

Studi Literatur Potensi Tanaman Jintan Hitam (*Nigella sativa* Linn.) dalam Penanganan Demensia

Aulia Lairanisa*, Bertha Rusdi

Prodi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Islam Bandung, Indonesia.

* lairanisa@gmail.com, bertha.rusdi78@gmail.com

Abstract. Dementia is a syndrome of severe intellectual decline that can interfere with a person's daily activities. Until now, drugs that can cure dementia have not been found, while the existing dementia therapy generally uses drugs with an acetylcholinesterase inhibitor mechanism that can cause unwanted cholinergic effects. Therefore, it is necessary to explore more about other sources of drugs that are expected to have better aspects of safety, efficacy, and quality. One of them is black cumin. Based on research journals and available empirical information, black cumin has potential as an alternative strategy for the treatment of dementia. Therefore, a literature study was conducted on the potential of black cumin plants in the treatment of dementia. There were 15 research journals, consisting of 13 research journals based on in vivo, as well as 2 in vitro research journals. The conclusion obtained is that the compounds contained in black cumin have the potential to treat dementia with thymoquinone (TQ) as the main active compound. In general, black cumin can reduce adverse effects significantly through anti-inflammatory mechanisms, decrease levels of amyloid protein which is one of the causes of Alzheimer's dementia, as well as a neuroprotector.

Keywords: *Dementia, Black Cumin, Thymoquinone.*

Abstrak. Demensia merupakan sindrom penurunan fungsi intelektual yang cukup berat yang dapat mengganggu aktivitas keseharian seseorang. Hingga saat ini, obat yang mampu menyembuhkan demensia belum ditemukan, sedangkan terapi demensia yang ada umumnya menggunakan obat dengan mekanisme penghambat asetilkolinesterase yang dapat menyebabkan efek kolinergik yang tidak diinginkan. Maka perlu untuk menggali lebih mengenai sumber obat lain yang diharap memiliki aspek keamanan, khasiat, serta kualitas yang lebih baik. Salah satunya adalah jintan hitam (*Nigella sativa* Linn.). Berdasarkan jurnal penelitian serta informasi empiris yang ada, jintan hitam memiliki potensi sebagai strategi alternatif untuk pengobatan demensia. Maka dari itu, dilakukan studi literatur potensi tanaman jintan hitam dalam penanganan demensia. Terdapat 15 jurnal yang diteliti, terdiri atas 13 jurnal penelitian berdasarkan in vivo, serta 2 jurnal penelitian in vitro. Kesimpulan yang didapatkan adalah senyawa yang terkandung dalam jintan hitam memiliki potensi dalam penanganan demensia dengan timokuinon (TQ) sebagai senyawa aktif utamanya. Secara umum, jintan hitam dapat menurunkan efek merugikan secara signifikan melalui mekanisme antiinflamasi, penurunan kadar protein amiloid yang merupakan salah satu penyebab demensia alzheimer, serta sebagai neuroprotektor.

Kata Kunci: *Demensia, Jintan Hitam, Timokuinon.*

A. Pendahuluan

“Setiap 3 detik, 1 orang di dunia mengalami demensia,” itulah kalimat pertama yang tertulis pada salah satu artikel yang ada di situs web Alzheimer’s Disease International (ADI) (2). Demensia atau yang lebih sering dikenal dengan penyakit pikun, merupakan masalah kesehatan yang sekiranya sudah tidak asing lagi di kalangan masyarakat Indonesia dan dunia. Demensia merupakan sindrom penurunan fungsi intelektual yang cukup berat dibandingkan dengan kondisi sebelumnya. Kondisi ini dapat mengganggu aktivitas sosial serta pekerjaan sehari-hari. Perubahan perilaku seseorang akibat demensia juga turut ditemukan (29).

Demensia bukan merupakan penyakit yang spesifik, akan tetapi merupakan kumpulan gejala yang terjadi akibat suatu penyakit. Dua jenis demensia yang paling sering ditemukan adalah demensia alzheimer dan demensia vaskular (20). Demensia Alzheimer paling sering ditemukan pada orang tua berusia lebih dari 65 tahun, akan tetapi tidak menutup kemungkinan orang berusia sekitar 40 tahun dapat menjadi penderitanya juga (25).

Hingga saat ini, lebih dari 55 juta orang tercatat hidup dengan demensia. Diperkirakan terdapat hampir 10 juta kasus baru setiap tahunnya (38). Di Indonesia sendiri, diperkirakan ada sekitar 1,2 juta orang dengan demensia pada tahun 2016, yang akan meningkat menjadi 2 juta di tahun 2030 dan 4 juta orang di tahun 2050 (3). Meningkatnya jumlah penderita demensia terjadi seiring bertambahnya populasi serta usia harapan hidup dalam suatu populasi, sehingga kelompok orang yang berada pada usia dengan risiko demensia menjadi lebih besar (33).

Kepala WHO, Tedros Adhnom Ghebreyesus, menyebut bahwa obat yang mampu menyembuhkan demensia belum ditemukan. Perhatian pada demensia menjadi sangat penting karena selain merampas jutaan ingatan, kemandirian, dan martabat seseorang, demensia juga merampas orang-orang yang kita kenal dan cintai. Akan tetapi, kabar baiknya, sekitar 40% kasus dapat dicegah dan ditunda dengan gaya hidup sehat (39).

Merujuk kepada salah satu hadits, nomor 5687, yang diriwayatkan oleh Imam Al-Bukhari, dari Ibunda ‘Aisyah radhiyallahu ‘anha, bahwasanya Rasulullah shallallahu ‘alayhi wasallam bersabda, yang artinya: “‘Sungguh, dalam habbatussauda itu terdapat penyembuh segala penyakit, kecuali as-saam.’ Aku (‘Aisyah) bertanya, ‘Apakah as-saam itu?’ Beliau menjawab, ‘Kematian.’” (21). Tanaman yang disebutkan oleh Rasulullah merupakan habbatussauda atau dalam Bahasa Indonesia sering dikenal dengan jintan hitam dengan nama latin *Nigella sativa* Linn. Menurut Bahren (7), muslim harus meyakini dan beriman bahwa tanaman yang tersebut di dalam hadits adalah obat. Keyakinan tersebut semakin dikuatkan dengan adanya penelitian kedokteran bahwa jintan hitam dapat meningkatkan daya tahan tubuh. Jika daya tahan tubuh kuat dan tinggi, maka secara kedokteran, semua penyakit ada kemungkinan untuk sembuh.

Sampai saat ini, ditemukan banyak penelitian yang membuktikan khasiat dari jintan hitam ini. Beberapa di antaranya, yaitu potensi sebagai antikanker (26), antimikroba (14), sampai sebagai opsi dalam pencegahan serta pengobatan COVID-19 yang menjanjikan (24). Fatima Shad *et al.* (16) menyebutkan dalam jurnal penelitiannya bahwa timokuinon, sebagai senyawa utama dalam tanaman jintan hitam, memiliki jangkauan penanganan penyakit yang luas, termasuk di antaranya hipertensi, dislipidemia, diabetes mellitus tipe 2, artritis, asma, infeksi bakteri dan virus, serta kelainan neurologis dan dermatologis.

Sejak ribuan tahun yang lalu, jintan hitam memang telah dikenal luas oleh manusia. Jintan hitam digunakan secara luas oleh masyarakat India, Mesir, Pakistan, dan Timur Tengah untuk mengobati berbagai macam penyakit (36). Mengunyah jintan hitam juga dipilih sebagai opsi untuk menguatkan hafalan dan menajamkan ingatan (12). Sedangkan terapi demensia yang ada saat ini umumnya menggunakan obat dengan mekanisme penghambat asetilkolinesterase yang dapat menyebabkan efek kolinergik yang tidak diinginkan, yang berhubungan dengan dosis (30). Maka dari itu, perlu untuk menggali lebih mengenai sumber obat lain yang diharap memiliki aspek khasiat, keamanan, serta kualitas yang lebih baik. Salah satunya yang akan diteliti kali ini, yaitu jintan hitam.

Dapat disimpulkan bahwa demensia juga merupakan salah satu dari penyakit yang dimaksud di dalam hadits tersebut. Ditemukan sejumlah hasil penelitian yang menyatakan

khasiat tanaman jintan hitam dalam mencegah penyakit demensia dan mengatasi masalah kesehatan yang berhubungan dengan daya ingat. Di antaranya, adalah hasil penelitian yang disajikan oleh Alzobaidi *et al.* (4), Cascella *et al.* (10), serta Sahak *et al.* (34).

Pada penelitian Alzobaidi *et al.* (4), dinyatakan bahwa jintan hitam merupakan salah satu tanaman herbal yang memiliki potensi sebagai strategi alternatif untuk pengobatan demensia. Dikonfirmasi bahwa senyawa flavonoid yang terkandung di dalam jintan hitam mampu memodulasi perubahan yang spesifik dalam ekspresi protein hipokampus yang terlibat dalam proses pembelajaran dan memori. Pada laporan yang ditulis Cascella *et al.* (10), ditemukan bahwa timokuinon dalam jintan hitam memiliki efek neuroprotektif yang signifikan dalam mencegah dan memperlambat perjalanan penyakit demensia alzheimer. Kemudian menurut Sahak *et al.* (34), jintan hitam terdiri atas berbagai macam senyawa monoterpen yang memiliki gugus fenol yang merupakan dasar dari aktivitas antioksidannya, menurunkan tingkat stres oksidatif pada sel saraf, sehingga dapat mencegah proses neurodegeneratif.

Dengan demikian, maka pada penelitian kali ini akan dilakukan studi literatur untuk mengkaji potensi senyawa yang terkandung di dalam jintan hitam sebagai tanaman obat dalam penanganan demensia. Rumusan masalah dari penelitian ini adalah sebagai berikut:

1. Bagaimana potensi tanaman jintan hitam (*Nigella sativa* Linn.) dalam penanganan demensia?
2. Senyawa terkandung jintan hitam (*Nigella sativa* Linn.) apa saja yang dapat memberikan efek antidemensia?
3. Bagaimana mekanisme dan target kerja senyawa antidemensia dalam jintan hitam (*Nigella sativa* Linn.)?

B. Metodologi Penelitian

Peneliti menggunakan metode *Systematic Literature Review* (SLR) yang meliputi tahapan pencarian artikel, pemilihan artikel, penilaian kualitas artikel, ekstraksi data dari artikel, serta analisis data untuk menjawab rumusan masalah penelitian.

Pada tahap pencarian artikel, dilakukan identifikasi artikel yang diterbitkan dalam 10 tahun terakhir. Pencarian artikel dilakukan dengan menggunakan mesin pencari ilmiah, yaitu PubMed dan Science Direct. Kata kunci yang dimasukkan adalah *alzheimer*, *amyloid*, *black cumin*, *dementia*, *memory*, *Nigella sativa*, dan *thymoquinone*. Kata kunci tersebut digunakan dalam kata kombinasi. Adapun artikel yang akan dipilih hanya yang berbahasa Inggris.

Pada tahap pemilihan artikel, dilakukan berdasarkan kriteria mencakup: 1) jurnal merupakan artikel penelitian ilmiah, 2) jurnal merupakan hasil penelitian jintan hitam yang terkait dengan peningkatan memori, dan 3) penelitian ditujukan untuk perbaikan memori, terutama penanganan demensia.

Jurnal dengan judul yang memenuhi kriteria tersebut akan dipilih. Jika jurnal dapat diakses sepenuhnya, selanjutnya dilakukan pemeriksaan kesesuaian jurnal dengan kriteria ketercakupan pada bagian abstrak dan isi lengkap jurnal. Pemilihan jurnal juga dilakukan dengan melihat kualitas jurnal, yaitu didasarkan pada aspek-aspek seperti kejelasan, cara pengumpulan data dan hasil yang diperoleh, serta koherensinya. Kemudian pada tahap ekstraksi, data diambil dari jurnal yang terpilih, lalu data tersebut dianalisis untuk menjawab tujuan penelitian yang telah ditentukan. Setelah menyortir sejumlah 515 artikel, terdapat 15 artikel yang dipilih untuk kemudian ditinjau.

C. Hasil Penelitian dan Pembahasan

Pengujian *in vivo* secara umum dilakukan terhadap hewan tikus Wistar dengan ketentuan kriteria yang berbeda-beda. Penilaian terhadap subjek uji dilakukan melalui pengamatan perilaku, dan/atau kandungan biokimia pada jaringan hipokampusnya. Di sisi lain, pengujian *in vitro* dilakukan terhadap kultur sel neuron kolinergik turunan sel induk pluripoten manusia

(hiPSC) serta sel mikroglia BV-2 yang diaktifkan oleh lipopolisakarida (LPS) dan interferon gamma (IFN- γ). Penilaian *in vitro* dilakukan terhadap ekspresi antioksidan serta ekspresi gen.

Senyawa yang terkandung dalam jintan hitam dilaporkan memiliki berbagai macam efek terapi yang dapat membantu dalam penanganan demensia dengan tikomuinon (TQ) sebagai senyawa aktif utamanya. Senyawa dalam jintan hitam dapat memperbaiki fungsi kognitif melalui modifikasi pada plak amiloid, kondisi stres oksidatif, reaksi inflamasi, serta neuroprotektif, yang kesemuanya memiliki efek yang saling berhubungan dalam perubahan penyakit demensia. Selain itu, pengamatan pada perilaku hewan yang diberikan sampel uji juga menunjukkan adanya perbaikan fungsi kognitif.

Mekanisme Kerja yang Mempengaruhi Protein Amiloid

Penumpukan plak protein amiloid beta ($A\beta$) merupakan salah satu penanda penyakit Demensia Alzheimer (DA). $A\beta$ adalah komponen DA yang paling banyak dipelajari dalam patogenesis. Jumlah $A\beta$ yang berlebihan di otak (terutama $A\beta$ 1-42) berperan dalam patologi AD, termasuk plak amiloid, kusutnya benang neurofibrillar, kehilangan sinaps, dan akhirnya kematian sel saraf (28). Berdasarkan jurnal yang ditinjau, pemberian sampel uji berupa larutan TQ serta senyawa aktif TQ dapat menurunkan kadar protein $A\beta$ 1-42, menghindarkan dari kerusakan akibat $A\beta$ 1-42, melindungi sel, serta mengembalikan viabilitas sel (1, 31).

Mekanisme Kerja yang Mempengaruhi Stress Oksidatif dan Inflamasi

Stres oksidatif didefinisikan sebagai ketidakseimbangan antara oksidan dan antioksidan, yang menyebabkan gangguan sinyal redoks dan kontrol dan/atau kerusakan molekuler (5). Stres oksidatif dapat dikatakan sebagai jembatan yang menghubungkan berbagai hipotesis dan mekanisme penyakit DA. Kondisi ini menyebabkan kerusakan saraf yang terjadi di berbagai pathway dan bahkan dapat dianggap sebagai faktor sentral penting dalam patogenesis DA (32). Maka dari itu, kehadiran oksidan serta antioksidan sangat berpengaruh pada perkembangan penyakit DA.

Stres oksidatif melibatkan spesies oksigen reaktif (ROS), dengan spesi yang paling umum adalah superoksida, hidrogen peroksida, dan radikal hidroksil (32). Firdaus et al. (17) menemukan bahwa aktivitas ROS dapat meningkatkan dampak kerusakan pada asam dioksiribosa (DNA). Produksi ROS berlebih juga berhubungan dengan kematian sel saraf yang disebabkan protein $A\beta$ pada jaringan otak. Penurunan kadar ROS diamati pada pemberian larutan TQ dan minyak jintan hitam (1).

Penelitian juga dilakukan terhadap antioksidan, yang pertama adalah aktivitas superoksida dismutase (SOD) dan katalase (CAT). Pemberian sediaan ekstrak etanol jintan hitam dan senyawa aktif TQ dapat meningkatkan kadar SOD pada hipokampus. Peningkatan signifikan pada kadar lipid peroksidase (LPO) berhubungan dengan mekanisme pertahanan antioksidan yang lemah atau inaktivasi enzim antioksidan seperti SOD (17). Maka dari itu, mengaktifkan enzim SOD memiliki efek yang menguntungkan. Sedangkan CAT merupakan enzim yang bekerja sebagai katalis untuk konversi hidrogen peroksida menjadi oksigen dan air. Hal ini akan menghilangkan efek H_2O_2 yang ada secara intraseluler (37).

Pemberian sampel yang berasal dari jintan hitam juga menunjukkan aktivitas penurunan malondialdehid (MDA) serta peningkatan glutathion (GSH) yang merupakan penanda stres oksidatif. Efek tersebut menyerupai mekanisme kerja donepezil sebagai obat antidemensia. MDA merupakan produk akhir dari peroksidasi lipid, yang berbanding lurus dengan tingkat radikal bebas. Di sisi lain, GSH merupakan senyawa tripeptida esensial yang berperan sebagai antioksidan. GSH bereaksi dengan radikal bebas dan dapat melindungi sel dari oksigen singlet (oksigen dengan kandungan energi yang tinggi), radikal hidroksil dan kerusakan radikal superoksida (15).

Pada penelitian yang dilakukan oleh Beheshti et al. (8) dan Baghchehi et al. (6), ditemukan adanya peningkatan kadar tiol pada subjek tikus yang diberikan sediaan ekstrak hidroalkohol jintan hitam dan senyawa aktif TQ. Tiol merupakan salah satu antioksidan yang memegang peran penting. Ia memiliki kemampuan yang kuat dalam menurunkan aktivitas senyawa radikal (27). Selain itu, Baghchehi et al., (6) juga menemukan adanya peningkatan

serum T4, salah satu jenis hormon tiroid, yang menunjukkan kerja antioksidan yang berfungsi.

Pengamatan pada aktivitas inflamasi juga dilakukan terhadap kadar faktor alfa pada tumor otak nekrosis (TNF- α), seperti yang dilakukan oleh El-Marasy et al. (15) dan Firdaus et al., (17). Pemberian sediaan minyak jintan hitam terbukti dapat menurunkan kadar TNF- α secara signifikan (15) sedangkan pemberian senyawa aktif TQ juga turut menghambat peningkatan kadar TNF- α namun tidak secara signifikan (17). Selain merupakan sitokin proinflamasi, TNF- α merupakan faktor penting dalam penurunan fungsi sel saraf yang terlihat pada Demensia Alzheimer (DA) yang dapat berkontribusi pada penurunan fungsi kognitif dan percepatan perkembangan penyakit DA (15,17).

Firdaus et al. (17) juga mendapati adanya penurunan kadar IFN- γ terhadap pemberian TQ. Seperti halnya TNF- α , IFN- γ juga merupakan sitokin proinflamasi. Meningkatnya kadar IFN- γ secara signifikan pada jaringan hipokampus merupakan tanda terjadi inflamasi yang berlebih.

Cobourne-Duval et al., (11), yang melakukan penelitian in vitro, melakukan pengamatan pada ekspresi antioksidan serta ekspresi gen target pensinyalan NF κ B. Ekspresi antioksidan seperti Glutaredoxin-3, biliverdin reduktase A, 3-merkaptopiruvat sulfotransferase, dan lon protease mitokondria meningkat secara signifikan. Keempat senyawa ini merupakan protein yang berfungsi sebagai neuroproteksi. Di sisi lain, ekspresi protein sitokin inflamasi dan gen target pensinyalan NF κ B, yang memiliki peran penting dalam neuroinflamasi, mengalami penurunan (11). Butt et al., (9) turut melakukan pengamatan pada ekspresi gen antioksidan, yaitu terjadinya peningkatan SOD1, dan peroxiredoxin (Prdx6). Keduanya merupakan senyawa antioksidan yang penting.

Mekanisme Kerja yang Berhubungan dengan Sel

Pada penelitian yang dilakukan oleh Ibrahim Abdel Fattah et al. (22), diamati adanya penurunan jumlah massa asidofilik, neuron yang cacat dan sel glial, sedangkan sel piramidal, yang juga diamati oleh Poorgholam et al. (31), menjadi lebih jelas. Massa asidofilik dapat mewakili sel neuron yang mengalami apoptosis kemudian menyatu dan membentuk massa. Sel glial meningkat ketika terjadi inflamasi dan sebagai upaya untuk membersihkan neuron yang berdegenerasi. Sedangkan sel piramidal merupakan neuron utama yang memperantarai banyak fungsi kognitif dan menjadi substrat utama untuk perubahan neurodegeneratif pada penyakit DA (22).

Selain itu, Ibrahim Abdel Fattah et al. (22) juga menemukan hasil bahwa adanya aktivasi *Mesenchymal Stem Cell* (MSC) pada pemberian kombinasi *Positive Allosteric Modulators* (PAM) dengan TQ. MSC diketahui dapat menghambat neurodegenerasi sel. MSC memiliki kemampuan untuk bermigrasi ke jaringan yang terluka, lalu berdiferensiasi menjadi komponen lokal dari jaringan tersebut, serta kemampuan untuk mengeluarkan kemokin, sitokin, dan faktor pertumbuhan yang membantu regenerasi jaringan (18).

Pada penelitian in vitro yang dilakukan oleh Fouad et al. (19), didapati bahwa TQ dapat menurunkan ekspresi Cyto-c, kadar Casp-3, dan lactate dehydrogenase (LDH) yang ketiganya merupakan penanda kematian sel (19). Sedangkan pada penelitian Butt et al. (9) dilakukan pengamatan pada *Amyloid Precursor Protein* (APP) berupa APP695 dan APP770. APP695 mengalami peningkatan dan APP770 mengalami penurunan. APP695 adalah APP yang mengandung *Kunitz-type serine Protease Inhibitors* (KPI), sedangkan APP770 kekurangan KPI. Paparan Pb, sebagai induksi DA pada penelitian ini, menyebabkan perubahan signifikan dalam ekspresi APP dan mempengaruhi jumlah Anti *N-Methyl-D-Aspartate Receptor* (NMDAR) di jaringan otak (9). NMDAR memainkan peran penting dalam perkembangan dan fungsi otak, termasuk pada patogenesis berbagai gangguan neurologis (40). Peningkatan APP695 serta penurunan APP770 merupakan efek dari pemberian TQ untuk mengembalikan keadaan APP sebagaimana semestinya (9).

Pengamatan pada Perilaku Hewan

Pada pengamatan perilaku menggunakan labirin, terdapat penurunan rata-rata error serta durasi waktu yang diperlukan untuk menyelesaikan labirin pada tikus yang diberikan sediaan

minyak, senyawa aktif TQ, serta ekstrak etanol biji jintan hitam. Hal ini menunjukkan adanya peningkatan kemampuan belajar serta memori. Di antaranya adalah memori spasial dan nonspasial.

Memori spasial adalah kemampuan otak bekerja dalam mengenali, mengkodifikasi, menyimpan, dan memulihkan informasi tentang suatu objek atau rute. Memori spasial selalu dikaitkan dengan perilaku eksplorasi dan rasa ingin tahu. Perilaku semacam ini dapat mewakili kebutuhan untuk memperoleh informasi ketika subjek menghadapi lingkungan baru (35). Di sisi lain, memori nonspasial adalah informasi yang akan masuk ke dalam ingatan tanpa diminta, seperti kata-kata atau gambar yang disajikan secara visual atau lisan (13).

D. Kesimpulan

Berdasarkan pembahasan dalam penelitian ini, didapatkan kesimpulan bahwa pemberian sediaan yang berasal dari jintan hitam terbukti dapat memberikan dampak positif dalam penanganan penyakit demensia. Timokuinon (TQ) adalah senyawa aktif utama yang terkandung di dalam tanaman jintan hitam. Secara umum, TQ bekerja dengan menurunkan efek samping secara signifikan, sehingga memperbaiki fungsi kognitif.

Berdasarkan jurnal yang telah ditinjau, sediaan jintan hitam dapat memiliki berbagai macam mekanisme kerja dalam penanganan demensia. Terdapat mekanisme aksi yang mempengaruhi amiloid, stres oksidatif, reaksi inflamasi, sel pada jaringan otak, serta perbaikan fungsi kognitif pada pengamatan perilaku hewan.

Pemberian sampel uji yang berasal dari jintan hitam dapat menurunkan kadar protein A β 1–42. Pada mekanisme yang berhubungan dengan stres oksidatif dan inflamasi, terjadi penurunan kadar ROS, MDA, TNF- α , IFN- γ , ekspresi gen target pensinyalan NF κ B, serta peningkatan aktivitas SOD, CAT, GSH, tiol, serum T4, ekspresi gen antioksidan, dan peroxiredoxin. Pada mekanisme yang berhubungan dengan sel, terjadi penurunan massa asidofilik, neuron yang cacat dan sel glial, ekspresi Cyto-c, kadar Casp-3, LDH, dan APP770, kemudian terjadi peningkatan sel piramidal, APP695, serta aktivasi MSC ketika dikombinasi dengan PNU-120596. Sedangkan pada pengamatan perilaku, pemberian sediaan jintan hitam dapat menurunkan rata-rata error serta mempersingkat durasi waktu yang diperlukan tikus untuk menyelesaikan labirin.

Acknowledge

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Ibu Apt. Bertha Rusdi, Ph.D. selaku dosen pembimbing utama, Ibu Apt. Anggi Arumsari, M.Si. selaku pembimbing serta, kemudian kepada seluruh pihak yang telah memberikan saran, mendukung, serta mendoakan dalam proses penulisan ini.

Daftar Pustaka

- [1] Alhibshi, A.H., Odawara, A., Suzuki, I. (2019). Neuroprotective Efficacy of Thymoquinone Against Amyloid Beta-Induced Neurotoxicity in Human Induced Pluripotent Stem Cell-Derived Cholinergic Neurons. *Biochem. Biophys Rep.*, Volume 17, 122-126, 2405-5808. <https://doi.org/10.1016/j.bbrep.2018.12.005>.
- [2] Alzheimer's Disease International (ADI). (2017). Dementia Statistics. (<https://www.alzint.org/about/dementia-facts-figures/dementia-statistics/>).
- [3] Alzheimier Indonesia (ALZI). (2019). Statistik tentang Demensia. (<https://alzi.or.id/statistik-tentang-demensia/>).
- [4] Alzobaidi, N., Quasimi, H., Emad, N.A., Alhalmi, A., dan Naqvi, M. (2021). Bioactive Compounds and Traditional Herbal Medicine: Promising Approaches for the Treatment of Dementia. *Degener. Neurol. Neuromuscul. Dis.*, Volume 11, 1–14. <https://doi.org/10.2147/dnnd.s299589>.
- [5] Aouache, R., Biquard, L., Vaiman, D., dan Miralles, F. (2018). Oxidative Stress in Preeclampsia and Placental Diseases. *Int. J. Mol. Sci.*, 19(5): 1496.

- 10.3390/ijms19051496.
- [6] Baghcheghi, Y., Hosseini, M., Beheshti, F., Salmani, H., dan Anaeigoudari, A. (2018). Thymoquinone Reverses Learning and Memory Impairments and Brain Tissue Oxidative Damage in Hypothyroid Juvenile Rats. *Arq. Neuro-Psiquiatr.*, 76(1), 32-40. <https://doi.org/10.1590/0004-282X20170182>
 - [7] Bahren, R. (2015). “Salah Paham tentang Thibbun Nabawi”, *Kesehatan Muslim*, Edisi 2 Tahun I, Pustaka Muslim.
 - [8] Beheshti, F., Hosseini, M., Vafaei, F., Shafei, M.N., dan Soukhtanloo, M. (2016). Feeding of *Nigella sativa* during Neonatal and Juvenile Growth Improves Learning and Memory of Rats. *J. Tradit. Complement. Med.*, 6(2), 146-152, 2225-4110. <https://doi.org/10.1016/j.jtcme.2014.11.039>.
 - [9] Butt, U.J., Shah, S.A.A, Ahmed, T., dan Zahid, S. (2018). Protective Effects of *Nigella sativa* L. Seed Extract on Lead Induced Neurotoxicity During Development and Early Life in Mouse Models. *Toxicol. Res.*, 7(1), 32-40, 2045-452X. <https://doi.org/10.1039/C7TX00201G>.
 - [10] Cascella, M., Bimonte, S., Barbieri, A., del Vecchio, V., Muzio, M.R., Vitale, A., Benincasa, G., Ferriello, A.B., Azzariti, A., Arra, C., dan Cuomo, A. (2018). Dissecting the Potential Roles of *Nigella sativa* and its Constituent Thymoquinone on the Prevention and on the Progression of Alzheimer's Disease. *Front. Aging Neurosci.*, Volume 10, Issue FEB, Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2018.00016>.
 - [11] Cobourne-Duval, M., Taka, E., Mendonca, P, dan Soliman, K. (2018). Thymoquinone Increases the Expression of Neuroprotective Proteins While Decreasing the Expression of Pro-Inflammatory Cytokines and the Gene Expression Nfkb Pathway Signaling Targets in LPS/Ifn γ -Activated BV-2 Microglia Cells. *J. Neuroimmunol.*, 320, 87-97, 01655728. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2018.04.018>.
 - [12] Djamil, A.H.M. (2015). *Agar Menuntut Ilmu Jadi Mudah*, PT Elex Media Komputindo, Jakarta.
 - [13] Eichenbaum, H. (2016). What Versus Where: Non-spatial Aspects of Memory Representation by the Hippocampus. *CTBN*, 37, https://doi.org/10.1007/7854_2016_450.
 - [14] Ekramian, S., Abbaspour, H., Roudi, B., Amjad, L., dan Nafchi, A.M. (2021). Influence of *Nigella sativa* L. Extract on Physico-Mechanical and Antimicrobial Properties of Sago Starch Film. *J. Polym. Environ.*, 29(1), 201–208. <https://doi.org/10.1007/s10924-020-01864-y>.
 - [15] El-Marasy, S.A., El-Shenawy, S.M., El-Khatib A.S., El-Shabrawy, A.O., dan Kenawy, S.A. (2012). Effect of *Nigella sativa* and Wheat Germ Oils on Scopolamine-Induced Memory Impairment in Rats, *Bull. Fac. Pharm.*, 50(2), 81-88, 1110-0931. <https://doi.org/10.1016/j.bfopcu.2012.05.001>.
 - [16] Fatima Shad, K., Soubra, W., dan Cordato, D.J. (2021). The Role of Thymoquinone, a Major Constituent of *Nigella Sativa*, in the Treatment of Inflammatory and Infectious Diseases. *Clin. Exp. Pharmacol.*, 48(11), 1445–1453. <https://doi.org/10.1111/1440-1681.13553>.
 - [17] Firdaus, F., Zafeer, M., Ahmad, M., dan Afzal, M. (2018). Anxiolytic and Anti-Inflammatory Role of Thymoquinone in Arsenic-Induced Hippocampal Toxicity in Wistar Rats. *Heliyon*, 4(6), e00650, 2458440. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2018.e00650>.

- [18] Fu, Liu, Halim, Ju, Luo, dan Song. (2019). Mesenchymal Stem Cell Migration and Tissue Repair, *Cells*, 8(8), 784, 2073-4409. <https://doi.org/10.3390/cells8080784>.
- [19] Fouad, I.A., Sharaf, N.M, Abdelghhan, R.M., dan El-Sayed, N.S.E. (2018). Neuromodulatory Effect of Thymoquinone in Attenuating Glutamate-Mediated Neurotoxicity Targeting the Amyloidogenic and Apoptotic Pathways, *Front. Neurol.*, 9, 1664-2295. <https://doi.org/10.3389/fneur.2018.00236>.
- [20] Gauthier, S., Rosa-Neto, P., Morais, J.A., dan Webster, C. (2021). *World Alzheimer Report 2021: Journey Throught the Diagnosis of Dementia*.
- [21] Hakim, M.S. dan Ismail, S.A. (2020). *Thibbun Nabawi: Tinjauan Syariat dan Medis*, Gema Insani, Jakarta.
- [22] Ibrahim Abdel Fattah, L., Zickri, M., Aal, L., Heikal, O, dan Osama, E. (2016). The Effect of Thymoquinone, $\alpha 7$ Receptor Agonist and $\alpha 7$ Receptor Allosteric Modulator on the Cerebral Cortex in Experimentally Induced Alzheimer's Disease in Relation to MSCs Activation. *Int. J. Stem. Cells.*, 9(2), 230-238, 2005-3606. <https://doi.org/10.15283/ijsc16021>.
- [23] Imam, A., Lawal, A., Oyewole, L.A., Ajibola, M.I., Williams, V., Chengetanai, S., Shittu, T.S.T., Ajao, M.S. (2018). *Nigella sativa* Conserved Hippocampal Oxidative and Neurogenic Activities to Salvage Neuro-Cognitive Integrities in Chlorpyrifos *Insult. Sci. Afr.*, 1, e00008, 2468-2276. <https://doi.org/10.1016/j.sciaf.2018.e00008>.
- [24] Islam, M.N., Hossain, K.S., Sarker, P.P., Ferdous, J., Hannan, M.A., Rahman, M.M., Chu, D.T., dan Uddin, M.J. (2021). Revisiting Pharmacological Potentials of *Nigella sativa* Seed: A Promising Option for COVID-19 Prevention and Cure. *Int. J. Phytother. Res.*, Vol. 35, Issue 3, pp. 1329–1344. <https://doi.org/10.1002/ptr.6895>.
- [25] Kementrian Kesehatan Republik Indonesia. (2016). Menkes: Lansia yang Sehat, Lansia yang Jauh dari Demensia. (<https://www.kemkes.go.id/article/view/16031000003/menkes-lansia-yang-sehat-lansia-yang-jauh-dari-demensia.html>).
- [26] Khan, M.A., Chen, H.C., Tania, M., dan Zhang, D.Z. (2011). Anticancer Activities of *Nigella sativa* (Black Cumin). *Afr. J. Tradit. Complement. Altern. Med.*, 8(5 SUPPL.), 226–232. <https://doi.org/10.4314/ajtcam.v8i5S.10>.
- [27] Kükürt, A., Gelen, V., Faruk Başer, O., Ahmet Deveci, H., dan Karapehlivan, M. (2021). Thiols: Role in Oxidative Stress-Related Disorders, *Accenting Lipid Peroxidation*. <https://doi.org/10.5772/intechopen.96682>.
- [28] Kocahan, S. dan Doğan, Z. (2017). Mechanisms of Alzheimer's Disease Pathogenesis and Prevention: The Brain, Neural Pathology, N-methyl-D-aspartate Receptors, Tau Protein and Other Risk Factors. Review. *Clin. Psychopharmacol. Neurosci.*, 15(1): 1-8. pISSN 1738-1088 / eISSN 2093-4327. <https://doi.org/10.9758/cpn.2017.15.1>.
- [29] Persatuan Dokter Saraf Indonesia. (2015). *Panduan Praktik Klinik: Diagnosis dan Penatalaksanaan Demesia*.
- [30] Pusat Informasi Obat Nasional. (2015). 4.11. Demensia. (<http://pionas.pom.go.id/ioni/bab-4-sistem-saraf-pusat/411-demensia>).
- [31] Poorgholam, P., Yaghmaei, P., dan Hajebrahimi, Z. (2018). Thymoquinone Recovers Learning Function in a Rat Model of Alzheimer's Disease. *Avicenna J. Phytomed.*, 8(3): 188-197.

- [32] Renren, B., Jianan, G., Xiang-Yang, Y., Yuanyuan, X., dan Tian, X. (2022). Oxidative stress: The Core Pathogenesis and Mechanism of Alzheimer's Disease. *Ageing Res. Rev.*, Volume 77. 101619, ISSN 1568-1637, <https://doi.org/10.1016/j.arr.2022.101619>.
- [33] Rura, N. (2020). Dementia Incidence Declined Every Decade for Past Thirty Years | News | Harvard T.H. Chan School of Public Health. (<https://www.hsph.harvard.edu/news/press-releases/dementia-incidence-declined-every-decade-for-past-thirty-years/>).
- [34] Sahak, M.K.A., Kabir, N., Abbas, G., Draman, S., Hashim, N.H., dan Hasan Adli, D.S. (2016). The Role of Nigella Sativa and its Active Constituents in Learning and Memory. *J. Evid. Based. Complementary. Altern. Med.*, <https://doi.org/10.1155/2016/6075679>.
- [35] Sahak, M.K.A., Mohamed, A.M., Hashim, N.H., dan Adli, D.S.H. (2013). Nigella sativa Oil Enhances the Spatial Working Memory Performance of Rats on a Radial Arm Maze, *J. Evid. Based. Complementary. Altern. Med.*, <http://dx.doi.org/10.1155/2013/180598>.
- [36] Sudewo, B. (2012). *Basmi Kanker dengan Herbal*. Visimedia, Jakarta.
- [37] Sunitha, J., Jeeva, J., Ananthalakshmi, R., Rajkumari, S., Ramesh, M., dan Krishnan, R. (2015). Enzymatic Antioxidants and its Role in Oral Diseases. *J. Pharm. Bioallied Sci.*, 7(6), 331, 0975-7406. <https://doi.org/10.4103/0975-7406.163438>.
- [38] World Health Organization. (2021a). Dementia. (<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dementia>).
- [39] World Health Organization. (2021b). World failing to address dementia challenge. (<https://www.who.int/news/item/02-09-2021-world-failing-to-address-dementia-challenge>).
- [40] Young, D. (2020). The NMDA Receptor Antibody Paradox: A Possible Approach to Developing Immunotherapies Targeting the NMDA Receptor. *Front. Neurol.*, 11, 1664-2295. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.00635>.
- [41] Satimah, Tika Siti, Mulqie, Lanny. (2021). *Studi Literatur Aktivitas Antibakteri dari Tanaman Famili Malvaceae*. Jurnal Riset Farmasi. 1(2). 106-113.