontrol).

Hasil pengamatan pada 24 jam setelah pemberian sediaan uji pada kelompok D3 terdapat 5 mencit (31,25%) yang mampu menemukan makanan dalam waktu kurang dari 11 menit. Rentang waktu yang dicapai adalah antara 1,37 sampai 9,8 menit. Jika dilihat dari segi rentang pencapaian waktu ternyata ada 1 mencit yang memerlukan waktu lebih lama (9,8 menit) dalam menemukan makanan dibandingkan kelompok kontrol (waktu terlama 8,97 menit). Akan tetapi dilihat dari waktu yang dicapai oleh mencit-mencit lain dan dari segi jumlah mencit yang mampu menemukan makanan dalam waktu kurang dari 11 menit, kelompok D3 cenderung menunjukkan hasil yang lebih baik dibandingkan kelompok kontrol.

Dapat dilihat pada Table 1, berdasarkan rata-rata waktu yang diperlukan mencit untuk menemukan makanan dengan memperhitungkan seluruh pencapaian waktu (untuk mencit yang tidak berhasil menemukan makanan ditetapkan 11 menit) maka diperoleh

hasil bahwa semua kelompok dosis menunjukkan waktu yang lebih cepat dibandingkan kontrol, meskipun secara statistik tidak menunjukkan perbedaan yang bermakna ($p < 0,05$). Kelompok D1 menunjukkan rata-rata waktu yang paling cepat yaitu $8,33 \pm 3,16$ menit. Sedangkan rata-rata waktu pada kelompok D2 dan D3 masing-masing adalah $9,50 \pm 3,39$ dan $9,38 \pm 2,90$ menit. Kelompok kontrol sendiri menunjukkan rata-rata waktu $9,54 \pm 3,26$ menit. Kelompok D1 dan D3 menunjukkan penurunan dalam waktu yang diperlukan untuk menemukan makanan dibandingkan rata-rata waktu berdasarkan hasil pengamatan pada 24 jam setelah pemberian sediaan dihentikan. Sedangkan kelompok D2 terlihat menjadi lebih lambat. Namun demikian secara statistika tidak ada perbedaan bermakna ($p < 0,05$) jika dibandingkan terhadap kelompok kontrol.

Sebagaimana halnya pada pengamatan 24 jam, pada pengamatan 72 jam setelah pemberian sediaan uji juga ditentukan rata-rata waktu pada mencit yang mampu menemukan makanan dalam waktu kurang dari 11 menit. Apabila dibuat rata-rata waktu pada mencit yang berhasil menemukan makanan dalam waktu kurang dari 11 menit (Tabel 2) pada pengamatan 72 jam setelah pemberian sediaan uji, ternyata semua dosis uji menunjukkan rata-rata waktu lebih lambat dibandingkan kontrol. Rata-rata waktu kelompok kontrol adalah $3,21 \pm 2,43$ menit. Rata-rata waktu kelompok D1, D2 dan D3 masing-masing adalah $5,67 \pm 2,26$; $3,50 \pm 3,57$ dan $6,67 \pm 3,36$ menit.

Pengamatan pada 72 jam setelah pemberian sediaan uji menunjukkan hasil bahwa pada kelompok D1 terjadi peningkatan jumlah mencit yang mampu menemukan makanan dalam waktu kurang dari 11 menit, yaitu dari semula 4 ekor menjadi 8 ekor atau dari 25% menjadi 50%. Peningkatan persentase mencit tersebut menunjukkan kecenderungan adanya efek tertunda dari sediaan uji yang diberikan pada dosis tersebut. Rentang waktu yang dicapai adalah antara 3,42 menit sampai 8,63 menit. Sedangkan hasil dari pengamatan pada kelompok kontrol, meskipun dari segi pencapaian waktu cenderung menunjukkan perbaikan yaitu antara 1,35 menit sampai 5,95 menit akan tetapi tidak menunjukkan peningkatan dari segi jumlah mencit yang dapat memperoleh makanan dalam waktu kurang dari 11 menit, yaitu tetap 3 ekor (18,75 %).

Pada kelompok D2 berdasarkan pengamatan pada 72 jam setelah pemberian sediaan uji, terjadi penurunan dari segi jumlah mencit yang mampu menemukan makanan dalam waktu kurang dari 11 menit yaitu dari 4 ekor menjadi 3 ekor atau dari 26,67% menjadi 20%. Penurunan nilai persen mencit tersebut diduga tidak menunjukkan kecenderungan adanya efek tertunda dari sediaan uji yang diberikan pada dosis 50 mg/kg bb. Akan tetapi, jika dilihat dari segi pencapaian waktu, setelah pemberian sediaan uji dihentikan selama 72 jam, cenderung menjadi lebih baik yaitu 0,34 menit (20,4 detik) dan 7,38 menit. Dengan demikian meskipun dari jumlah mencit yang dapat menemukan makanan dalam waktu kurang dari 11 menit mengalami penurunan akan tetapi terdapat peningkatan dalam kemampuan menemukan makanan dari 3 ekor mencit tersebut. Dengan demikian pada kelompok D2 tersebut masih menunjukkan kecenderungan adanya efek tertunda jika sediaan uji dihentikan pemberiannya selama 72 jam.

Hasil pengamatan pada 72 jam setelah pemberian sediaan uji pada kelompok D3, jumlah mencit yang menemukan makanan dalam waktu kurang dari 11 menit bertambah menjadi 6 ekor (37,50%) dan pengamatan pada 24 jam setelah pemberian sediaan uji yaitu 5 ekor (31,25 %). Waktu yang diperlukan untuk menemukan makanan antara 2,8 sampai 10,03 menit. Dari segi waktu yang dicapai untuk memperoleh makanan nampak lebih lambat dibandingkan pengamatan pada waktu 24 jam setelah

pemberian sediaan uji. Demikian pula jika dibandingkan terhadap kontrol oada waktu pengamatan yang sama. Namun, dengan meningkatnya persentase mencit pada kelompok uji D3 yang mampu menemukan makanan dalam waktu kurang dari 11 menit tersebut dibandingkan dengan pengamatan pada 24 jam dan kelompok kontrol menunjukkan adanya kecenderungan muncul efek tertunda jika pemberian sediaan uji pada dosis 100 mg/kg bb dihentikan selama 72 jam.

Dengan demikian ada kecenderungan bahwa sediaan uji menimbulkan efek tertunda setelah pemberian sediaan dihentikan selama 72 jam berupa peningkatan jumlah mencit yang mampu menemukan makanan dalam waktu kurang dari 11 menit namun tidak menunjukkan peningkatan dari segi waktu dalam menemukan makanan tersebut.

4. Kesimpulan

Berdasarkan evaluasi secara statistik ($p < 0,05$) pengamatan pada 24 jam dan 72 jam setelah pemberian sediaan uji dosis 25, 50 dan 100 mg/kg bb 2 x sehari selama 7 hari tidak menunjukkan perbedaan bermakna dalam waktu untuk menemukan makanan.

Berdasarkan evaluasi secara non statistik, sediaan uji dengan dosis penggunaan yang dianjurkan oleh produsen (setara dengan dosis 50 mg/kg bb pada mencit / D2) menunjukkan adanya kecenderungan meningkatkan daya ingat pada mencit berdasarkan hasil pengamatan 24 dan 72 jam setelah pemberian sediaan uji dihentikan. Namun sediaan uji pada dosis tersebut tidak menunjukkan kecenderungan adanya efek tertunda. Sediaan uji dengan dosis $\frac{1}{2}$ kali dosis penggunaan yang dianjurkan oleh produsen (setara dengan dosis 25 mg/kg bb pada mencit/D1) disamping menunjukkan kecenderungan meningkatkan daya ingat pada mencit, juga menunjukkan kecenderungan adanya efek tertunda. Sediaan uji dengan dosis 2 kali dosis penggunaan yang dianjurkan oleh produsen (setara dengan dosis 100 mg/kg pada mencit/D3) hanya menunjukkan kecenderungan adanya efek meningkatkan daya ingat akan tetapi sama halnya dengan dosis anjuran dari produsen (50 mg/kg bb), tidak menunjukkan kecenderungan adanya efek tertunda.

Hasil yang secara statistik kurang bermakna ini, dimungkinkan karena pemberian sediaan kurang lama (hanya 7 hari 2 x sehari berdasarkan petunjuk pemakaian dari produsen). Dengan demikian disarankan pemberian kapsul dalam waktu yang lebih lama untuk dapat menunjukkan efek yang lebih baik.

5. Daftar pustaka

- Beckstead, R.M.(1996). A Survey of Medical Neuroscience, Springer Inc., New York, 356-370.
- Bolton, S. (1990). Pharmaceutical Statistics Practical and Clinical Applications, 2nd ed., Maecel Dekker Inc., New York, 210-261, 262-307.
- Chatterjee, S.S.(1985). Effects of *Ginkgo biloba* extract on cerebral metabolic processes, Department of Pharmacology Schwabe, Arzneimittel:Karlsruhe, 5-14.
- DiPiro, J.T. etal. (Eds.) (2002). Pharmacotherapy A Pathophysiologic Approach, 5th ed., Mc Graw-Hill:New York, 1165.
- Hendrayadi, H. (1999). Pengaruh Pemberian Amfetamin dan Diazepam terhadap Daya Ingat dan Perilaku Mencit Swiss Webster, Skripsi, Departemen Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Institut Teknologi Bandung : Bandung, 24-25.

- Marieb, E. (2000). *Essentials of Human Anatomy and Physiology*, 6th ed., Addison Wesley Longman : San Francisco, 215-216.
- Phywe, (1997). *Laboratory Experiments: Physiology*, Phywe Systeme GMBH: Goettingen, 151-153, 155-156.
- Ricaurte, G.A., Markowska A.L., G.L. Wenk, Hatzidimitrou G., J. Wlos, Olton D.S., (1993). 3,4-Methylenedioxymethamphetamine, Serotonine and Memory, *JPETAB.*, 266 (2), 1097-1105.