

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Fungsi Kognitif Visuospasial

Fungsi kognitif berkaitan dengan bagaimana seseorang memahami dunia dan bertindak di dalamnya. Fungsi kognitif adalah sekumpulan kemampuan mental atau proses yang merupakan bagian dari hampir setiap tindakan manusia saat sadar. Kemampuan kognitif merupakan keterampilan dasar otak untuk melaksanakan tugas dari yang paling sederhana sampai yang paling kompleks. Fungsi kognitif berkaitan dengan mekanisme bagaimana kita belajar, mengingat, memecahkan masalah, dan memperhatikan. Misalnya, menjawab telepon melibatkan persepsi (mendengar nada dering), pengambilan keputusan (menjawab atau tidak), keterampilan motorik (mengangkat penerima), kemampuan bahasa (berbicara dan memahami bahasa), keterampilan sosial (menafsirkan nada suara dan berinteraksi dengan baik dengan manusia lain).²⁵

Kemampuan visuospasial mengacu kapasitas seseorang untuk mengidentifikasi hubungan visual dan spasial antara objek-objek. Kemampuan visuospasial diukur dalam hal kemampuan untuk membayangkan benda-benda, untuk membuat bentuk global dengan mencari komponen kecil, atau untuk memahami perbedaan dan persamaan antara objek.²⁵

Fungsi kognitif visuospasial terdiri dari beberapa fungsi yang didominasi oleh hemisfer kanan otak termasuk lobus parietal, prefrontal cortex lateral, lobus temporal

medial, korteks temporal inferior, korteks oksipital, ganglia basalis, dan traktus substansia alba. Domain fungsi kognitif meliputi keterampilan yang beragam seperti orientasi perhatian dan navigasi belajar.²⁶

Contoh konstruksi visuospasial termasuk menggambar, mengancingkan baju, membangun model, membuat tempat tidur, dan menyusun furnitur yang belum dirakit. Konstruksi visuospasial adalah kemampuan kognitif utama. Terdapat perbedaan individual yang sangat besar antara orang dalam melakukan tugas-tugas konstruktif visuospasial. Beberapa individu menggambar dengan sangat baik; orang lain tidak bisa menggambar sama sekali. Beberapa orang dapat menyalin pola yang kompleks secara akurat dan cepat; orang lain dapat menyalin akurat namun perlahan-lahan; yang lain dapat menyalin hanya pola sederhana atau tidak sama sekali.²⁷

Tabel 2. Kemampuan Kognitif dan Fungsi Otak.²⁵

KEMAMPUAN KOGNITIF	KEMAMPUAN YANG TERLIBAT
Persepsi	Mengenali dan menginterpretasi rangsang sensoris (bau, sentuhan, suara dan lain-lain).
Perhatian	Kemampuan mempertahankan konsentrasi pada objek, tindakan dan pemikiran tertentu dan kemampuan mengatur kebutuhan tertentu dalam lingkungan.
Memori	Jangka Pendek/ Ingatan kerja (memori terbatas) dan memori jangka panjang (memori tak terbatas).
Kemampuan motorik	Kemampuan mengatur otot dan tubuh serta kemampuan

	memanipulasi objek.
Bahasa	Kemampuan menerjemahkan suara menjadi kata-kata dan luaran verbal umum
Visual dan spasial	Kemampuan memproses rangsang visual, memahami ruang dan objek serta memvisualisasikan gambar dan skenario
Fungsi eksekutif	<p>Kemampuan yang memungkinkan perilaku yang berorientasi pada tujuan, seperti kemampuan untuk merencanakan, dan melaksanakan tujuan. Terdiri dari:</p> <p>Fleksibilitas: kemampuan untuk cepat beralih ke modus mental yang sesuai.</p> <p>Teori pikiran: kemampuan memahami batin orang lain, rencana mereka, suka dan tidak suka.</p> <p>Antisipasi: prediksi berdasarkan pengenalan pola.</p> <p>Pemecahan masalah: mendefinisikan masalah dalam cara yang tepat untuk kemudian menghasilkan dan memilih solusi yang benar.</p> <p>Pengambilan keputusan: kemampuan untuk membuat keputusan berdasarkan pemecahan masalah, informasi yang tidak lengkap dan pada emosi.</p> <p>Memori kerja: kapasitas untuk menahan dan memanipulasi informasi “<i>on-line</i>” secara real time.</p> <p>Emotional self-regulation: kemampuan untuk mengidentifikasi dan mengelola emosi diri sendiri untuk kinerja yang baik.</p> <p>Sequencing: kemampuan untuk memecah tindakan yang kompleks menjadi unit-unit kelola dan memprioritaskan dalam urutan yang benar.</p>

Penghambatan: kemampuan untuk menahan gangguan dan dorongan internal.

2.2 Heat Stress

Heat stress merupakan kondisi di mana tubuh terpapar panas berlebihan.²⁸

Heat stress adalah gejala akibat tubuh tidak mampu menyesuaikan panas dengan keadaan lingkungan sekitar. Penyakit terkait panas dikategorikan berdasarkan tanda-tanda klinis dan suhu tubuh pasien. Penyakit ini dapat terjadi dari ringan sampai berat tergantung lama paparan panas dan faktor predisposisi. *Heat stress* adalah bentuk paling ringan dari penyakit yang berhubungan dengan panas, dan *heat stroke* adalah bentuk yang paling berat.²⁹

Kram panas (*heat cramps*) terjadi akibat penurunan air dan natrium. Biasanya berlangsung singkat akan tetapi dapat menyebabkan rasa sakit yang menyiksa pada otot rangka tungkai dan tubuh. Kram dapat terjadi berulang tetapi biasanya terbatas pada otot rangka yang terlibat dalam aktivitas tinggi. Kejang otot rangka di ekstremitas jarang terjadi, tetapi dapat terjadi secara menyakitkan dan memperlihatkan gejala berat pada orang yang kurang latihan fisik. Namun, kram panas juga dapat terjadi pada atlet yang mengalami penurunan garam. Penyebab kram panas tidak sepenuhnya dipahami, tetapi kram diduga terjadi sebagai respon peningkatan pelepasan kalsium intraseluler yang merangsang filamen actin-myosin dan kontraksi otot. Manajemen saat ini termasuk istirahat dan penggantian elektrolit dengan cairan atau makanan asin. Tablet garam harus dihindari karena dapat menyebabkan iritasi gastrointestinal dan dapat merangsang kehilangan kalium berlebih di tubulus distal ginjal.³⁰

Hipertermia terbukti menginduksi produksi radikal bebas. Peningkatan signifikan pembentukan ROS telah diamati setelah hipertermia dalam model selular.³¹ Selain itu, stres oksidatif dinilai dari penurunan glutathione, telah terbukti meningkat secara signifikan akibat hipertermia di hati tikus.³² *Heat stress* juga diketahui dapat memicu produksi superoksida pada otot rangka tikus.³³ Salo et al. dalam penelitiannya menunjukkan bahwa pembentukan O_2^- pada tikus oleh mitokondria meningkat pada suhu 37-45°C.³⁴

2.3 Hubungan *Heat Stress* dengan Fungsi Kognitif Visuospasial

Penelitian-penelitian menunjukkan bahwa *heat stress* memiliki dampak besar pada struktur dan fungsi otak, yang mengarah ke modifikasi sirkuit saraf, hilangnya neuron, cacat neurologis, kejang, *heat stroke* dan disfungsi otak dini yang disebabkan oleh kerusakan jaringan.¹⁵⁻¹⁷ *heat stress* dapat menyebabkan aktivasi sel glial dan induksi reaksi inflamasi di *hippocampus*, yang dapat bertindak sebagai faktor penyebab kehilangan memori, kematian neuron, dan gangguan neurogenesis.¹⁸

Suhu tinggi oleh sebab apapun, infeksi atau non-infeksi, mempengaruhi banyak sistem organ tubuh, kadang-kadang bersifat ireversibel, dan dapat menyebabkan kematian. Terdapat bukti yang muncul bahwa sistem saraf pusat sangat rentan terhadap hipertermia, terutama jika berlangsung lama atau berlebihan.³⁵ Pada penelitian sebelumnya digunakan suhu 43°C dan telah terbukti merupakan suhu ideal untuk menginduksi hipertermia dan *heat stress* pada tikus.¹⁸

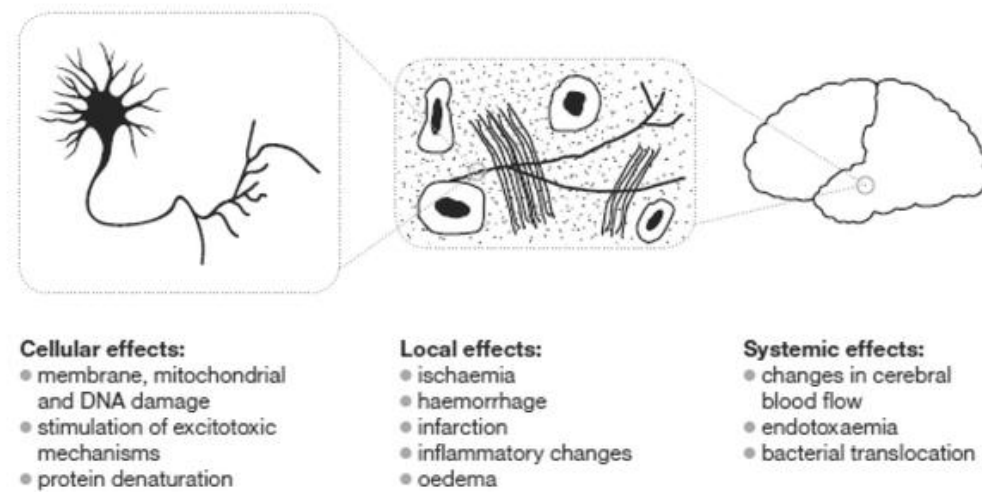
Penyebab hipertermia non-infektif termasuk *heat stress* dan hipertermia akibat obat. *Heat stroke* adalah bentuk yang paling parah dari *heat stress*. *Heat stroke* klasik (CHS) terjadi setelah terpapar kondisi lingkungan yang ekstrim. *Heat stroke* Exertional (EHS) dapat terjadi setelah aktivitas fisik yang berat, dan dapat dilihat pada atlet, militer, dan lain-lain. Pendinginan langsung adalah pengobatan utama, dengan penundaan dalam penurunan suhu terkait dengan peningkatan mortalitas.³⁶

Hipertermia, meskipun terjadi ringan dan hanya terjadi untuk waktu yang singkat, dapat menyebabkan penurunan kognitif. Dalam beberapa kasus dapat terjadi secara permanen. Hipertermia telah terbukti mempengaruhi perhatian, memori, dan pengolahan informasi akut.³⁷ Beberapa proses kognitif mungkin akan terpengaruh

oleh hipertermia lebih dari yang lain. Pengolahan memori jangka pendek, misalnya, mungkin lebih terpengaruh daripada proses perhatian.³⁸

Gangguan kognitif dapat terjadi setelah terpapar suhu yang minimal dan setelah waktu yang singkat. Studi hipertermia pada sukarelawan sehat yang diinduksi menunjukkan bahwa memori telah rusak pada suhu inti 38.8°C dibandingkan dengan normothermia.³⁹ Hipertermia dapat menyebabkan gangguan kognitif setelah 1 sampai 2 jam elevasi suhu.^{37,40} Perubahan kognitif mungkin tidak terjadi segera pada saat paparan hipertermia, melainkan setelah waktu yang singkat (60-120 menit) setelah penghentian paparan.⁴⁰

Neuroimaging fungsional mendukung pengaruh akut hipertermia. Secara umum, koneksi neuron meningkat di sekitar sistem limbik,⁴¹ konsisten dengan perubahan yang diamati dalam memori dan kemampuan belajar. *Cortex prefrontal dorsolateral* (yang terlibat dalam fungsi eksekutif-misalnya, memori, kognisi, dan penalaran), dan *sulkus intraparietal* (yang terlibat dalam pengolahan dan memori) juga menunjukkan peningkatan aktivitas pada hipertermia serebral akut.⁴² Sebaliknya, koneksi di bagian lain dari otak, termasuk temporal, frontal dan oksipital lobus, tampaknya berkurang pada hipertermia akut.⁴¹



Gambar 1. Mekanisme kerusakan saraf pada hipertermia.

2.4 Radikal Bebas

Radikal bebas merupakan molekul yang berisi elektron tidak berpasangan dalam orbital atom. Kehadiran sebuah elektron tidak berpasangan menyebabkan sifat umum tertentu yang dimiliki oleh kebanyakan radikal. Radikal bebas bersifat tidak stabil dan sangat reaktif. Radikal bebas dapat menyumbangkan elektron atau menerima elektron dari molekul lain, oleh karena itu berperan sebagai oksidan atau reduktan.⁴³

Radikal bebas dan ROS lainnya yang berasal dari proses normal metabolisme penting dalam tubuh manusia atau dari eksternal seperti paparan sinar X, ozon, merokok, polusi udara, dan bahan kimia industri.⁴⁴ Pembentukan radikal bebas terjadi terus menerus dalam sel sebagai konsekuensi dari reaksi enzimatik dan nonenzimatik. Reaksi enzimatik yang merupakan sumber radikal bebas, termasuk

rantai pernapasan, fagositosis, sintesis prostaglandin, dan sistem sitokrom P-450. Radikal bebas juga dapat terbentuk dalam reaksi nonenzimatik oksigen dengan senyawa organik maupun yang dipicu oleh reaksi pengion.⁴⁵

ROS dan RNS pada konsentrasi rendah atau sedang, diperlukan untuk proses pematangan struktur selular dan dapat bertindak sebagai senjata untuk sistem pertahanan tubuh. Fagosit (neutrofil, makrofag, monosit) melepaskan radikal bebas untuk menghancurkan mikroba patogen sebagai bagian dari mekanisme pertahanan tubuh terhadap penyakit.⁴⁶ Fungsi menguntungkan lainnya dari ROS dan RNS melibatkan peran fisiologisnya dalam sejumlah sistem sinyal sel.⁴⁷ Produksi ROS dan RNS memainkan peran kunci dalam regulasi kaskade sinyal intraseluler dalam berbagai jenis sel nonfagositik termasuk fibroblas, sel endotel, sel otot polos pembuluh darah, miosit jantung, dan jaringan tiroid. Misalnya, oksida nitrat (NO) adalah merupakan sinyal modulasi aliran darah, trombosis, dan aktivitas saraf.⁴⁷ NO juga penting bagi pertahanan tuan rumah spesifik, dan untuk membunuh patogen intraseluler dan tumor. Aktivitas lain yang menguntungkan dari radikal bebas adalah induksi respon mitogenik. Singkatnya, ROS/RNS pada tingkat rendah atau sedang sangat penting bagi kesehatan manusia.^{47,48}

Radikal bebas oksigen yang paling penting meliputi radikal hidroksil, anion superoksida radikal, hidrogen peroksida, singlet oksigen, hipoklorit, oksida nitrat radikal, dan peroksinitrit radikal. Radikal-radikal ini sangat reaktif dan menyebabkan kerusakan molekul biologis seperti DNA, protein, karbohidrat, dan lemak. Radikal bebas menyerang makromolekul penting yang menyebabkan kerusakan sel dan

gangguan homeostatis. Target dari radikal bebas mencakup semua jenis molekul dalam tubuh.⁴⁹

Radikal bebas menyebabkan stres oksidatif ketika diproduksi secara berlebihan. Stres oksidatif dapat merusak membran sel dan struktur lainnya seperti protein, lipid, lipoprotein, dan asam deoksiribonukleat (DNA).⁴⁶ Stres oksidatif dapat timbul ketika sel-sel tidak mampu menghancurkan radikal bebas terbentuk berlebih. Singkatnya, stres oksidatif adalah hasil dari ketidakseimbangan antara pembentukan dan netralisasi ROS/RNS. Misalnya, radikal hidroksil dan peroxynitrite dapat merusak membran sel dan lipoprotein dengan proses yang disebut peroksidasi lipid. Protein juga dapat rusak oleh ROS/RNS, menyebabkan perubahan struktural dan hilangnya aktivitas enzim. Kerusakan oksidatif DNA dapat menyebabkan mutasi. Tubuh memiliki beberapa mekanisme untuk melawan serangan ini dengan menggunakan enzim *DNA repair* dan/atau antioksidan.⁵⁰

2.5 Antioksidan

Antioksidan merupakan zat yang dalam konsentrasi rendah dapat menunda oksidasi protein, karbohidrat, lipid dan DNA. Antioksidan dapat diklasifikasikan ke dalam tiga kategori utama⁵¹:

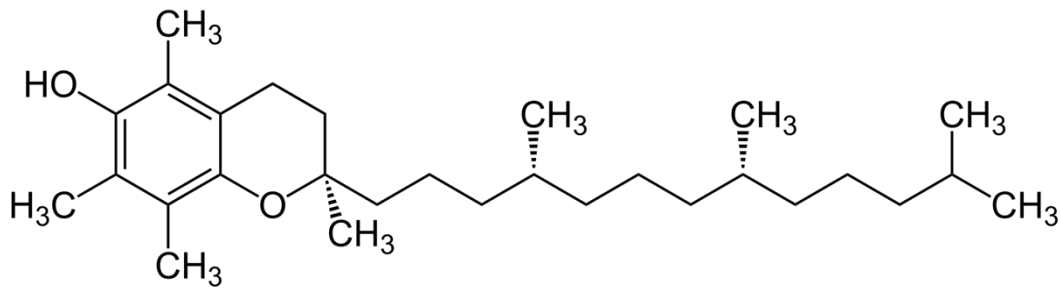
1. Antioksidan pertahanan baris pertama yang meliputi superoksida dismutase (SOD), katalase (CAT), glutathion reduktase (GR) dan mineral seperti Se, Cu, Zn dan lain-lain.

2. Antioksidan pertahanan baris kedua yang meliputi glutathione (GSH), vitamin C, albumin, vitamin E, karotenoid, flavonoid dan lain-lain.
3. Antioksidan pertahanan baris ketiga yang meliputi kelompok kompleks enzim untuk perbaikan DNA yang rusak, protein rusak, lipid teroksidasi dan peroksida. Contoh: Lipase, Protease, enzim DNA *repair*, Transferase, Metionin sulfoksida Reductase dan lain-lain.

Radikal bebas adalah spesies yang sangat reaktif memiliki elektron yang tidak berpasangan di kulit terluarnya. Radikal bebas bereaksi cepat dengan membran akhirnya menyebabkan degenerasi sel dan akhirnya kematian. Untuk mengatasi radikal ini sistem kehidupan menghasilkan banyak antioksidan atau mengambil melalui makanan.⁵²

Penelitian menunjukkan pencegahan efek oksidatif dengan menyediakan antioksidan bagi tubuh. Antioksidan mengurangi kerusakan sel dari radikal bebas. Antioksidan biasanya digunakan sebagai obat untuk mengobati berbagai bentuk cedera.⁵² Antioksidan dapat diperoleh langsung dari buah-buahan segar dan sayuran. Buah-buahan dan sayuran mengandung sejumlah besar flavonoid dan suplemen antioksidan yang berkontribusi terhadap perlindungan terhadap berbagai jenis kanker dan masalah kesehatan kardiovaskuler.⁵³

2.6 Vitamin E



Gambar 2. Struktur Vitamin E.

Vitamin E adalah salah satu antioksidan yang paling banyak ditemukan didalam plasma dan sel mamalia.⁵⁴ Vitamin E (*α-tokoferol*) merupakan antioksidan yang memiliki efek perlindungan pada kerusakan oksidatif yang bersifat mengurangi atau mencegah.⁵⁵ Vitamin E terdiri dari setidaknya empat senyawa yang dikenal sebagai *tocopherols*. Yang paling aktif dan paling sering digunakan adalah *α-tocopherol*. Vitamin E telah terbukti berfungsi sebagai antioksidan asam lemak tak jenuh ganda (*polyunsaturated fatty acids*) dalam membran sel.⁵⁶ Dalam perannya ini, Vitamin E berfungsi sebagai penangkap radikal bebas (*free radical scavenger*) untuk melindungi membran sel dari peroksidasi lipid.^{57,58}

Vitamin E berperan sebagai antioksidan dan dapat melindungi kerusakan membran akibat radikal bebas. Vitamin E melindungi asam lemak tak jenuh pada membran fosfolipid. Radikal peroksil bereaksi 1000 kali lebih cepat dengan vitamin E daripada dengan asam lemak tak jenuh, dan membentuk radikal tokoferoksil. Selanjutnya radikal tokoferoksil berinteraksi dengan antioksidan lain, seperti vitamin C, yang akan membentuk kembali tokoferol. Vitamin E penting untuk melindungi

membran sel darah merah yang kaya akan asam lemak tak jenuh ganda dari kerusakan akibat oksidasi.⁵⁹

Sumber makanan utama yang mengandung vitamin E ada pada minyak nabati dan turunannya, tetapi sayur-sayuran hijau, kacang-kacangan, dan biji-bijian juga menyediakan sejumlah besar nutrisi ini. Selain itu, vitamin E dapat dikonsumsi dalam bentuk kimiawi yang stabil (misalnya, *α-tokoferol*).⁵⁴

Vitamin E diabsorpsi dengan baik melalui saluran pencernaan. Didalam darah terutama terikat dengan beta-lipo-protein dan didistribusikan ke semua jaringan. Rasio vitamin E terhadap lipid total dalam plasma digunakan untuk memperkirakan status vitamin E.⁵⁹

Vitamin E yang terdapat pada jaringan tubuh dapat menjadi sumber vitamin E untuk waktu yang lama. Kebanyakan vitamin E diekskresi secara lambat dalam empedu, sedangkan sisanya diekskresikan melalui urin sebagai glukuronida dari asam tokoferonat atau metabolit lain.⁵⁹ Pada penelitian ini digunakan vitamin E dengan dosis 0,1 mg/g bb/ hari dalam 14 hari dengan cara sonde lambung.⁶⁰

2.7 Morris water Maze Test

Morris Water Maze Test (MWM) pertama kali ditemukan oleh ahli saraf Richard G. Morris pada tahun 1981 untuk menguji kemampuan belajar yang tergantung pada *hippocampus* (memori), termasuk akuisisi memori spasial dan memori spasial jangka panjang.⁶¹

The Morris water maze (MWM) test

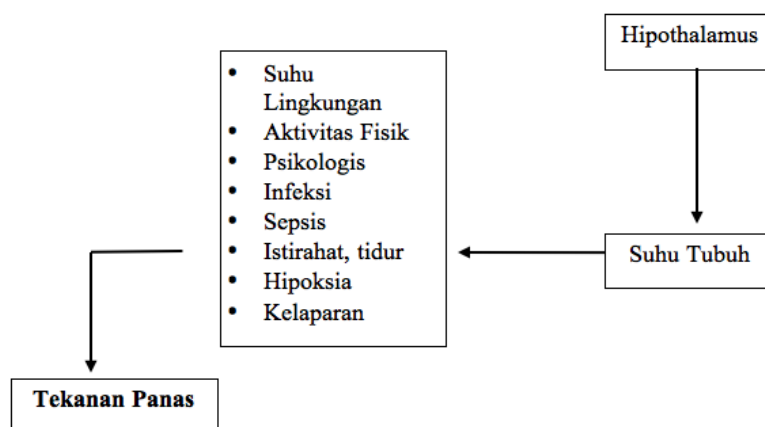


Gambar 3. *Morris Water Maze Test.*

Morris Water Maze Test (MWM) mempunyai prosedur yang relatif sederhana biasanya terdiri dari enam hari percobaan, keuntungan utama terdapat pada diferensiasi antara kondisi spasial (hidden-platform) dan kondisi non-spasial (visible platform).⁶²

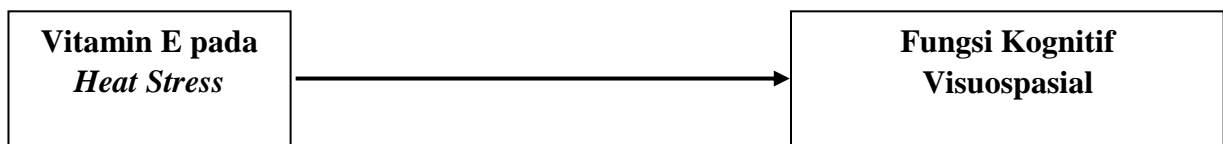
Metode ini telah digunakan secara luas dalam studi neurobiologi dan neurofarmakologi untuk menilai memori dan visuospasial. MWM memainkan peran penting dalam validasi model tikus untuk gangguan neurokognitif seperti pada Alzheimer Disease.⁶³

2.8 Kerangka Teori



Gambar 4. Kerangka Teori.

2.9 Kerangka Konsep



Gambar 5. Kerangka Konsep.

2.10 Hipotesis

2.10.1 Hipotesis Mayor

Vitamin E dapat mencegah penurunan fungsi kognitif visuospasial pada tikus Sprague Dawley jantan yang terpapar *heat stress*.

2.10.2 Hipotesis Minor

1. Pemberian vitamin E dapat mencegah penurunan fungsi kognitif visuospasial tikus Sprague Dawley jantan yang terpapar *Heat stress*.
2. Pemberian paparan *heat stress* 43°C selama 15 menit/hari dalam 14 hari dapat menurunkan fungsi kognitif visuospasial.
3. Perbandingan antara kelompok Perlakuan (P) yang diberi vitamin E dengan menunjukkan hasil yang lebih baik dari kelompok kontrol positif (K2).