

## Potensi Pegagan (*Centella asiatica*) terhadap Fungsi Kognitif Lanjut Usia

Sarah Rahmayani Siregar<sup>1</sup>, Tri Widyawati<sup>2,3</sup>, M.Ichwan<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Program Studi Kedokteran, Fakultas Kedokteran, Universitas Malikussaleh

<sup>2</sup>Departemen Farmakologi dan Terapeutik, Fakultas Kedokteran, Universitas Sumatera Utara

<sup>3</sup>Program Studi Magister Kedokteran Tropis, Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara

\*corresponding author: [tri.widyawati@usu.ac.id](mailto:tri.widyawati@usu.ac.id)

### Abstrak

Jumlah penduduk lanjut usia (lansia) yang semakin meningkat dapat menambah beban ekonomi negara jika lansia memiliki masalah gangguan kognitif akibat proses penuaan. Stres oksidatif menyebabkan kerusakan neuron pada lansia. *Centella asiatica* adalah salah satu tanaman herbal yang banyak dikaji efek neuroprotektifnya. Tujuan dari telaah singkat ini untuk menyajikan semua bukti mengenai manfaat *C.asiatica* terhadap fungsi kognitif lansia. Pencarian literatur dilakukan pada database PubMed, Scince Direct, Google Scholar dan Springer Link pada topik pengaruh *C.asiatica* terhadap fungsi kognitif. Bukti dan informasi yang diperoleh disajikan dalam bentuk narasi. Hasil telaah menunjukkan penelitian eksperimental mengenai efek *C.asiatica* terhadap fungsi kognitif telah dilaporkan. Berdasarkan bukti yang ada, *C.asiatica* berpotensi sebagai neuroprotektor, antioksidan dan antiinflamatori karena mengandung banyak senyawa bioaktif seperti triterpenoid dan flavonoid. Kesimpulannya bahwa *C.asiatica* dapat meningkatkan fungsi kognitif.

*Kata kunci: Centella asiatica; fungsi kognitif; lansia; herbal; pengobatan alternatif*

### Potential of *Centella asiatica* (*Centella asiatica*) on Cognitive Functions of Elderly

#### Abstract

The increasing number of elderly population can add to the country's economic burden if the elderly have cognitive impairment problems due to the aging process. Oxidative stress causes neuronal damage in the elderly. *Centella asiatica* is one of the herbal plants that has been widely studied for its neuroprotective effects. The purpose of this brief review is to present all the evidence regarding the benefits of *C.asiatica* on the cognitive function of the elderly. A literature search was performed on the PubMed, Science Direct, Google Scholar and Springer Link databases on the topic of the effect of *C.asiatica* on cognitive function. The evidence and information obtained is presented in narrative form. The results of the study show that experimental studies regarding the effects of *C.asiatica* on cognitive function have been reported. Based on available evidence, *C.asiatica* has the potential as a neuroprotector, antioxidant and anti-inflammatory because it contains many bioactive compounds such as triterpenoids and flavonoids. The conclusion is that *C.asiatica* can improve cognitive function.

*Keywords: Centella asiatica; cognitive function; elderly; herbs; alternative medicine*

#### Pendahuluan

Populasi penduduk dunia saat ini berada pada *era ageing population*. Lanjut usia (lansia) merupakan kelompok manusia yang berusia lebih dari 60 tahun. Secara global, proporsi penduduk lansia diperkirakan akan meningkat dari 6 % pada tahun 1990 menjadi 9,3 % pada tahun 2020 dan diproyeksikan akan terus meningkat menjadi 16% pada tahun 2050. Di Indonesia, diproyeksikan pada tahun 2045, penduduk lansia mencapai hampir satu perlima dari total penduduk (1). Meningkatnya kelompok usia ini dapat berpengaruh terhadap beban

ekonomi negara akibat adanya masalah penurunan kesehatan fisik, sosial, dan psikologis yang berkaitan dengan gejala-gejala penuaan (2). Pada proses penuaan terjadi peningkatan stres oksidatif akibat terbentuknya ROS (*Reactive Oxygen Species*) yang berlebihan dan penurunan aktivitas enzim-enzim antioksidan di otak sehingga terjadi kerusakan pada neuron dan berakibat pada penurunan fungsi kognitif (3). Penurunan fungsi kognitif akan mempengaruhi produktivitas dan kualitas hidup lansia (4). Gangguan fungsi kognitif untuk jangka panjang jika tidak dilakukan penanganan yang optimal akan meningkatkan risiko demensia (5). Gangguan fungsi kognitif menyebabkan defisit dalam tugas-tugas kognitif yang berkaitan dengan kesadaran, wawasan, pengetahuan, memori, dan keterampilan pemecahan masalah (6)

Kerusakan sel neuron ini dapat dicegah dengan asupan fitonutrien yang dapat diperoleh dari tumbuhan. *Centella asiatica* (L.) Urban adalah salah satu tanaman herbal yang banyak dikaji efek neuroprotektifnya pada model hewan coba seperti penyakit Alzheimer, Parkinson dan Epilepsi (7). Tanaman ini merupakan golongan keluarga *Apiaceae* yang umumnya dikenal sebagai pegagan atau gotu kola (8). *C.asiatica* berasal dari China dan Asia Tenggara seperti Indonesia dan Malaysia, yang telah digunakan secara tradisional selama berabad-abad sebagai tonik otak pada pengobatan Ajuveda. Dalam dua dekade terakhir, telah ada studi yang melaporkan efek dari ekstrak *C.asiatica* pada berbagai penyakit, khususnya di bidang ilmu saraf. Seluruh ekstrak dan senyawa terisolasi dari *C.asiatica* telah terbukti memiliki efek antioksidan dan mampu memodulasi neurotransmitter otak sehingga berfungsi untuk peningkatan fungsi kognitif. Ekstrak *C.asiatica* juga telah terbukti memfasilitasi peningkatan kadar asetilkolin di otak. Asetilkolin berperan dalam meningkatkan memori dan kinerja belajar melalui aktivitasnya pada reseptor nikotinik (9). Selain itu, *C.asiatica* bersifat neuroprotektif karena dapat memperbaiki disfungsi mitokondria dan meningkatkan BDNF (*Brain Derived Neurotrophic Factor*), suatu neuroprotektor yang mencegah kematian sel neuron (7). Tumbuhan ini telah terbukti meningkatkan fungsi kognitif pada pasien MCI ringan (6).

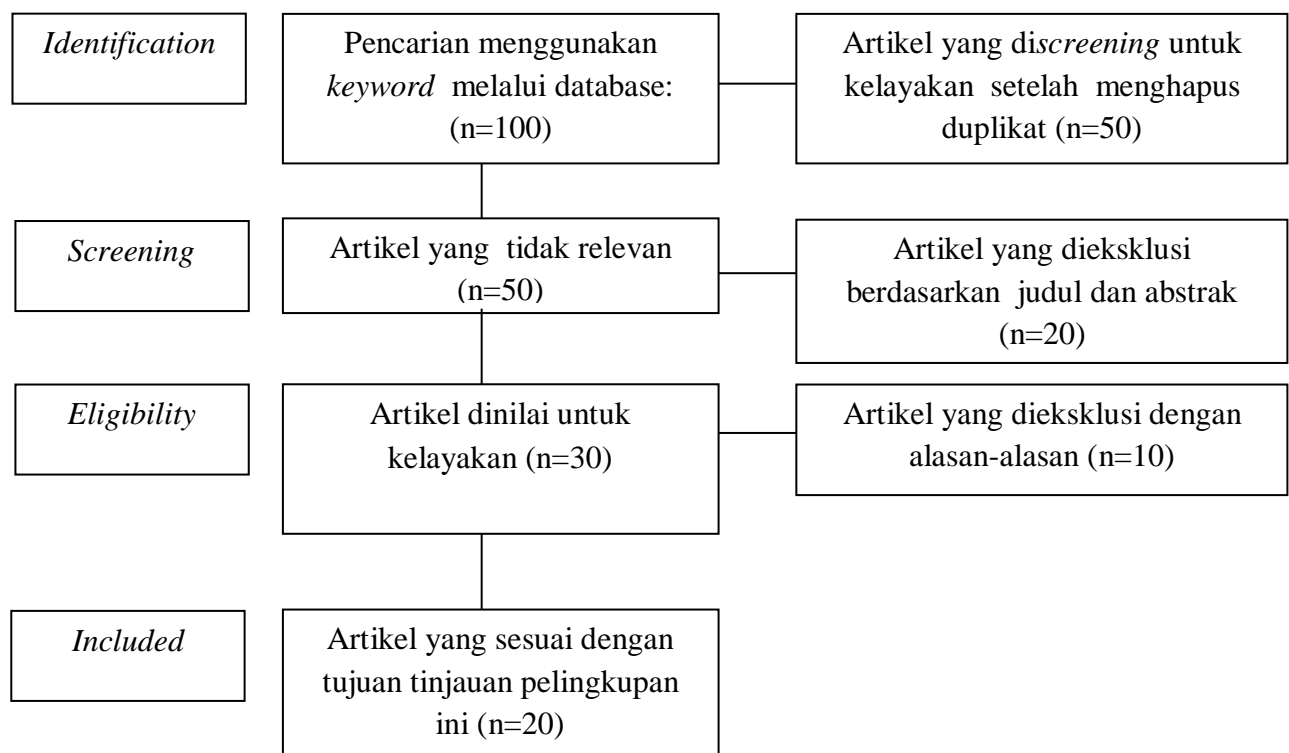
## Metode

Penulisan ini menggunakan metode *literature review* dengan identifikasi, evaluasi, serta interpretasi terhadap semua hasil penelitian terkait topik tertentu. Metode literature review merangkum hasil-hasil penelitian primer dalam penyajian fakta yang lebih komprehensif serta berimbang. Sumber pustaka yang digunakan dalam artikel ini melibatkan pustaka yang berasal dari jurnal nasional atau internasional. Penelusuran

sumber pustaka dalam artikel melalui database PubMed, Science Direct, Google Scholar dan Springer Link dengan kata kunci Pegagan, Fungsi Kognitif, Lansia. Diagram alir PRISMA digunakan sebagai panduan proses pemilihan artikel (Gambar 1).

**Isi**

Dari 100 studi yang teridentifikasi, 50 artikel yang disaring dan terdapat 50 artikel yang tidak relevan untuk tujuan tinjauan pelingkupan ini. Lalu, terdapat 30 yang dieksklusi sehingga hanya 20 studi yang diinklusi.



**Gambar 1. Diagram alur proses seleksi *literarture review***

**Morfologi Pegagan (*Centella asiatica*)**

*Centella asiatica* (L.) Urban, dikenal sebagai pegagan di Indonesia, adalah tanaman obat dari keluarga *Umbelliferae* (*Apiaceae*), banyak tumbuh di negara-negara Asia maupun Afrika Selatan dan Eropa Timur (10). Tumbuhan liar ini dikenal secara internasional dengan nama Gotu Kola (11). Secara empiris telah banyak digunakan sebagai salah satu tanaman untuk bahan obat tradisional dalam kehidupan masyarakat di Indonesia (12). Selain sebagai tumbuhan obat, pegagan juga banyak dimanfaatkan sebagai sayuran dalam bentuk lalapan di berbagai negara di Asia Tenggara (kecuali Philipina) dan Sri Lanka.

Pegagan banyak tumbuh di perkebunan, ladang, tepi jalan, pematangan sawah. Pegagan merupakan herba tanpa batang, berumur panjang memiliki akar rimpang yang pendek serta geragih yang panjang dan merayap (8). Tangkai daun berbetuk seperti pelapah, agak panjang, berukuran 5-15 cm tergantung dari kesuburan tempat tumbuhnya. Daun bewarna hijau, terdiri dari 2-10 helaian daun, tersusun dalam suatu rozet akar, bangun ginjal dan berbetuk kipas dengan tepi bergigi atau beringgit, dan permukaan punggung daunnya licin. Tangkai bunga pegagan sangat pendek, keluar dari ketiak daun dan jumlah tangkai bunga 1-5. Bentuk bunga bundar, lonjong, cekung dan runcing keujung dengan ukuran sangat kecil bewarna agak kemerahan (11).

### **Kandungan Bahan Aktif**

Pegagan mengandung sejumlah besar senyawa fitokimia, terutama triterpen dan flavonoid(13). Pegagan memiliki banyak kandungan triterpenoid, termasuk asam *madecassic*, *madecassoid*, *brahmoside*, asam *brahmic*, *centalloside*, dan *asiatikosid* dan komponen kimia utama yang bertanggung jawab aktivitas farmakologisnya adalah *asiaticoside*, *madecassoid*, asam *asiatic*, dan asam *madecasic*, yang memiliki sifat sebagai antioksidan, antiinflamasi, dan antiapoptosis (5). Beberapa studi farmakokinetik telah mengonfirmasi bahwa bioaktif komponen *C.asiatica* dapat melewati sawar darah otak ketika diberikan secara perifer, meskipun mekanisme transportasi fitokimia ini sebagian besar tetap tidak diketahui. Sebagai contoh, asam *asiatic*, *asiaticoside* dan *madecassoside* ditemukan terakumulasi di otak hewan yang yang diberikan ekstrak *C.asiatica* atau komponen tunggal masing-masing. Bioavailabilitas fitokimia ini di jaringan otak setelah pemberian perifer menunjukkan mereka melintasi BBB (*Blood Brain Barrier*) pada konsentrasi yang memadai untuk mengerahkan efek neuroaktif yang mendukung potensi penggunaan senyawa ini sebagai neuroterapi (14).

*Asiatikoside* mampu menghambat apoptosis mitokondria dan mengurangi faktor peradangan pada model tikus demensia (15), menghambat apoptosis neuron dengan memulihkan dan mempertahankan potensial membran mitokondria (14). *Asiatikoside* juga mengurangi gangguan fungsi memori dan pembelajaran, mengurangi penumpukan beta-amyloid di hipokampus, dan mengembalikan kerusakan struktur subseluler. *Madecoside* mengurangi kadar beta-amyloid, stres oksidatif, TNF $\alpha$  dan cathepsin D, bersamaan dengan peningkatan BDNF dan kadar kepadatan protein postsinaptik di hipokampus. *Madecoside* juga dapat meningkatkan fungsi kognitif tikus yang diinduksi D-galaktosa, karena *madecoside* mengurangi stres oksidatif melalui penghambatan NF-kB (*Nuclear Factor Kappa B*) dan jalur MAPK ERK/p38 dan mengurangi deposisi beta-amyloid sehingga

memperbaiki disfungsi plastisitas sinaptik dengan ekspresi BDNF yang diperkuat di hipokampus. Selanjutnya, *madecassoside* secara khusus meningkatkan kadar asetilkolin mengurangi aktivitas kolinesterase. *Madecoside* secara signifikan mengurangi autofagosom yang diinduksi beta-amyloid dalam sel saraf dan meningkatkan viabilitas sel saraf, serta mengurangi produksi sitokin inflamasi seperti TNF-alfa, IL-10, IL-6 dan COX-2 (16).

Tidak seperti *madecoside* dan *asiaticoside*, asam asiatik bisa melintasi BBB untuk mengerahkan tindakan neuroprotektif yang cepat. Asam asiatik menunjukkan perlindungan terhadap apoptosis, stres oksidatif dan glikasi dengan mengurangi ROS dan AGE, dan menurunkan regulasi ekspresi Bax, NADPH oksidase, RAGE dan MAPK (16). Asam asiatik bersifat neuroprotektif dengan menjaga stabilitas sawar darah otak dan dengan melindungi fungsi mitokondria. Pemberian asam asiatik telah menunjukkan peningkatan dalam pembelajaran dan memori pada model hewan, efek yang berkorelasi dengan amplifikasi dalam neurogenesis hipokampus. Asam asiatik juga memiliki kemampuan untuk meningkatkan arborisasi dendritik hipokampus CA3 pada saraf tikus. Peningkatan panjang dendritik neuron hipokampus CA3 dapat mengakibatkan perubahan dalam konektivitas sinaptik, yang mungkin menjadi faktor yang meningkatkan pembelajaran dan memori. Asam asiatik mungkin mencegah defisit memori pada pasien yang memakai asam valproat. Pemberian asam asiatik berguna dalam meningkatkan proliferasi sel di zona subgranular dari hipokampus dan fungsi memori spasial. Asam asiatik mungkin bisa membantu meningkatkan pembelajaran dan memori pada keadaan penurunan kognitif. Asam asiatik dapat dianggap sebagai kandidat terapi untuk penyakit Alzheimer, yaitu obat yang melindungi neuron dari toksisitas beta amiloid. Asam asiatik digunakan untuk menggambarkan efek penghambatan pada sifat asetilkolinesterase, potensi rangsang postsinaptik dan aktivitas lokomotor (17). Asam asiatik memiliki efek potensial sebagai agen perlindungan sistem saraf pusat karena bekerja sebagai antioksidan, antiinflamasi dan neurogenesis (5). Triterpenoid pentasiklik *madecassoside*, *asiaticoside*, dan asam *asiatic* adalah beberapa produk alami yang menunjukkan neuroaktivitas positif (16).

### **Efek *Centella asiatica* sebagai Neuroprotektor**

Definisi neuroprotektor mencakup beberapa hal seperti pencegahan kematian neuron dengan menghambat satu atau lebih langkah-langkah patofisiologis dalam kerusakan sistem saraf, perlindungan terhadap neurodegenerasi dan neurotoksin, juga intervensi untuk memperlambat atau menghentikan perkembangan degenerasi saraf (18). Efek neuroprotektif *Centella asiatica* telah dijelaskan dalam beberapa model penyakit dan cedera

neurodegeneratif, terkait dengan efeknya pada produksi energi mitokondria, stres oksidatif dan apoptosis yang diinduksi mitokondria. Contohnya ekstrak *C.asiatica* telah terbukti mencegah kelainan morfologi mitokondria pada model tikus kejang yang diinduksi asam kainic, yang melindungi fungsi sinaptik dan meringankan defisit kognitif. Selain itu, *C.asiatica* juga menghambat apoptosis neuron yang diinduksi oleh  $A\beta$  dengan memulihkan dan memelihara potensial membran mitokondria. *C.asiatica* meningkatkan memori dan memperbaiki biokimia dan disfungsi mitokondria dalam model tikus penuaan. Efek kognitif ekstrak *C.asiatica* dikaitkan dengan perubahan dalam plastisitas sinaptik dan rangsang transmisi saraf, serta meningkatkan kelangsungan hidup saraf. *C.asiatica* juga memberikan perlindungan terhadap disfungsi hippocampal, wilayah otak yang berperan penting dalam pembelajaran dan memori dan sangat terpengaruh dalam penyakit Demensia Alzheimer (14).

*C.asiatica* dan triterpenoidnya mempengaruhi penyakit saraf mungkin melalui jalur pensinyalan MAPK, jalur P13K/Akt/mTOR dan NF-kB. Jalur pensinyalan MAPK diaktifkan oleh berbagai rangsangan ekstraseluler, termasuk faktor pertumbuhan, mitogen, hormon, sitokin dan faktor stres oksidatif. Jalur pensinyalan MAPK dapat memodulasi berbagai peristiwa terkait Demensia Alzheimer, seperti fosforilasi tau, neurotoksisitas, peradangan saraf dan disfungsi sinaptik. Sebuah studi in vivo memaparkan bahwa penghambatan jalur pensinyalan P13K/Akt/mTOR menyebabkan penurunan ekspresi JNK3, sehingga melindungi neuron dopaminergik dan memperbaiki penyakit Parkinson. NF-kB adalah kompleks protein yang mengontrol produksi sitokin, kelangsungan hidup sel dan transkripsi DNA. Jalur pensinyalan ini terlibat dalam banyak proses penyakit otak. Kesimpulannya, *C.asiatica* dan ekstraknya berpengaruh positif pada penyakit sistem saraf. *C.asiatica* dan ekstraknya memperbaiki penyakit saraf dengan mengurangi faktor inflamasi, menyeimbangkan stres oksidatif, memperbaiki ekspresi abnormal protein terkait mitokondria dan meningkatkan BDNF. Selain itu, *C.asiatica* juga menurunkan apoptosis sel saraf, peningkatan kepadatan sinaptik dan meningkatkan tingkat kelangsungan hidup sel saraf (5).

Penelitian oleh Kumar et al (2011) menunjukkan bahwa ekstrak air *C.asiatica* meningkatkan kinerja *Morris Water Maze* pada model tikus penuaan diinduksi D-galaktosa. Peningkatan ini dikaitkan dengan normalisasi aktivitas asetilkolinesterase di otak hewan. *C.asiatica* dapat memperbaiki retensi memori pada tikus tua yang sehat. Pada *Morris Water Maze* yang menilai retensi memori, peneliti menemukan bahwa tikus tua jantan yang dirawat dengan *C.asiatica* dan tikus betina menghabiskan lebih banyak waktu secara signifikan di kuadran platform daripada kelompok tikus yang tidak diobati. Peningkatan retensi memori disertai dengan peningkatan ekspresi gen sinaptik sinaptofisin dan kepadatan protein pasca

sinaptik pada otak-otak tikus (19). Pada penelitian oleh Suri et al (2018) bahwa terjadi penurunan memori pada tikus tua, namun dapat dicegah dengan pemberian *C.asiatica* karena kandungan asam asiatik, asiatikosida, dan flavonoidnya yang berkontribusi dalam peningkatan memori. *C asiatica* memiliki senyawa yang berperan sebagai neurostimulan yang meningkatkan pertumbuhan dendritik, neurogenesis dan menginduksi hipokampus untuk menghasilkan *Corticotropin-Releasing-Factor* yang dapat menstimulasi kemanjuran sinaptik untuk meningkatkan pembentukan memori (20).

Ekstrak *C.asiatica* telah terbukti meningkatkan pembelajaran dan memori. Proses retensi memori melibatkan pertumbuhan dan arborisasi dendrit pada neuron hipokampus. Pembelajaran dan peningkatan memori mungkin berhubungan dengan aktivitas antioksidan, antiinflamasi dan neuroprotektif dari pegagan. *C.asiatica* memiliki kemampuan meningkatkan protein BDNF di hipokampus karena kandungan flavonoidnya (20). BDNF adalah bagian dari kelompok faktor neurotrofin yang banyak memiliki pengaruh dalam mendukung fungsi dan perkembangan neuron. BDNF dikenal sebagai faktor penting yang berkontribusi pada formasi memori (21). Flavonoid dalam *C.asiatica* dalam penelitian-penelitian telah terbukti melewati sawar darah otak dan meningkatkan aliran darah kortikal (20). Flavonoid memodulasi plastisitas sinaptik melalui jalur kinase P13 di hipokampus dan peningkatan kadar nitrat oksida yang memungkinkan terjadinya vasodilatasi sehingga meningkatkan aliran darah serebral (22). Flavonoid seperti rutin, quercetin, dan kaempferol diketahui memiliki aktivitas pro oksidan (23). Peningkatan fungsi serebrovaskular, terutama di hipokampus, wilayah otak yang penting untuk memori dapat memfasilitasi neurogenesis dewasa. Peningkatan memori jangka pendek atau jangka panjang dikendalikan pada tingkat molekuler. Empat jalur pensinyalan yang mengontrol prosers peningkatan ini adalah protein kinase yang bergantung pada cAMP (protein kinase A), kalsium kalmodulin kinase, protein kinase C, dan protein kinase teraktivasi mitogen (MAPK). Keempat jalur tersebut menyatu menjadi sinyal ke *cAMP response element binding protein* (CREB), faktor transkripsi yang mengikat daerah promotor dari banyak gen yang terkait dengan memori dan plastisitas sinaptik.(24). Dengan kemampuannya untuk memodulasi CREB, flavonoid dapat memodulasi ekspresi gen neuron yang mengandung cAMP CRE di wilayah promotornya. Salah satu gen aneuronal tersebut adalah gen BDNF. Dengan meningkatkan aktivitas CREB, ekspresi protein BDNF di hipokampus akan meningkat. Ketika BDNF dilepaskan dari presinaps, itu akan mengikat dengan reseptor *tyrosin kinase B* (TrkB) dan menginduksi berbagai jalur sinyal intraseluler. Penelitian ini mampu menunjukkan ekspresi protein BDNF yang lebih tinggi di wilayah hipokampus CA1 pada kelompok yang dirawat ((20).

Dalam penelitian oleh Giulia et al (2020), membuktikan bukti tentang kemampuan *C.asiatica* untuk mempengaruhi fungsi otak dengan mengubah ekspresi gen dan tingkat protein neurotrofin BDNF. Berdasarkan hasil penelitian Giulia et al, triterpen yang bertanggung jawab atas efek peningkatan kinerja kognitif ini. Meskipun tingkat triterpen rendah di otak, temuan penelitian Giulia et al mengonfirmasi kemampuan *C.asiatica* untuk mempengaruhi fungsi otak, mungkin melalui tindakan metabolit aktif yang dapat mencaapi otak dan menginduksi modulasi positif. Pemberian kronis pada tikus jantan dewasa menghasilkan tingkat neurotrofin BDNF yang lebih tinggi pada tingkat basal dan dalam kinerja kognitif yang lebih baik, khususnya untuk dosis ekstrak yang lebih tinggi (25). Penelitian Sari et al (2019) melaporkan bahwa ekstrak etanol *C.asiatica* meningkatkan ekspresi BDNF melalui jalur TrkB-MAPK di hipokampus. Hipokampus adalah area penting dalam sistem memori spasial jangka panjang. Peningkatan regulasi pensinyalan BDNF/TrkB terkait dengan peningkatan akuisisi memori berdasarkan uji Morris Water Maze. Pemberian ekstrak etanol *C.asiatica* dengan dosis yang bervariasi meningkatkan konsentrasi BDNF di jaringan hipokampus. *C.asiatica* dapat meningkatkan fungsi memori dan akadr serum BDNF dan ekspresi mRNA di hipokampus. BDNF berperan penting dalam modulasi kekuatan sinapsis dalam proses pembelajaran dan memori. Kompleks BDNF-TrkB memicu perekrutan protein adaptor dan enzim yang terlibat dalam transduksi sinyal BDNF. MAPK, PLC-gamma dan P13K adalah tiga molekul pensinyalan utama yang memediasi sinyal neurotropin ((24). Stimulasi BDNF menyebabkan defosforilasi protein tau dengan mengaktifkan jalur pensinyalan TrkB dan P13K (5). BDNF telah diketahui memiliki peran penting dalam proliferasi, diferensiasi, target persarafan dan kelangsungan hidup neuron sistem saraf pusat dan tepi. Tingkat BDNF yang lebih rendah terkait dengan memori yang lebih buruk ((26).

Ekstrak *C. asiatica* telah terbukti memfasilitasi peningkatan kadar asetilkolin di otak. Asetilkolin adalah produk ester dari asam asetat dan kolin disekresikan oleh sel saraf pusat dan perifer. Hal ini memainkan peran dalam meningkatkan memori dan belajar melalui aktivitas pada reseptor nikotinic. Aktivitas dari reseptor nikotinic ini telah terbukti memodulasi penyakit Alzheimer, sehingga meningkatkan fungsi kognitif. Dengan demikian, ekstrak *C.asiatica* adalah obat yang berpotensi untuk individu dengan defisit kognitif karena perjalanan penyakit. Ekstrak *C.asiatica* mengandung triterpenoid seperti asiaticoside dan madecacoside sehingga menghambat aktivitas asetilkolinesterase (AChE) (22). Penelitian oleh Chiroma et al (2019) juga memaparkan bahwa *C.asiatica* memperbaiki disfungsi kolinergik dengan menurunkan kadar AChE dan stres oksidatif. Ach memainkan peran penting dalam fungsi kognitif. Penurunan kognitif pada pasien demensia Alzheimer telah dikaitkan untuk



degenerasi neuron kolinergik di korteks serebral dan hipokampus, yang selanjutnya mengakibatkan defisit neurotransmisi kolinergik. *C.asiatica* juga bersifat neuroprotektif karena sifat pemeliharaan morfologi saraf untuk fungsi otak yang optimal (27). Aktivitas asetilkolinesterase dapat memodulasi sinyal jalur transduksi yang mengatur arborisasi dan sinaptogenesis seperti ERK1/2 dan AKT (19). Hasil penelitian oleh Hafiz et al (2020) juga melaporkan bahwa *C.asiatica* dapat menghambat aktivitas asetilkolinesterase dan potensinya dalam menekan peningkatan ekspresi sitokin/mediator pro-inflamasi dan stres oksidatif pada model penyakit Alzheimer. Penghambatan *C.asiatica* terhadap enzim AchE dapat meningkatkan jumlah neurotransmitter asetilkolin sehingga meningkatkan transmisi sinaptik di otak Demensia Alzheimer. Hal ini dikarenakan tingginya proporsi triterpen seperti asiaticosida dan madecosida yang terdapat pada *C.asiatica* (28).

### **Efek Centella Asiatica sebagai Antioksidan dan Antiinflamatori**

Kemampuan dalam melemahkan stres oksidatif dan antiinflamatori dianggap sebagai salah satu cara untuk meningkatkan kinerja kognitif (18). *C.asiatica* berperan dalam regulasi respon antioksidan. Pada model tikus Demensia Alzheimer, *C.asiatica* telah dibuktikan memiliki efek antioksidan, melawan stres oksidatif yang diakibatkan oleh A $\beta$ , mengurangi kehilangan neuron sekitar plak dan meningkatkan fungsi memori ((14). Otak mengonsumsi oksigen yang tinggi tetapi miskin sistem antioksidan, sehingga rentan terhadap stres oksidatif, terutama di hipokampus dan daerah kortikal. Masalah dalam penyaluran kolinergik di daerah kortikal dan hipokampus telah dikaitkan dengan gangguan kognitif. Sifat antioksidan *C.asiatica* mungkin karena efeknya terhadap kadar glutathion. Glutathion adalah antioksidan dan ditemukan sebagai bentuk tereduksi secara intraseluler. Glutathion adalah pemulung radikal bebas dan bereaksi dengan berbagai macam radikal bebas. *C.asiatica* dapat mengembalikan kadar GSH yang akhirnya meningkatkan aktivitas *glutathione-S-transferase* (7).

Respon antioksidan yang diinduksi *C.asiatica* telah dikaitkan dengan ekspresi yang lebih tinggi dari gen ARE diaktifkan melalui Nrf2. Pensinyalan kaskade Nrf2/ARE mengatur sejumlah besar aktivitas seluler, termasuk pemrograman ulang metabolik, fisiologi mitokondria dan biogenesis, respon stres antioksidan, detoksifikasi obat, peradangan, autofagi dan respon protein yang tidak terlipat dan proteostasis. Perubahan ekspresi gen yang ditargetkan Nrf2 dikaitkan dengan Demensia Alzheimer dan penelitian sebelumnya telah menunjukkan bahwa aktivasi Nrf2 memperbaiki patologi dan defisit kognitif defisit A $\beta$  pada model tikus Demensia Alzheimer. Akibatnya aktivasi jalur Nrf2 dapat meningkatkan kualitas

mitokondria dan biogenesis dalam penuaan dan penyakit neurodegeneratif (14). NRF2 adalah faktor transkripsi yang mengatur jalur respon antioksidan endogen. Jalur respon antioksidan endogen melindungi sel dari stres oksidatif dengan meningkatkan transkripsi gen sitoprotektif melalui pengikatan faktor transkripsi Nrf2 untuk respon AREs sebagai promoter gen antioksidan. Ekspresi mRNA yang meningkat dari NRF2 dan gen target menunjukkan bahwa *C.asiatica* sebenarnya bisa mengaktifkan jalur respon antioksidan endogen (19).

*C.asiatica* memiliki kemampuan mereduksi reaksi inflamasi melalui aktivitas inhibisi TNF- $\alpha$ . Pemberian ekstrak *C.asiatica* dapat menurunkan kadar TNF- $\alpha$ , bersama dengan peningkatan konsentrasi ekstrak pada tikus galur Wistar yang diinduksi oleh LPS. *C.asiatica* memiliki beberapa bahan antioksidan dan antiinflamasi yang bersifat neuroprotektif yaitu asam asiatik, asiatikosida, asam madekasik, dan flavonoid. Asam asiatik memicu efek antiinflamasi dengan mengurangi sitokin proinflamasi pada sel epitel kornea manusia yang distimulasi LPS, sementara asiatikosida memiliki efek antiinflamasi pada tikus yang diberi LPS melalui pengaturan Heme Oxygenase-1. Yang terakhir memperoleh pengaruhnya melalui penghambatan TNF  $\alpha$  dan IL-6, ekspresi COX-2, produksi PGE dan aktivitas MPO (29). Penelitian oleh Rochmah et al (2018) mengungkapkan mekanisme antiinflamasi *C.asiatica* telah terbukti melemahkan gangguan memori pada model tikus iskemia serebral. Efek ini terkait dengan penghambatan mediator proinflammatory seperti TNF- $\alpha$  (10).

Penelitian Jonhatan et al (2019) menunjukkan bahwa 2 minggu pengobatan *C.asiatica* dapat meningkatkan kinerja kognitif dan meningkatkan ekspresi *hippocampal* dan gen mitokondria kortikal serta NRF2 dan gen target antioksidannya pada tikus tua yang sehat dan tikus yang diekspresikan secara berlebihan. Pada otak yang menua, stres oksidatif meningkat, akibat kombinasi akumulasi radikal bebas dan berkurangnya pertahanan antioksidan endogen, diyakini berkontribusi terhadap bioenergi dan disfungsi sinaptik serta gangguan kognitif. Hal ini yang menyebabkan berkembangnya terapi yang menargetkan NRF2 yang diatur pada jalur respon antioksidan. NRF2 memainkan peran penting dalam menjaga bioenergi otak dan fungsi kognitif selama penuaan dan mungkin target yang berguna untuk intervensi anti penuaan. Penelitian oleh Zweig et al (2021) menemukan bahwa penghambatan NRF2 memblokir efek antioksidan dan sinaptik dari *C.asiatica*. Hasil ini menunjukkan bahwa aktivasi NRF2 sedang diperlukan untuk efek saraf menguntungkan dari *C.asiatica* in vitro dan menyarankan peran NRF2 dalam plastisitas sinaptik pada neuron primer (30).

Studi sebelumnya di laboratorium menunjukkan bahwa pengobatan *C.asiatica* dikaitkan dengan peningkatan kadar transkrip gen ARE yang ditargetkan NRF2 pada neuron,

serta hipocampus dan korteks tikus. Senyawa seperti asam fenolik ferulat dan asam siatik menginduksi Nrf2 dan regulasi ARE, menunjukkan efek neuroprotektif. *C. asiatica* memberikan efek neuroprotektif terhadap toksisitas beta-amyloid melalui pelemahan stres oksidatif dan kemungkinan mitigasi distrofi neuritik di sekitar plak. Pembentukan neurit dianggap sebagai salah satu langkah penting dalam regenerasi saraf, terutama untuk peningkatan memori. *C. asiatica* dapat meningkatkan ekspresi gen mitokondria hipokampus dan kortikal dan peningkatan aktivitas mitokondria. Peningkatan memori dengan pengobatan *C. asiatica* mungkin dikaitkan dengan peningkatan ekspresi gen ARE, terutama di hipokampus. Pengobatan *C. asiatica* meningkatkan respon antioksidan setelah terjadi peningkatan stres oksidatif akibat patologi beta-amyloid yang mengurangi distrofi neuritis di sekitar plak amiloid neuron, yang pada akhirnya mempertahankan fungsi kognitif (31).

Efek neuroprotektif BDNF melibatkan supresi stres oksidatif. *C. asiatica* menghambat produksi iNOS (*inducible nitrat oksida sintase*), COX-2 (*siklooksigenase-2*), serta proinflamasi kemokin dan sitokin melalui NFκB (*faktor nuklir kappa-B*). *C. asiatica* memiliki senyawa pelindung saraf karena penghambatan ekspresi COX-2. *C. asiatica* yang mengandung flavonoid dan polifenol menghambat ROS. *C. asiatica* menginduksi penurunan kadar MDA (*Malondyaldehyd*) otak dan meningkatkan kadar glutathion dan katalase secara simultan. Dengan demikian, *C. asiatica* melibatkan mekanisme antioksidan dalam pencegahan defisit kognitif. Senyawa pentasiklik triterpenoid saponin aktif dalam *C. asiatica* seperti asam siatik dan *asiatikoside* memiliki efek meningkatkan kognisi dan berkhasiat sebagai antioksidan. *Asiatikoside* mempercepat regenerasi aksonal dan berperan memperbaiki sel saraf yang rusak, baik dalam ukuran dan jumlah akson ebrmielin. *C. asiatica* terbukti meningkatkan arborisasi dendrit di hipokampus subregional CA3 dan meningkatkan memori spasial (24). Penelitian oleh Aditya et al (2018) juga menyatakan bahwa *Centella asiatica* dapat menurunkan kadar MDA pada tikus tua, hal ini karena kemampuan *C. asiatica* untuk menurunkan peroksidasi lipid di otak yang menua (32). Penelitian oleh Junanda et al (2018) mengungkapkan bahwa *C. asiatica* dapat meningkatkan ekspresi SOD-2 pada sel purkinje cerebral tikus setelah mengalami stres kronis. Hal ini diyakini karena sifatnya sebagai antioksidan. Senyawa fenolik *C. asiatica* (tokoferol, flavonoid) adalah pendonor hidrogen yang efektif dalam menangkal radikal bebas (33). Hasil penelitian oleh Shinomol et al (2008) mengungkapkan bahwa *C. asiatica* merupakan neuroprotektan yang efektif memiliki potensi memodulasi gangguan oksidatif yang diinduksi endogen oleh neurotoksikan di otak. Pemberian ekstrak *C. asiatica* 300 mg/kgBB/hari selama 60 hari dapat mengurangi peroksidasi lipid regional otak (LPO) dan protein karbonil secara signifikan (18).

## Kesimpulan

Berdasarkan bukti-bukti dari studi hewan percobaan menunjukkan bahwa *C.asiatica* dapat meningkatkan fungsi kognitif karena mengandung triterpenoid dan flavonoid yang berpotensi sebagai neuroprotektor, antioksidan, antiinflamasi dan antiapoptosis.

## Daftar Pustaka

1. Brier J, lia dwi jayanti. Statistk Penduduk Lanjut Usia. 2020;21(1):1–9. Available from: <http://journal.um-surabaya.ac.id/index.php/JKM/article/view/2203>
2. BA H. The Effects of Free Radicals on Aging Process. *Curr Trends Biomed Eng Biosci*. 2018;13(5):76–8.
3. Luo AL, Yan J, Tang X Le, Zhao YL, Zhou BY, Li SY. Postoperative cognitive dysfunction in the aged: the collision of neuroinflammaging with perioperative neuroinflammation. *Inflammopharmacology* [Internet]. 2019;27(1):27–37. Available from: <https://doi.org/10.1007/s10787-018-00559-0>
4. Rhayun S, Fan X, Seo J. Physical and cognitive function to explain the quality of life among older adults with cognitive impairment: exploring cognitive function as a mediator. *BMC Psychol*. 2023;11(1):51.
5. Sun B, Wu L, Wu Y, Zhang C, Qin L, Hayashi M, et al. Therapeutic Potential of *Centella asiatica* and Its Triterpenes: A Review. *Front Pharmacol*. 2020;11(September):1–24.
6. Fitriana LA, Anggadiredja K, Setiawan, Adnyana IK. Twenty weeks of *Centella asiatica* improved cognitive function of women elderly with dementia. *IOP Conf Ser Earth Environ Sci*. 2021;755(1).
7. Gofir A, Wibowo S, Hakimi M. Potential neurological applications of *Centella asiatica*: a brief review. *Indones J Pharmacol Ther*. 2021;2(3):136–43.
8. Krupa Samuel, Anuradha Medikeri, Tanveer Pasha, Moh. Faruque Ansari, Ashafaq Saudagar. *Centella asiatica*: A traditional herbal medicine. *World J Adv Res Rev*. 2022;15(1):512–24.
9. Rosdah AA, Lusiana E, Reagan M, Akib A, Khairunnisa F, Husna A. A preliminary study: *Centella asiatica* extract modulates acetylcholine in the heart. *J Phys Conf Ser*. 2019;1246(1):3–9.
10. Ar Rochmah M, Harini IM, Septyaningtrias DE, Sari DCR, Susilowati R. *Centella asiatica* Prevents Increase of Hippocampal Tumor Necrosis Factor-  $\alpha$  Independently of Its Effect on Brain-Derived Neurotrophic Factor in Rat Model of Chronic Stress.

- Biomed Res Int. 2019;2019.
11. Ramandey JM, Bunei P. Identifikasi Tanaman Pegagan (*Centella asiatica* L.) Sebagai Tanaman Obat Bagi Masyarakat Suku Mee Di Distrik Tigi Timur Kabupaten Deiyai. *J FAPERTANAK J Pertan dan Peternak*. 2021;23–31.
  12. Maruzy A, Budiarti M, Subositi D. Autentikasi *Centella asiatica* (L.) Urb. (Pegagan) dan Adulterannya Berdasarkan Karakter Makroskopis, Mikroskopis, dan Profil Kimia. *J Kefarmasian Indones*. 2020;10(1):19–30.
  13. Firdaus Z, Singh N, Prajapati SK, Krishnamurthy S, Singh TD. *Centella asiatica* prevents D-galactose-Induced cognitive deficits, oxidative stress and neurodegeneration in the adult rat brain. *Drug Chem Toxicol* [Internet]. 2022;45(3):1417–26. Available from: <https://doi.org/10.1080/01480545.2020.1833907>
  14. Wong JH, Barron AM, Abdullah JM. Mitoprotective Effects of *Centella asiatica* (L.) Urb.: Anti-Inflammatory and Neuroprotective Opportunities in Neurodegenerative Disease. *Front Pharmacol*. 2021;12(June):1–9.
  15. Yuliani S, Akbar MF, Rochmafihro N, Uthary Y, Deslaila L. Effects of *centella asiatica* L. On Spatial memory and bcl-2 gene expression in the hippocampus of rats injected with trimethyltin. *Indones J Pharm*. 2021;32(2):141–9.
  16. Tan SC, Bhattamisra SK, Chellappan DK, Candasamy M. Actions and therapeutic potential of madecassoside and other major constituents of *centella asiatica*: A review. *Appl Sci*. 2021;11(18).
  17. Lv J, Sharma A, Zhang T, Wu Y, Ding X. Pharmacological Review on Asiatic Acid and Its Derivatives: A Potential Compound. *SLAS Technol* [Internet]. 2018;23(2):111–27. Available from: <https://doi.org/10.1177/2472630317751840>
  18. Sabaragamuwa R, Perera CO, Fedrizzi B. *Centella asiatica* (Gotu kola) as a neuroprotectant and its potential role in healthy ageing. *Trends Food Sci Technol* [Internet]. 2018;79(April):88–97. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2018.07.024>
  19. Gray NE, Alcazar Magana A, Lak P, Wright KM, Quinn J, Stevens JF, et al. *Centella asiatica*: phytochemistry and mechanisms of neuroprotection and cognitive enhancement. *Phytochem Rev*. 2018;17(1):161–94.
  20. Suri AA, Handayani A, Ferhad A, Farida S, Redjeki S. Effect of *Centella asiatica* Ethanol Extract in Spatial Working Memory on Adult Male Rats . *Adv Sci Lett*. 2018;24(8):6109–11.
  21. Mudjihartini N. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) dan proses penuaan:

- sebuah tinjauan. *J Biomedika dan Kesehat.* 2021;4(3):120–9.
22. Rosdah AA, Lusiana E, Reagan M, Akib A, Khairunnisa F, Husna A. Enhancing cognitive function of healthy Wistar rats with aqueous extract of *Centella asiatica*. *Acta Biochim Indones.* 2018;1(2):37–45.
  23. Fujimori H, Ohba T, Mikami M, Nakamura S, Ito K, Kojima H, et al. The protective effect of *Centella asiatica* and its constituent, araliadiol on neuronal cell damage and cognitive impairment. *J Pharmacol Sci [Internet]*. 2022;148(1):162–71. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jphs.2021.11.001>
  24. Sari DCR, Arfian N, Tranggono U, Setyaningsih WAW, Romi MM, Emoto N. *Centella asiatica* (Gotu kola) ethanol extract up-regulates hippocampal brain-derived neurotrophic factor (BDNF), tyrosine kinase B (TrkB) and extracellular signal-regulated protein kinase 1/2 (ERK1/2) signaling in chronic electrical stress model in rats. *Iran J Basic Med Sci.* 2019;22(10):1218–24.
  25. Sbrini G, Brivio P, Fumagalli M, Giavarini F, Caruso D, Racagni G, et al. *Centella asiatica* l. Phytosome improves cognitive performance by promoting bdnf expression in rat prefrontal cortex. *Nutrients.* 2020;12(2).
  26. Fitriani I, Aditya N, Dwijayanti A, Budi Krisnamurti DG, Purwaningsih EH, Hakim RW. Brain Derived Neurotrophin Factor (BDNF) Level in Aged Sprague Dawley Rats Brain after the Treatment of *Centella asiatica* Leaf Extracts. 2019;(Bromo):83–7.
  27. Chiroma SM, Baharuldin MTH, Taib CNM, Amom Z, Jagadeesan S, Adenan MI, et al. Protective effects of *Centella asiatica* on cognitive deficits induced by D-gal/AlCl<sub>3</sub> via inhibition of oxidative stress and attenuation of acetylcholinesterase level. *Toxics.* 2019;7(2).
  28. Teh LK, Salleh MZ, Adenan MI. Inhibitory Effects of Raw-Extract *Centella asiatica*. *Molecules.* 2020;25(892):1–20.
  29. Nafiisah N, Faniyah F, Pratama YM. Anti-Inflammatory Effect of *Centella asiatica* (L.) Extract by Decreasing TNF- $\alpha$  Serum Levels in Rat Model of Traumatic Brain Injury. *Maj Kedokt Bandung.* 2021;53(2):63–6.
  30. Zweig JA, Brandes MS, Brumbach BH, Caruso M, Wright KM, Quinn JF, et al. Loss of NRF2 accelerates cognitive decline, exacerbates mitochondrial dysfunction, and is required for the cognitive enhancing effects of *Centella asiatica* during aging. *Neurobiol Aging [Internet]*. 2021;100:48–58. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2020.11.019>
  31. Matthews DG, Caruso M, Murchison CF, Zhu JY, Wright KM, Harris CJ, et al.

- Centella asiatica improves memory and promotes antioxidative signaling in 5XFAD mice. *Antioxidants*. 2019;8(12).
32. Aditya N, Fitriani I, Krisnamurti DGB, Farida S, Purwaningsih EH, Hakim RW. The Effect of *Centella asiatica* on Brain Malondialdehyde Levels of Aged Rats. 2019;(January):209–13.
33. Juananda D, Sari DCR, Ar-Rochmah M, Arfian N, Romi MM. Ethanol Extracts of *Centella asiatica* (L.) Urb. Leaf Increase Superoxide Dismutase-2 (SOD-2) Expression on Rat Cerebellar Purkinje Cells After Chronic Stress. *J Ilmu Kedokt*. 2018;11(2):24.