

Pengaruh Konsumsi Flavonoid terhadap Fungsi Kognitif Otak Manusia

Oktadoni Saputra¹, Rachel Junita Sitepu²

¹Bagian Pendidikan Kedokteran, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

²Mahasiswa Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

Abstrak

Flavonoid merupakan senyawa polifenol dengan rantai karbon berbentuk $C_6C_3C_6$, ditemukan dalam jumlah yang berbeda pada setiap makanan nabati. Terdapat beberapa subkelas dari flavonoid diantaranya antosianidin, flavonol, flavone, flavonone, dan isoflavan. Konsumsi flavonoid bermanfaat bagi kesehatan dan kognitif otak manusia. Penggunaan suplemen flavonoid dalam jangka waktu lama berefek dengan memperlambat proses penuaan kognitif otak manusia dan penyakit neurodegeneratif. Flavonoid memiliki kemampuan untuk berinteraksi dalam jalur signal interseluler neuron yang berpengaruh dalam neurodegeneratif dan neuroinflamasi yang bertanggungjawab dalam proses memori, belajar dan fungsi kognitif. Konsumsi flavonoid berpengaruh terhadap peningkatan memori dan mempercepat proses psikomotorik dalam populasi dengan penyakit degeneratif. Proses metabolisme dan absorpsi flavonoid dapat melewati sawar darah otak dalam jumlah yang besar. Konsumsi flavonoid dapat meningkatkan aliran darah perifer, peningkatan aliran darah ini terjadi selama 1-2 jam setelah mengkonsumsi makanan yang mengandung flavonoid. Kecepatan efek vasodilatasi dipengaruhi oleh seberapa banyaknya konsumsi flavonoid. Flavonoid tidak hanya mampu meningkatkan vaskuler perifer, tetapi juga meningkatkan aliran darah otak/ cerebral blood flow (CBF) yang berfungsi dalam mencegah terjadinya neurodegenerasi. Senyawa flavonoid meningkatkan perfusi dan vasodilatasi pembuluh darah di otak terutama melalui peningkatan bioavailabilitas nitrit oksida dalam sel endotel.

Kata kunci:flavonoid,fungsi kognitif,polifenol

The Effect of Flavonoid Consumption in Cognitive Function of Human Brain

Abstract

Flavonoids are polyphenolic compounds found in varying concentrations in many plant-based foods. Recent studies suggest that flavonoids can be beneficial to both cognitive and physiological health. There are several subclasses of flavonoids include anthocyanidins, flavonol, flavone, flavonone, and isoflavones. Long term flavonoid supplementation over a period of weeks or months has been extensively investigated and reviewed, particularly with respect to cognitive ageing and neurodegenerative disease. Flavonoids have the ability to interact in intercellular signaling pathways that affect neurons in neurodegenerative and neuroinflamasi responsible for the processes of memory, learning and cognitive function. Some researchers revealed that consuming flavonoids affect the improvement of memory, and speed up the psychomotoric process in the general population. The process of metabolism and absorption of flavonoids can pass through the blood brain barrier in large amounts. The consumption of flavonoids may improve peripheral blood flow, increased blood flow occurred during 1-2 hours after the consumption of foods containing flavonoids. Speed vasodilating effect is influenced by how many flavonoid consumption. Flavonoids are not only able to increase peripheral vascular, but also increase cerebral blood flow / cerebral blood flow (CBF), which works in preventing neurodegeneration. Flavonoids which found in the diet can induce vasodilation of peripheral and cerebral vascular system, improving perfusion and vasodilatation in the brain mainly through an increase in the bioavailability of nitric oxide in endothelial cells.

Keywords:cognitive function, flavonoids ,polyphenolic

Korespondensi: Rachel Junita Sitepu | rachelsitepu05@gmail.com

Pendahuluan

Flavonoid merupakan senyawa polifenol dengan rantai karbon berbentuk $C_6C_3C_6$. Kerangka flavonoid terdiri atas satu cincin aromatik A, satu cincin aromatik B, dan cincin tengah berupa heterosiklik yang mengandung oksigen dan bentuk teroksidasi cincin ini dijadikan dasar pembagian flavonoid ke dalam sub-subkelompoknya.^{1,2}

Flavonoid dikelasifikasi dalam lima kelas yaitu, flavon, flavonol, flavonoid, flavan-

3-ols (catekin), dan anthosianidin. Terdapat 20 jenis flavonoid yang terdapat dalam lebih dari 60 jenis buah, sayuran, dan kacang-kacangan. Terdapat 20 jenis flavonoid terbagi dalam delapan flavan-3-ols, (*catechin*, *catechin gallate*, *epicatechin*, *gallate epicatechin*, *epigallocatechin*, *epigallocatechin gallate*, *gallocatechin*, dan *gallate gallocatechin*), enam anthosianin (*cyanidin*, *delphinidin*, *malvidin*, *pelargonidin*, *peonidin*, dan *petunidin*), dua flavonoid (*hesperetin* dan *naringenin*), dua

flavon (apigenin dan luteolin), dan dua flavonols (*myricetin* dan *quercetin*).^{1,2,3}

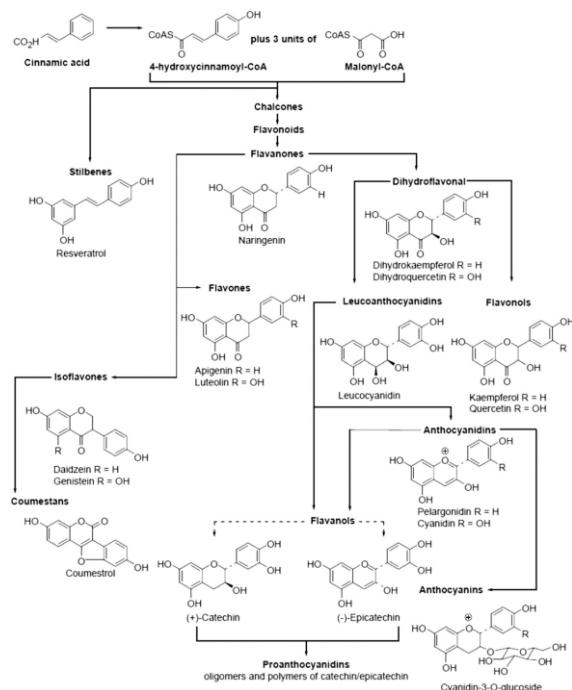
Flavonoid dapat ditemukan dalam sayuran, buah-buahan, dan kacang-kacangan.⁴ Terdapat kurang lebih 5000 bahan makanan yang memiliki kandungan flavonoid.¹ Flavonoid merupakan antioksidan alami yang terdapat dalam tanaman. Flavonoid diketahui dapat menghambat radikal oksigen dengan cara mendonorkan atom hidrogen atau elektron kepada radikal bebas. Flavonoid berperan sebagai antioksidan dengan cara mendonasikan atom hidrogennya atau melalui kemampuannya mengikat logam, berada dalam bentuk glukosida (mengandung rantai samping glukosa) atau dalam bentuk bebas yang disebut aglikon.^{2,5}

Fungsi kognitif merupakan aktivitas mental secara sadar seperti berpikir, mengingat, belajar, dan menggunakan bahasa. Fungsi kognitif terdiri dari atensi, bahasa, memori, visuospatial, dan fungsi eksekutif.^{7,12}

Memori disimpan sebagai akibat pengalaman fisiologis sebagai respondari neuron. Memori ada karena penjalaran sinaptik diantara neuron. Hal ini terjadi sebagai akibat adanya aktivitas neuron dalam membentuk jalur sinaptik baru atau adanya modifikasi terhadap jalur sinaptik yang telah ada sebelumnya pada sinaps yang dikenal sebagai *memory traces*. Perubahan yang terjadi pada jalur sinaptik neuron yang terjadi berkaitan dengan pengalaman atau kebiasaan yang didapat disebut dengan plastisitas.^{7,12}

Isi

Flavonoid merupakan salah satu jenis komponen yang terkandung dalam tanaman, dan dapat ditemukan pada semua tanaman vaskuler. Flavonoid adalah komponen yang mempunyai berat molekul rendah, dan pada dasarnya merupakan *phenylbenzopyrones* (*phenylchromones*) dengan berbagai variasi pada struktur dasarnya, yaitu tiga cincin utama yang saling melekat. Struktur dasar ini terdiri dari dua cincin benzena (A dan B) yang dihubungkan melalui cincin heterosiklik piran atau piron (dengan ikatan ganda) yang disebut cincin "C". Struktur dasar flavonoid adalah rangkaian cincin karbon C₆C₃C₆.^{1,2}



Gambar 1. Struktur dan Sintesis Flavonoid⁵

Flavonoid merupakan senyawa polifenol organik yang ditemukan dalam berbagai makanan nabati seperti buah, teh, kakao, kedelai, dan tumbuhan kacang-kacangan.⁴ Kadar flavonoid dalam setiap makanan dapat dilihat dalam Tabel 1.

Ekstra flavonoid terbuat dari daun, kulit, buah, dan biji dari tumbuhan-tumbuhan. Terdapat beberapa subkelas dari flavonoid diantaranya antosianidin, flavonol, flavone, flavonone, dan isoflavan.^{1,2,3} Subkelas flavonoid dalam makanan nabati dapat di lihat pada Tabel 2.

Tabel 1. Kadar Flavonoid Dalam Makanan³

Jenis makanan	Kandungan Flavonoid (mg/100 g)				
	Anthosianidin	Flavanol	Flavanon	Flavones	Flavonols
Apel	1.59	9.29	0.00	42.57	4.15
Blackcurrants	157.78	1.17	-	0.00	11.46
Blueberries	163.30	6.69	0.00	0.20	10.63
Cheri	33.44	4.13	-	0.00	2.43
Coklat	-	4.13	-	-	2.03
Anggur	120.1	2.14	-	-	3.11
Teh hijau	-	132.81	-	0.30	4.82 ₆
Jeruk	-	0.00	42.57	0.19	0.73

Flavonoid diketahui berfungsi sebagai anti mutagenik dan anti karsinogenik, selain itu memiliki sifat sebagai antioksidan, anti inflamasi, antialergi, dan dapat menghambat

oksidasi LDL (*Low Density Lipoprotein*).^{4,5} Flavonoid memiliki kemampuan untuk berinteraksi dalam jalur signal interseluler neuron yang berpengaruh dalam neurodegeneratif dan neuroinflamasi yang bertanggungjawab dalam proses memori, belajar dan fungsi kognitif.^{13,14} Flavonoid yang ditemukan dalam makanan dapat meningkatkan aliran darah otak dan perfusi terutama melalui peningkatan bioavailabilitas nitritoksida dalam sel endotel.^{4,5}

Flavonoid diketahui berfungsi sebagai anti mutagenik dan anti karsinogenik, selain itu memiliki sifat sebagai antioksidan, anti inflamasi, antialergi, dan dapat menghambat oksidasi LDL (*Low Density Lipoprotein*).⁵ Flavonoid memiliki kemampuan untuk berinteraksi dalam jalur signal interseluler neuron yang berpengaruh dalam neurodegeneratif dan neuroinflamasi yang bertanggungjawab dalam proses memori, belajar dan fungsi kognitif.^{3,9,10} Flavonoid yang ditemukan dalam makanan dapat meningkatkan aliran darah otak dan perfusi terutama melalui peningkatan bioavailabilitas nitrit oksida dalam sel endotel.^{4,5}

Tabel2. Subkelas Flavonoid Dalam Tumbuhan³

Subkelas Flavonoid	Sumber makanan	Bentuk lain dari subkelas flavonoid
Antosianidin; Contoh : <i>cianidin,</i> <i>delphinidin</i>	Berries	Konjugasi <i>Antosianidin dengan sakarida membentuk anthosianin seperti crisanthenin</i>
Flavanol; Contoh : catekin	Teh, coklat	Isomer flavanol yaitu; epikatekin, <i>epigalokatekin gallate</i>
Flavonols; Contoh : <i>kaempferol</i> , <i>quercetin</i>	Buah-buahan, sayuran	Konjugasi flavonoid dengan alkohol membentuk <i>isorhamnetin</i>
Flavones; Contoh : <i>apigenin,</i> <i>luteolin</i>	Sereal, rempah-rempah	Konjugasi flavonoid dengan sakarida
Flavanon; Contoh : <i>naringenin</i>	Jeruk	Hesperidin, narirutin
Isoflavoid; Contoh : <i>daidzain,</i> <i>genistain</i>	Kacang-kacangan, kedelai	Isoflavonoid dapat terkonjugasi dengan alkohol dan sakarida

Proses metabolisme dan absorpsi flavonoid dapat melewati sawar darah otak

dalam jumlah yang besar. Konsumsi flavonoid dapat meningkatkan aliran darah perifer, peningkatan aliran darah ini terjadi selama 1-2 jam setalah mengkonsumsi makanan yang mengandung flavonoid. Kecepatan efek vasodilatasi dipengaruhi oleh seberapa banyaknya konsumsi flavonoid. Flavonoid tidak hanya mampu meningkatkan vaskuler perifer, tetapi juga meningkatkan aliran darah otak/*cerebral blood flow* (CBF) yang berfungsi dalam mencegah terjadinya neurodegenerasi.⁴ Proses pembentukan memori sangat bergantung pada perubahan pola sinaps yang dipercaya mampu mengubah dan memperkuat koneksi antar neuron. Memori dapat mengalami habituasi atau sensitisasi. Proses habituasi atau inhibisi sinaps terjadi jika informasi yang didapat tidak memberikan akibat dan merupakan tipe ingatan negatif. Sedangkan proses sensitisasi atau fasilitasi sinaps terjadi jika informasi yang didapat memberikan efek seperti rasa nyeri atau rasa senang atau informasi dalam pembelajaran yang merupakan ingatan positif. Regio limbik (bagian amigdala) pada basal otak dianggap berperan untuk menentukan apakah informasi dianggap penting atau tidak.^{3,4,11}

Berbagai penelitian menunjukkan bahwa pembentukan memori melibatkan dua macam reseptor *glutamat*, yaitu *N-methyl-D-aspartate receptor*(NMDAr) dan α -*amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole propionic acid receptor*(AMPAr). Kanal ion kalsium yang terdapat pada reseptor NMDA (*N-methyl-D-aspartate*) diblok oleh ion magnesium pada keadaan istirahat. Sehingga, apabila ada *glutamat* yang dilepaskan ion kalsium tidak dapat memasuki neuron pascasinaptik. Sedangkan reseptor AMPA (α -*amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole propionic acid*) memiliki kanal natrium. Kedua reseptor tersebut memfasilitasi influx ion kalsium yang merupakan *second messenger* untuk mengaktifkan protein-protein kinase pada dendrit pascasinaptik. Keduanya terletak pada permukaan neuron pascasinaptik di sel-sel piramidal *hippocampus*.^{7,9,10,12}

Long Term Potentiation (LTP) dapat terjadi selama stimulasi berfrekuensi tinggi dalam periode singkat. *Long Term Potentiation* (LTP) terdiri dari dua fase, yaitu fase induksi dan fase *maintenance*. Fase induksi berlangsung selama 1-20 detik serta sangat bergantung terhadap voltase dan NMDA. Stimulasi frekuensi tinggi pada membran

pascasinaptik akan menginduksi *Schaffer collateral* (akson dalam sel piramidal otak) pada *hippocampus* untuk melepaskan glutamat. Glutamat yang dilepaskan akan berikatan dengan reseptor AMPA sehingga kanal natrium terbuka. Natrium akan memasuki neuron pascasinaptik. Apabila ambang batas tercapai, terjadi depolarisasi lokal yang mengakibatkan terlepasnya ion magnesium dari reseptor NMDA.^{4,11,12}

Hal ini memungkinkan *glutamat* berikatan dengan reseptor NMDA dan mengakibatkan terbukanya kanal kalsium. Influks kalsium akan mengaktifkan protein kinase pascasinaptik. Ion kalsium akan berikatan dengan *calmoduline* dan mengaktifkan *CAM kinase II* serta *adenylatecyclase*. Kedua protein tersebut akan memodulasi protein-protein yang berperan dalam perubahan sinapsmisalnya cAMP (Adenosina monofosfat siklik), MAP(Mitogen-activated Protein) kinase, dan PKA. Aktivasi reseptor NMDA akibat adanya perubahan voltase dan ikatan dengan *glutamat* dapat menginduksi pembentukan LTP.^{11,12}

Fase *maintenance* berguna untuk menjaga voltase dan keberlangsungan LTP. Pada fase ini, neuron mengeluarkan beberapa senyawa *retrograde messenger*, seperti asam arakhidonat dan nitrit oksida (NO). Senyawa-senyawa tersebut berperan untuk meningkatkan pengeluaran *glutamat* dan menurunkan *re-uptake glutamat* oleh sel glia.¹¹

Long-term depression(LTD) terjadi pada stimulasi frekuensi rendah untuk periode yang panjang. Stimulasi frekuensi rendah menyebabkan neuron pascasinaptik mengalami peningkatan ion kalsium, namun konsentrasiannya jauh di bawah LTP. Protein fosfatase pascasinaptik teraktivasi dan menyebabkan internalisasi reseptor NMDA sehingga menurunkan sensitivitas terhadap *glutamat*. LTD pada *hippocampus* berfungsi untuk mengembalikan sinaps yang telah mengalami LTP ke level normal sehingga informasi baru dapat disimpan.^{7,11,12}

Kemunduran fungsi kognitif dapat berupa mudah-lupa (*forgetfulness*) yaitu bentuk gangguan kognitif yang paling ringan. Di fase ini seseorang masih bisa berfungsi normal kendati mulaisulit mengingat kembali informasi yang telah dipelajari, tidak jarang ditemukan pada orang setengah baya. Mudah lupa ini bisa berlanjut menjadi gangguan kognitif ringan

(*Mild Cognitive Impairment-MCI*) sampai ke demensia sebagai bentuk klinis yang paling berat.^{5,8}

Flavonoid merupakan senyawa polifenol organik yang memiliki banyak manfaat bagi kesehatan manusia termasuk meningkatkan fungsi kognitif. Beberapa penelitian berpendapat bahwa mengkonsumsi flavonoid dalam jumlah tertentu dapat meningkatkan fungsi kognitif.⁴

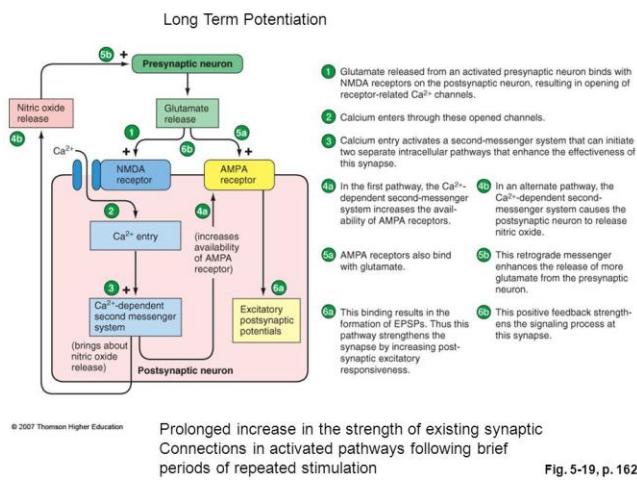
Peningkatan signifikan nitrit oksida dalam plasma terjadi setelah mengkonsumsi flavonoid. Nitrit oksida berfungsi dalam regulasi transkrip protein/CREB (*cAMP response element-binding protein*) yang merupakan faktor penting dalam plastititas sinaps dan neurogenerasi. Flavonoid dapat meningkatkan NO dengan cara peningkatan ekspresi dan sintesis nitrit oksida dalam endotel. Sintesis NO endotel terlibat dalam regulasi ekspresi BDNF(*Brain Derived Neurotrophic Factor*). BDNF berperan dalam mengatur memori jangka panjang dan memori jangka pendek. Melalui peran permisif dalam fasilitasi awal potensiasi jangka panjang (LTP) dan peningkatan BDNF bertanggung jawab untuk memori episodik.^{4,7,12}

Neuron parasinaps mengeluarkan glutamat, suatu neurotransmitter eksitatorik, yang berikatan dengan dua jenis reseptor glutamat di membran plasma neuro pascasinaps-reseptor NMDA dan reseptor AMPA. Karena reseptor NMDA adalah saluran kation non selektif, maka pengaktifan dan pembukaan reseptor ini setelah berikatan dengan glutamat menyebabkan masuknya Ca^{2+} dan Na^{2+} kedalam sel pasca sinaps. Masuknya kalsium mengaktifkan jalur pembawa pesan kedua dependen Ca^{2+} di neuron pascasinaps.^{3,4,10}

Jalur pembawa pesan kedua ini menyebabkan insersi fisik reseptor AMPA tambahan di membran pascasinaps. Reseptor AMPA berperan menghasilkan PPE, sebagai respon terhadap pengaktifan glutamat. Karena meningkatnya ketersediaan reseptor AMPA maka sel pascasinaps memperlihatkan peningkatan respon terhadap pengeluaran glutamat. Peningkatan kepekaan neuron pascasinaps terhadap glutamat dari sel prasinaps membantu mempertahankan LTP.^{3,4,11}

Pengaktifan jalur pembawa pesan kedua dependen Ca^{2+} di neuron

pascasinaps menyebabkan sel pascasinaps mengeluarkan suatu faktor retrograd yaitu nitrit oksida yang berdifusi kedalam sel neuro prasinaps. Nitrit oksida akan mengaktifkan sistem pembawa pesan kedua di neuron prasinaps yang akhirnya akan meningkatkan pelepasan glutamat di neuron prasinaps. Umpan balik positif ini memperkuat proses penyaluran sinyal di sinaps dan membantu mempertahankan LTP.^{9,10,12}



Gambar 2. Jalur Potensiasi Jangka Panjang¹²

Ringkasan

Flavonoid merupakan senyawa polifenol yang ditemukan dalam setiap makanan nabati. Konsumsi flavonoid bermanfaat bagi kesehatan fisiologis dan fungsi kognitif otak manusia seperti peningkatan memori, dan mempercepat proses psikomotorik. Flavonoid dapat menginduksi vasodilatasi sistem vaskular perifer dan serebral, meningkatkan perfusi dan vasodilatasi di otak terutama melalui peningkatan bioavailabilitas nitrit oksida dalam sel endotel.

Proses metabolisme dan absorpsi flavonoid dapat melewati sawar darah otak dalam jumlah yang besar. Konsumsi flavonoid dapat meningkatkan aliran darah perifer, peningkatan aliran darah ini terjadi selama 1-2 jam setelah mengkonsumsi makanan yang mengandung flavonoid. Kecepatan efek vasodilatasi dipengaruhi oleh seberapa banyaknya konsumsi flavonoid. Flavonoid tidak hanya mampu meningkatkan vaskuler perifer, tetapi juga meningkatkan CBF yang berfungsi dalam mencegah terjadinya neurodegenerasi.

Peningkatan signifikan nitrit oksida dalam plasma terjadi setelah mengkonsumsi

flavonoid. Nitrit oksida berfungsi dalam regulasi transkrip CREB yang merupakan faktor penting dalam plastititas sinaps dan neurogenerasi. Flavonoid dapat meningkatkan nitrit oksida dengan cara peningkatan ekspresi dan sintesis nitrit oksida dalam endotel.

Sintesis nitrit oksida endotel terlibat dalam regulasi ekspresi BDNF(*Brain Derived Neurotrophic Factor*). BDNF berperan dalam mengatur memori jangka panjang dan memori jangka pendek. Melalui peran permisif dalam fasilitasi awal potensiasi jangka panjang (LTP) dan peningkatan BDNF bertanggung jawab untuk memori episodik.

Simpulan

Mengkonsumsi flavonoid dapat meningkatkan nitrit oksida dalam plasma. Nitrit oksida berperan dalam pengaktifan sistem pembawa pesan kedua di neuron prasinaps yang akhirnya akan meningkatkan pelepasan glutamat di neuron prasinaps. Umpan balik positif ini memperkuat proses penyaluran sinyal di sinaps dan membantu mempertahankan potensi jangka panjang.

Nitrit oksida berfungsi dalam regulasi transkrip CREB yang merupakan faktor penting dalam plastititas sinaps dan neurogenerasi. Sintesis nitrit oksida di endotel terlibat dalam regulasi ekspresi BDNF(*Brain Derived Neurotrophic Factor*). BDNF berperan dalam mengatur memori jangka panjang dan memori jangka pendek. Melalui peran permisif dalam fasilitasi awal potensiasi jangka panjang (LTP) dan peningkatan BDNF bertanggung jawab untuk memori episodik.

Flavonoid diketahui berfungsi sebagai anti mutagenik dan anti karsinogenik, selain itu memiliki sifat sebagai antioksidan, anti inflamasi, antialergi, dan dapat menghambat oksidasi LDL (*Low Density Lipoprotein*). Konsumsi flavonoid dapat meningkatkan aktivitas insulin dan vasodilatasi dari arteri.

Daftar Pustaka

- Beecher GR, Bhagwat S, Doherty RF, Harnly JM, Haytowitz DB, Holden JM, et al. Flavonoid content of U.S. fruits, vegetables, and nuts. *J of Agri and Food Chem*. 2006;54:9966-77.
- Bhagwat S, Haytowitz DB, Holden JM. USDA database for the flavonoid content of selected foods. USA: Department of

- Agriculture;2014[diakses tanggal 15 April2016]Tersedia dari:
<http://www.ars.usda.gov/News/docs.htm?docid=6231>
3. Bell L, Butler LT, Lampert DJ, Williams CM. A Review of the cognitive effects observed in humans following acute supplementation with flavonoids, and their associated mechanisms of action. *J Nutrients.* 2015;7:10290-306.
 4. Kennedy, David O. polyphenols and the human brain: plant “secondary metabolite” ecologic roles and endogenous signaling functions drive benefits. *Advances in Nutrition.* 2014;5:512-33.
 5. Gordon M, Pokorny J, Yanislieva N. Antioxidants in food, Practical applications. *British Journal of Nutrition.* 2002;87:391.
 6. Redha A. Flavonoid: struktur, sifat antioksidatif dan peranannya dalam sistem biologis. *J Belian.* 2010; 9(2):196-202.
 7. Guyton AC, Hall JE. Buku ajar fisiologi kedokteran. Edisi 11. Jakarta: EGC; 2007
 8. Huang Y, Zhu QY, Chen ZY. Interactions between flavonoids and α -tocopherol in human low density lipoprotein. *J Nutr Biochem.* 2000; 11(1):14-21.
 9. Bunzeck N, Steiger TK, Weiskopf N. Iron level and myelin content in the ventral striatum predict memory performance in the aging brain. *J of Neurosci.* 2016;12:3552-58.
 10. Zorec R, Horvat A, Vardjan N, Verkhratsky A. Memory formation shaped by astroglia. *Frontiers in Integrative Neuroscience.* 2015;9:1-25.
 11. Dines M, Lamprecht R. The role of ephs and ephrins in memory formation. *Intern J of Neuropsychopharmacol.* 2015; 19(4):1-14.
 12. Sherwood L. Fisiologi manusia dari sel ke sistem. Edisi 6. Jakarta. EGC; 2012.