

Tinjauan Pustaka

Potensi Aktivitas Neuroprotektif Senyawa Fitokimia dalam Markisa (*Passiflora edulis*) sebagai Pencegah Penyakit Alzheimer

I Wayan Ari Sudarma^{1*}

¹Program Studi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Udayana,
arisudarma027@student.unud.ac.id

* Penulis Korespondensi

Abstrak—Penyakit Alzheimer menjadi salah satu penyakit neurodegeneratif yang memiliki patofisiologi sangat kompleks sehingga memiliki pemilihan pengobatan yang terbatas dan kurang efektif. Pemanfaatan bahan alam atau nutrasetikal dengan efek farmakologi neuroprotektif menjadi salah satu pendekatan terapi yang menjanjikan di industri farmasi untuk mencegah serta memperlambat Penyakit Alzheimer. Markisa (*Passiflora edulis*) diketahui mengandung berbagai macam senyawa yang salah satunya memiliki efek neuroprotektif yang dapat digunakan untuk terapi penyakit Alzheimer. Tujuan tinjauan literatur ini adalah menyediakan informasi kandungan senyawa dalam markisa yang berpotensi memiliki aktivitas neuroprotektif dalam upaya pencegahan dan terapi Penyakit Alzheimer. Data tinjauan diperoleh melalui empat pangkalan data elektronik: Pubmed, Scopus, Science Direct, dan Google Scholar dengan kata kunci yang berkaitan dengan topik bahasan. Tinjauan dilakukan berdasarkan pedoman PRISMA-ScR dengan terlebih dahulu melakukan penyaringan terhadap judul dan abstrak dilanjutkan dengan evaluasi artikel lengkap untuk menentukan artikel yang memenuhi syarat kriteria inklusi. Data yang diambil mencakup karakteristik penelitian, jenis perlakuan, dan kandungan senyawa dengan efek neuroprotektif. Pangkalan data mencatat terdapat 70 artikel yang berkaitan dengan kata kunci spesifik dan terdapat 7 artikel penelitian praklinis maupun klinis yang relevan dan memenuhi kriteria kelayakan artikel. Kandungan berbagai senyawa dalam tumbuhan markisa terutama pada bagian biji seperti piceatannol, scirpusin B, flavonoid, dan antioksidan, terbukti memiliki efek neuroprotektif yang ditunjukkan dengan penurunan oksigen reaktif dan senyawa neurotoksik. Senyawa dalam markisa berpotensi untuk diteliti sebagai pencegah dan pengobatan terhadap Penyakit Alzheimer, sehingga studi praklinis dan klinis lebih lanjut diperlukan untuk mengetahui lebih dalam mekanisme dan efektivitas dari senyawa-senyawa yang terkandung di dalamnya.

Kata Kunci— Alzheimer, Neuroprotektif, Nutrasetikal, *Passiflora edulis*

1. PENDAHULUAN

Penyakit Alzheimer (PA) adalah penyakit neurodegeneratif yang progresif, ireversibel, dan tidak dapat disembuhkan, yang ditandai dengan kemerosotan kognitif, hilangnya kemandirian fungsional, dan perubahan perilaku (Zvěřová, 2019). Prevalensi PA meningkat lebih dari dua kali lipat dari tahun 1990 hingga 2019, dengan perkiraan 51,6 juta orang di seluruh dunia yang terkena dampaknya (Javaid *et al.*, 2021). Kemunculan kasus Alzheimer diperkirakan akan terus meningkat, terutama di negara-negara berkembang yang memiliki angka penghasilan rendah dan menengah. Dalam beberapa puluh tahun terakhir, penelitian menunjukkan bahwa faktor biologis dan sosiologis memiliki pengaruh yang signifikan terhadap munculnya kasus Alzheimer. Faktor genetik, lingkungan, karakteristik patofisiologis, dan faktor gaya hidup yang tidak sehat menyebabkan munculnya gejala neurologis (Trepson, 2020).

Tingginya prevalensi PA tidak diimbangi dengan ketersediaan pilihan pengobatan. Sejauh ini Badan Pengawas Obat dan Makanan Amerika (*Food and Drug Administration*)

hanya menyetujui lima jenis obat untuk mengatasi gejala PA, yakni Brexpiprazole, Donepezil, Galantamine, Memantine, dan Rivastigmine, serta dua jenis obat untuk perawatan PA, yakni Lecanemab dan Donanemab. Lebih lanjut, tidak terdapat satu pun obat tersebut yang dapat membalikkan, menghentikan, atau bahkan memperlambat kerusakan dan penghancuran neuron yang menyebabkan gejala PA dan membuat penyakit ini masuk kategori penyakit fatal. Kebutuhan medis yang sebagian besar tidak terpenuhi diikuti dengan dampak PA yang berhubungan dengan fisik, emosional, sosial, dan perawatan kesehatan, telah membuat komunitas penelitian untuk berusaha lebih memahami dan menemukan cara yang lebih efektif untuk mengelola penyakit yang mematikan ini. Upaya besar telah dicurahkan untuk mengidentifikasi mekanisme yang mendasari penyakit ini dan menemukan terapi pengubah penyakit yang dapat menghentikan perkembangan PA (Chen *et al.* , 2021).

Walau penyebab pasti dari PA untuk mayoritas orang masih belum diketahui, terdapat beberapa pendekatan patofisiologi yang dapat digunakan untuk menggambarkan penyebab terjadinya penyakit ini. Pembentukan plak senilis, kekusutan neurofibrilar (KNF), dan hilangnya sinapsis menjadi karakteristik PA yang tidak patognomonik. Plak senilis adalah endapan ekstraseluler protein beta-amiloid ($A\beta$) dengan berbagai bentuk morfologi. Plak $A\beta$ memainkan peran besar dalam neurotoksisitas dan fungsi saraf, oleh karena itu, akumulasi plak yang lebih padat di hipokampus, amigdala, dan korteks serebral dapat menyebabkan stimulasi astrosit dan mikroglia, kerusakan akson, dendrit, dan hilangnya sinapsis, selain gangguan kognitif. KNF merupakan filamen abnormal dari protein TAU (*Tubulin Associated Unit*) yang mengalami hiperfosforilasi, yang pada beberapa tahap dapat terpilin satu sama lain untuk membentuk filamen heliks berpasangan (FHB) dan terakumulasi dalam sitoplasma perikarditis saraf, akson, dan dendrit, yang menyebabkan hilangnya mikrotubulus sitoskeletal dan protein terkait tubulin. Protein TAU yang mengalami hiperfosforilasi merupakan konstituen utama KNF di otak pasien PA, dan evolusinya dapat mencerminkan tahap morfologi KNF, yang meliputi: (1) fase pra-kusut, salah satu jenis KNF, saat TAU terfosforilasi terakumulasi di kompartemen somatodendritik tanpa pembentukan FHB, (2) KNF matang, yang ditandai dengan agregasi filamen protein TAU dengan perpindahan nukleus ke bagian perifer soma, dan (3) kusut ekstraseluler, atau tahap KNF hantu, yang dihasilkan dari hilangnya neuron karena sejumlah besar protein TAU filamen dengan resistensi parsial terhadap proteolisis. Kerusakan sinapsis pada neokorteks dan sistem limbik menyebabkan gangguan memori dan umumnya diamati pada tahap awal PA. Mekanisme kehilangan sinapsis melibatkan kecacatan pada transportasi akson, kerusakan mitokondria, stres oksidatif, dan proses lain yang dapat berkontribusi pada fraksi kecil, seperti akumulasi $A\beta$ dan TAU di lokasi sinaptik. Proses-proses ini akhirnya menyebabkan hilangnya duri dendritik, terminal pra-sinaptik, dan distrofi akson. Protein sinaptik berfungsi sebagai biomarker untuk mendeteksi kehilangan sinapsis, dan tingkat keparahannya, seperti neurogranin, protein neuronal postsinaptik, protein mirip visinin-1 (*VILIP-1*), dan sinaptotagmin-1 (Breijyeh & Karaman, 2020; Rabbito *et al.* , 2020; Tiwari *et al.* , 2019). Mayoritas obat PA yang tersedia saat ini, bekerja dengan cara memblokir reseptor asam N -Metil-D-aspartat (NMDA) di otak dari rangsangan berlebih yang dapat merusak sel saraf, meningkatkan jumlah neurotransmitter di otak untuk memperbaiki gejala kognitif sementara. Efektivitas obat-obatan ini sangat bervariasi secara individual dan memiliki terbatas dalam durasi efeknya. Pendekatan lain, termasuk menargetkan plak $A\beta$ dan agregasi TAU KNF, mengurangi stres oksidatif dan neuroinflamasi dan lainnya, telah dicoba, dengan

sejumlah kandidat obat baru sedang dievaluasi dalam studi praklinis dan klinis (Chen *et al.* , 2021).

Salah satu kandidat tanaman obat herbal atau nutrasetikal berpotensi baik yang mengandung senyawa dengan mekanisme neuroprotektif adalah markisa (*Passiflora edulis*). Hasil penelitian *in vivo* pada sel dan hewan coba telah menunjukkan potensi senyawa yang terkandung dalam markisa memiliki efek neuroprotektif. Kandungan senyawa fitokimia markisa seperti senyawa golongan fenol dan steroid bertanggung jawab dalam menimbulkan efek neuroprotektif (Arai *et al.* , 2016; Xu *et al.* , 2016). Tinjauan literatur ini akan fokus membahas dengan sistematis potensi senyawa yang terkandung dalam markisa beserta berbagai mekanisme kerjanya. Tinjauan literatur ini dibuat dengan tujuan untuk menyajikan informasi guna sebagai pertimbangan penelitian lanjutan senyawa yang terdapat dalam markisa serta efek farmakologisnya secara praklinis maupun klinis untuk menyediakan pilihan obat PA yang lebih bervariasi di masa depan karena sejauh ini pilihan pengobatan PA masih terbatas.

2. METODE

Tinjauan literatur ini disusun berdasarkan pedoman dari Peters *et al.* dalam melakukan tinjauan literatur sistematis (Peters *et al.* , 2020) dan mengikuti rekomendasi *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis* ekstensi untuk tinjauan cakupan atau *scoping review* (PRISMA-ScR) (Tricco *et al.* , 2018).

2.1. Strategi Pencarian Artikel

Artikel riset dari tahun publikasi 2019 hingga 2024 dicari untuk tahapan skrining melalui penelusuran empat pangkalan data elektronik, yakni Pubmed, Scopus, Science Direct, dan Google Scholar. Artikel relevan dicari dengan memasukkan kata kunci “*Passion Fruit*” OR “*Passiflora edulis*” AND “*Neuroprotective*” dengan menerapkan penyaringan artikel untuk tipe artikel riset asli.

2.2. Kriteria Kelayakan

Pencarian artikel relevan dilakukan dengan menetapkan permasalahan berupa potensi kandungan senyawa dalam markisa yang memiliki efek neuroprotektif dengan konteks untuk pencegahan dan pengobatan PA. Literatur yang dimasukkan dalam tinjauan adalah artikel riset asli dengan desain studi praklinis seperti studi *in vivo* atau *in vitro* maupun uji klinis yang memiliki kata kunci yang telah disebutkan dan berbahasa Inggris atau Indonesia.

2.3. Pemilihan Artikel dan Pengambilan Data

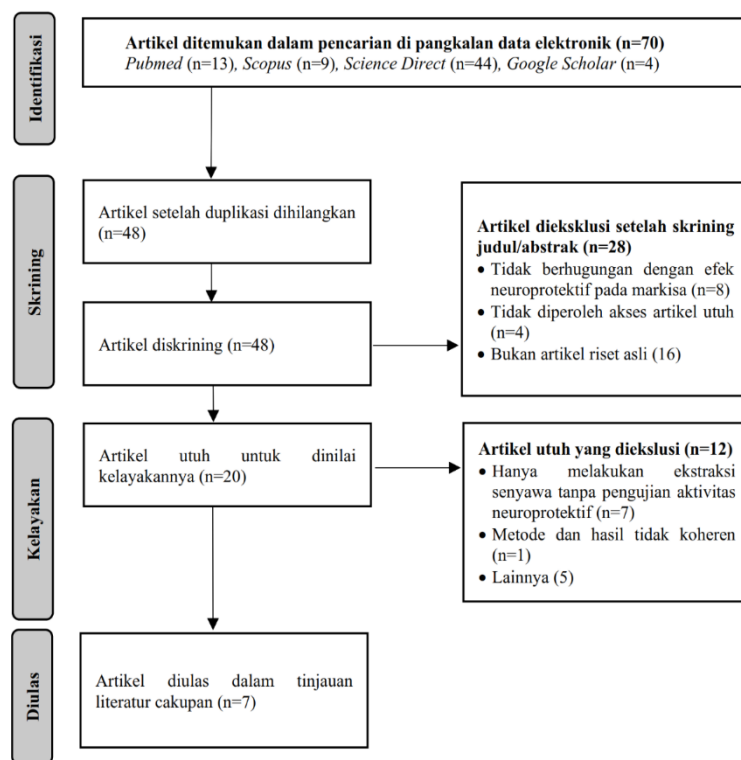
Artikel diskriminasi secara independen untuk mengetahui apakah artikel memenuhi kriteria yang sudah ditetapkan. Artikel jenis ulasan atau artikel yang dipublikasikan dengan jenis tesis, disertasi, buku teks, tidak tersedia akses artikel utuh (*full text*), dan tidak berisi kata kunci terkait pada judul atau abstrak, maka dieksklusi dari tinjauan ini. Artikel yang telah diskriminasi kemudian dianalisis dan dilakukan pengambilan data berupa (1) desain studi, (2) jumlah sampel, (3) intervensi, (4) senyawa yang diduga memiliki efek neuroprotektif, dan (5) hasil riset.

3. HASIL DAN PEMBAHASAN

3.1. Karakteristik Artikel

Pencarian awal artikel menghasilkan 70 artikel kemudian dengan penghapusan duplikat diperoleh 48 artikel. Setelah skrining pada judul dan abstrak, 20 artikel utuh dinilai dan 7 artikel

dianggap memenuhi persyaratan untuk dimasukkan dalam tinjauan literatur ini. Alasan pengecualian dijelaskan dalam diagram alur PRISMA di Gambar 1. Karakteristik artikel yang ditinjau dapat dilihat pada Tabel 1. Mayoritas artikel yang diperoleh merupakan artikel dengan desain studi praklinis berupa 5 studi *in vivo*, 1 studi *in vitro* dan desain studi klinis berupa uji klinis terkontrol acak silang. Temuan artikel riset yang sedikit menunjukkan bahwa riset terkait markisa sebagai nutrasetikal yang dapat digunakan untuk terapi PA dengan efek neuroprotektif masih sangat terbatas dan sejauh ini hanya didapati satu studi klinis dengan keterbatasan penelitian yang ada.



Gambar 1. Diagram Alir Seleksi Artikel menurut Pedoman PRISMA

3.2. Kandungan Senyawa Kimia *Passiflora edulis*

Buah markisa, yang secara ilmiah dikenal sebagai *Passiflora edulis*, kaya akan berbagai senyawa kimia yang berkontribusi terhadap manfaat nutrisi dan kesehatannya. Komponen yang paling signifikan adalah polifenol, triterpena, dan glikosida. Senyawa-senyawa ini dikenal karena sifat antioksidannya, yang membantu melawan stres oksidatif dalam tubuh. Selain itu, buah markisa mengandung karotenoid, glikosida sianogenik, polisakarida, asam amino, dan minyak esensial, yang semuanya memainkan berbagai peran dalam kesehatan dan nutrisi. Kehadiran unsur mikro semakin meningkatkan nilainya sebagai makanan fungsional. Flavonoid sangat melimpah dalam buah markisa, dengan lebih dari 33 jenis berbeda yang diidentifikasi di berbagai bagiannya. Daging buah markisa merupakan sumber flavonoid yang penting, mengandung 158,0 mg/ml flavonoid total, termasuk sejumlah besar isoorientin dan quercetin (Rotta *et al.*, 2019; Zeraik & Yariwake, 2010). Flavonoid utama lainnya yang ditemukan dalam buah markisa termasuk vitexin, isovitexin, apigenin, dan luteolin, yang dikenal karena berbagai sifat biologis dan farmakologisnya. Flavonoid ini berkontribusi pada

aktivitas antiradang, antimikroba, dan antioksidan buah, sehingga penting untuk potensi terapeutiknya (He *et al.* , 2020).

Selain flavonoid, buah markisa juga terkenal karena komponen volatilnya, yang meliputi ester, aldehida, dan keton. Senyawa-senyawa ini tidak hanya berkontribusi pada kualitas aromatik buah tetapi juga memiliki aktivitas anti-oksidatif. Kombinasi unik dari unsur-unsur kimia ini dalam buah markisa tidak hanya meningkatkan rasa dan aromanya tetapi juga memberikan berbagai manfaat kesehatan, termasuk efek perlindungan potensial terhadap penyakit kronis seperti hipertensi dan hiperlipidemia (He *et al.* , 2020). Secara keseluruhan, beragamnya senyawa kimia dalam *Passiflora edulis* menggarisbawahi pentingnya buah ini sebagai sumber makanan bergizi dan meningkatkan kesehatan.

Tabel 1. Hasil Penggalan Informasi Artikel yang Memenuhi Kriteria. Data yang Diambil Meliputi desain studi, jumlah sampel, intervensi, senyawa yang diduga memiliki efek neuroprotektif, dan hasil riset.

Referensi	Desain Studi	Jumlah sampel	Intervensi	Senyawa Neuroprotektif	Hasil
Cao <i>et al.</i> (2022)	<i>In vivo</i>	10-300 hewan uji nematoda <i>Caenorhabditis elegans</i> , sel Hipokampal tikus dan sel Neuroblastoma Manusia (SHSY5Y)	Peniruan model patologi PA dilakukan kemudian diaplikasikan dengan ekstrak perikarp <i>P. edulis</i> kemudian diamati dengan pengujian kehilangan memori, perpanjangan umur, perlindungan terhadap senyawa neurotoksik, ekspresi gen neuroprotektif dan pengurangan stress oksidatif	Fenol, squalene, amyirin, stigmast-5-en-3-one, dan cholest-4-3n-3-one	Ekstrak perikarp <i>P. edulis</i> menunjukkan potensi untuk melindungi neuron dari kerusakan yang diinduksi oleh A β , meningkatkan fungsi kognitif, memperpanjang umur, dan mempertahankan homeostasis mitokondria melalui regulasi jalur molekuler yang kritis.
Dumont <i>et al.</i> (2019)	<i>In vivo</i>	52 ekor tikus galur Wistar RJ-HAN neonatus dan betina hamil	Pengevaluasian efek neuroprotektif dilakukan dengan mengukur ukuran lesi otak, volume edema, nilai koefisien difusi semu (ADC), serta penilaian histologis terhadap kematian neuron dan integritas serat saraf putih di otak.	Piceatannol	Suplementasi maternal dengan piceatannol yang dapat bersumber dari <i>P. edulis</i> mampu mengurangi kerusakan otak, memperbaiki fungsi motorik dan kognitif pada anak

Referensi	Desain Studi	Jumlah sampel	Intervensi	Senyawa Neuroprotektif	Hasil
					tikus setelah cedera otak Hipoksia-Iskemia melalui mekanisme neuroprotektif.
Prasertsri <i>et al.</i> (2024)	Uji klinis terkontr ol acak silang	14 partisipan sehat berusia 20-30 tahun	Partisipan secara acak diberikan placebo atau jus markisa 50% dengan dosis 3,5 mL/kg berat badan. Setiap partisipan mengikuti dua fase percobaan (sebelum dan sesudah konsumsi). Mereka mengonsumsi baik jus markisa atau placebo, kemudian dilakukan pengukuran beberapa parameter seperti kadar glukosa darah, tekanan darah, detak jantung, kemampuan kerja, dan perhatian	Flavonoid dan vitamin C	Konsumsi jus markisa mampu meningkatkan kemampuan kerja partisipan pada menit ke-1 hingga ke-5 setelah konsumsi dibandingkan dengan placebo yang menjelaskan secara tidak langsung bahwa senyawa dalam jus markisa dapat memiliki potensi neuroprotektif karena dapat meningkatkan kemampuan kognitif.
Rajan <i>et al.</i> (2024)	<i>In vivo</i>	96 Tikus Albino Swiss jantan dengan berat 25-30 gram	Penggunaan model iskemia serebral global pada tikus albino Swiss jantan dengan melibatkan dua model perlakuan, yaitu model I (<i>pre</i> -dan <i>post-treatment</i>) dan model II (hanya <i>post-treatment</i>).	Piceatannol	Piceatannol memiliki aktivitas neuroprotektif dalam model iskemia serebral global pada hewan uji yang dibuktikan dengan peningkatan aliran darah selebral, perbaikan fungsi kognitif, pengurangan aktivitas caspase dan apoptosis, penghambatan fosforilasi JNK3 serta meningkatkan

Referensi	Desain Studi	Jumlah sampel	Intervensi	Senyawa Neuroprotektif	Hasil
					ekspresi gen pelindung neuron
Sato <i>et al.</i> (2022)	<i>In vivo</i>	Sel neuroblastoma manusia SH-SY5Y	Penggunaan ekstrak biji buah markisa yang kaya piceatannol dan piceatannol murni itu sendiri. Kedua zat ini diujikan dan menggunakan peptida beta-amyloid ($A\beta$) sebagai stimulus untuk menginduksi kerusakan neurit dan kematian sel pada model selular Alzheimer.	Piceatannol, scirpusin B, epicatechin, dan resveratrol	Piceatannol yang terkandung dalam ekstrak biji buah markisa memiliki efek neuroprotektif yang kuat dengan mencegah fragmentasi neurit dan menekan kematian sel neuron yang diinduksi oleh $A\beta$. Ekstrak biji markisa berpotensi sebagai makanan fungsional yang neuroprotektif untuk pencegahan dan pengobatan penyakit Alzheimer
Sie <i>et al.</i> (2023)	<i>In vivo</i>	35 Tikus Albino ICR	Pemberian ekstrak biji dan kulit buah markisa (<i>Passiflora edulis</i> var. Tainung No. 1), serta senyawa murni Scirpusin B kepada tikus ICR yang diinduksi dengan skopolamin untuk mengganggu memori. Skopolamin digunakan untuk memicu disfungsi kognitif sebagai model penyakit Alzheimer pada tikus. Efek neuroprotektif diuji melalui uji perilaku <i>passive avoidance</i> untuk mengevaluasi fungsi belajar dan memori.	Piceatannol dan scirpusin B	Ekstrak biji dan kulit markisa (<i>Passiflora edulis</i> var. Tainung No. 1), khususnya piceatannol dan scirpusin B, memiliki efek neuroprotektif. Ekstrak ini mampu menghambat aktivitas enzim asetilkolinesterase (AChE), mencegah agregasi peptida amiloid- β ($A\beta$), dan melindungi sel-sel neuron dari kematian yang diinduksi oleh hidrogen peroksida dan peptida $A\beta$ 25-35.

Referensi	Desain Studi	Jumlah sampel	Intervensi	Senyawa Neuroprotektif	Hasil
Siniawska & Wojdyło (2023)	<i>In vitro</i>	Asetilkolin iodida (untuk AChE) dan butirilkolin klorida (untuk BuChE)	Ekstrak epikarp buah markisa ditambahkan ke dalam campuran reaksi untuk mengevaluasi efek penghambatan terhadap aktivitas enzim AChE dan BuChE. Hasil reaksi enzimatis diukur berdasarkan pembentukan produk berwarna setelah reaksi dengan 5,5'-ditiobis-(2-nitrobenzoic acid) (DTNB), yang terdeteksi pada panjang gelombang 405 nm. Aktivitas penghambatan enzim dievaluasi berdasarkan nilai IC ₅₀ , yang menunjukkan konsentrasi ekstrak yang dibutuhkan untuk menghambat 50% aktivitas enzim	Quercetin, luteolin, proantosianidin, flavan-3-ols dan polifenol lainnya.	Ekstrak epikarp buah markisa ungu (<i>Passiflora edulis</i> Sims) memiliki kemampuan untuk menghambat aktivitas enzim AChE (asetilkolinesterase) dan BuChE (butirilkinolinesterase). Nilai IC ₅₀ yang dihasilkan untuk inhibisi AChE adalah 18,29 mg/mL, sementara untuk BuChE adalah 14,22 mg/mL. Temuan ini menunjukkan bahwa ekstrak tersebut memiliki potensi yang signifikan sebagai agen penghambat enzim yang berperan dalam penyakit neurodegeneratif, seperti PA yang menjadikan ekstrak ini prospektif dalam penggunaan terapeutik alami berefek neuroprotektif.

3.3. Aktivitas Neuroprotektif *Passiflora edulis*

Passiflora edulis, yang umumnya dikenal sebagai buah markisa, telah menunjukkan potensi yang signifikan sebagai agen neuroprotektif, khususnya dalam konteks PA. Penelitian telah mengidentifikasi bahwa ekstrak kulit buah *P. edulis* dapat mengurangi neurotoksisitas yang disebabkan oleh agregasi protein amiloid-beta (A β) dan Tau, yang merupakan ciri khas patologi PA. Ekstrak tersebut meningkatkan kelangsungan hidup neuron dengan merangsang mitofagi, suatu proses yang penting untuk membuang mitokondria yang rusak, sehingga mempertahankan homeostasis mitokondria. Secara khusus, mekanisme tersebut melibatkan aktivasi jalur FOXO3/DAF-16, yang meningkatkan ketahanan mitokondria dengan meningkatkan gen seperti NIX/DCT1 dan SOD3, yang penting untuk ketahanan terhadap stres oksidatif. Modulasi jalur ini menghasilkan peningkatan fungsi memori, pengurangan

kehilangan neuron, dan peningkatan umur pada model AD, menjadikan *P. edulis* kandidat yang menjanjikan untuk mengembangkan terapi yang menargetkan neurodegenerasi terkait AD. Lebih jauh lagi, ekstrak *P. edulis* menawarkan manfaat ganda dalam model PA, baik dalam *Caenorhabditis elegans* maupun sel mamalia, dengan melindungi neuron glutamatergik, yang sangat rentan terhadap patologi PA. Dalam penelitian, ekstrak tersebut membalikkan defisit kognitif dan memperpanjang umur pada nematoda PA, menunjukkan kapasitas untuk meningkatkan ketahanan neuron bahkan dalam kondisi stres neurotoksik yang tinggi. Kehadiran senyawa bioaktif dalam *P. edulis* seperti polifenol, glikosida, dan flavonoid, telah dikaitkan dengan kemampuannya untuk memodulasi jalur seluler utama yang terlibat dalam neuroproteksi. Kemampuannya untuk meningkatkan mitofagi dan menjaga kesehatan seluler menempatkan *P. edulis* sebagai agen neuroterapi yang ampuh, khususnya untuk mengurangi perkembangan gangguan neurodegeneratif seperti PA (Cao *et al.* , 2022).

Markisa mengandung senyawa bioaktif seperti piceatannol, yang menunjukkan sifat neuroprotektif yang menjanjikan. Piceatannol, analog resveratrol yang terhidroksilasi, telah dipelajari karena aktivitas antioksidan, antiinflamasi, dan penangkal radikal bebasnya. Sifat-sifat ini sangat penting dalam memerangi stres oksidatif, yang merupakan faktor kunci dalam patogenesis penyakit neurodegeneratif seperti PA. Efek neuroprotektif senyawa ini dikaitkan dengan kemampuannya untuk mengurangi kematian neuron, memodulasi metabolisme otak, dan memulihkan homeostasis seluler sebagai respons terhadap kerusakan yang disebabkan oleh faktor-faktor seperti iskemia atau hipoksia. Penelitian telah menunjukkan bahwa pemberian piceatannol menghasilkan peningkatan fungsi motorik, kognitif, dan memori pada model hewan yang mengalami cedera otak. Dalam konteks PA, *Passiflora edulis* dapat berfungsi sebagai agen terapeutik potensial karena kemampuan piceatannol untuk mengurangi agregasi amiloid-beta, ciri khas penyakit ini. Sifat antioksidannya semakin mengurangi kerusakan oksidatif yang terlihat pada pasien Alzheimer, meningkatkan kelangsungan hidup dan fungsi neuron. Lebih jauh lagi, dengan meningkatkan fungsi mitokondria dan mengurangi peradangan, piceatannol meningkatkan komunikasi neuron dan pengaturan energi yang lebih baik, yang sering terganggu pada Alzheimer. Hal ini menjadikan *Passiflora edulis* sebagai kandidat yang menarik untuk mengembangkan terapi baru yang bertujuan memperlambat atau mencegah perkembangan PA (Dumont *et al.* , 2019).

Prasertsri *et al.* (2024) melakukan penelitian tentang efek langsung suplementasi jus buah markisa terhadap kemampuan kerja dan perhatian pada peserta yang sehat. Hasilnya menunjukkan bahwa konsumsi sari buah markisa tunggal secara signifikan meningkatkan kemampuan kerja dan perhatian, mungkin dengan meningkatkan fokus perhatian dan mempertahankan kadar glukosa darah pasca makan. Temuan ini menunjukkan bahwa *Passiflora edulis* mungkin berpotensi sebagai agen terapeutik dalam terapi penyakit Alzheimer. Penelitian lebih lanjut diperlukan untuk mengeksplorasi mekanisme yang mendasari efek neuroprotektif buah markisa dan potensi penerapannya dalam pengobatan penyakit neurodegeneratif seperti Alzheimer.

Penelitian Rajan *et al.* (2024) menunjukkan bahwa piceatannol dapat menangkal stres oksidatif dan peradangan, yang keduanya merupakan faktor penting dalam patogenesis penyakit Alzheimer. Sifat neuroprotektif piceatannol dikaitkan dengan kemampuannya untuk meningkatkan aliran darah otak (CBF) dan menghambat jalur apoptosis yang dimediasi oleh pensinyalan c-Jun N-terminal kinase 3 (JNK3). Dalam model iskemik global, piceatannol

menunjukkan peningkatan signifikan dalam fungsi motorik dan memori, yang menunjukkan potensinya sebagai agen terapeutik dalam kondisi neurodegeneratif seperti penyakit Alzheimer. Kemampuan piceatannol untuk meningkatkan CBF dan menurunkan jalur pensinyalan apoptosis memposisikannya sebagai kandidat untuk penyelidikan lebih lanjut dalam konteks terapi Alzheimer. Selain itu, karakteristik anti-inflamasi piceatannol telah diakui dalam berbagai penelitian, yang menyoroti perannya dalam mengurangi neuroinflamasi, kontributor utama kerusakan neuronal pada penyakit Alzheimer. Penghambatan JNK3, protein yang terlibat dalam apoptosis neuronal, semakin menegaskan potensi terapeutik ekstrak *Passiflora edulis*. Dengan mengganggu jalur apoptosis mitokondria dan mengurangi kadar penanda inflamasi, piceatannol tidak hanya melindungi neuron dari kerusakan iskemik tetapi juga mendorong pemulihan fungsi kognitif. Mengingat temuan ini, *Passiflora edulis* muncul sebagai sumber alami yang menjanjikan untuk mengembangkan pengobatan baru yang bertujuan untuk meringankan penurunan kognitif yang terkait dengan penyakit Alzheimer, yang menjamin studi klinis yang lebih luas untuk memvalidasi kemanjuran dan keamanannya pada populasi manusia.

Riset oleh Sato *et al.* (2022) menyoroti bahwa ekstrak biji markisa (EBM), yang kaya akan stilbenoid piceatannol, menunjukkan sifat perlindungan yang signifikan terhadap kematian sel saraf yang diinduksi beta-amiloid ($A\beta$) dalam model sel neuroblastoma manusia (ndSH-SY5Y). Piceatannol telah terbukti mengaktifkan jalur pensinyalan PI3K/Akt, yang memainkan peran penting dalam mengurangi akumulasi spesies oksigen reaktif (ROS) dan mencegah apoptosis pada sel saraf. Mekanisme ini khususnya relevan dalam PA, di mana akumulasi $A\beta$ menyebabkan stres oksidatif dan kerusakan saraf. Temuan ini menunjukkan bahwa EBM dan piceatannol dapat secara efektif menekan fragmentasi neurit yang diinduksi $A\beta$ dan kematian sel saraf, yang menunjukkan potensinya sebagai makanan fungsional untuk pencegahan dan pengobatan AD. Selain itu, studi ini menekankan pentingnya EBM sebagai kandidat yang menjanjikan untuk makanan fungsional neuroprotektif karena kandungan polifenolnya yang kaya, termasuk senyawa seperti scirpusin B dan resveratrol, selain piceatannol. Efek perlindungan yang diamati dalam penelitian ini, dengan EBM dan piceatannol menunjukkan kemanjuran serupa dalam mengurangi neurotoksisitas yang disebabkan $A\beta$, menggarisbawahi potensi senyawa ini dalam aplikasi terapeutik untuk PA. Seiring dengan kemajuan penelitian, penggabungan EBM ke dalam rejimen diet dapat menawarkan pendekatan baru untuk mengurangi efek PA, meningkatkan fungsi otak dan menyediakan strategi pelengkap di samping pengobatan konvensional. Secara keseluruhan, sifat neuroprotektif *Passiflora edulis* menghadirkan kasus yang menarik untuk eksplorasi lebih lanjut dalam konteks PA.

Riset yang dilakukan oleh Sie *et al.* (2023) menyoroti bahwa ekstrak dari biji dan kulit *Passiflora edulis* var. Tainung No. 1 menunjukkan fungsi neuroprotektif yang signifikan terhadap kematian sel neuron yang disebabkan oleh agen berbahaya seperti hidrogen peroksida dan peptida amiloid-beta. Secara khusus, senyawa piceatannol dan scirpusin B, yang diidentifikasi dalam ekstrak, diusulkan sebagai komponen aktif yang berkontribusi terhadap efek perlindungan ini. Penelitian menunjukkan bahwa senyawa ini dapat meningkatkan viabilitas sel dan mendorong pemulihan panjang neurit, yang menunjukkan peran potensial mereka dalam mengurangi penurunan kognitif yang terkait dengan penyakit neurodegeneratif seperti AD. Lebih jauh, percobaan hewan dalam studi ini menunjukkan bahwa praperawatan

dengan berbagai ekstrak dari buah markisa dapat meningkatkan fungsi kognitif pada tikus amnesia yang diinduksi skopolamin. Ekstrak diberikan selama suatu periode, dan hasilnya menunjukkan bahwa mereka dapat secara signifikan meningkatkan perilaku belajar, yang menunjukkan potensi terapeutik mereka dalam disfungsi kognitif. Temuan ini menunjukkan bahwa *Passiflora edulis* dapat berfungsi sebagai sumber alami agen neuroprotektif, yang menawarkan peluang yang menjanjikan untuk mengembangkan makanan fungsional atau suplemen yang bertujuan untuk mencegah atau menunda timbulnya penyakit Alzheimer. Penelitian ini menggarisbawahi pentingnya mengeksplorasi senyawa berbasis tanaman dalam pencarian pengobatan yang efektif untuk gangguan neurodegeneratif.

Sejalan pula dengan riset yang dilakukan oleh Siniawska & Wojdyło (2023), ekstrak kulit buah markisa kaya akan senyawa polifenol, yang telah terbukti memiliki sifat antioksidan yang signifikan. Senyawa ini dapat menetralkan radikal bebas dan mengurangi stres oksidatif, faktor kunci dalam patogenesis penyakit neurodegeneratif seperti Alzheimer. Studi ini menyoroti bahwa ekstrak kulit buah markisa dapat menghambat asetilkolinesterase (AChE) dan butirilkolinesterase (BuChE), enzim yang memecah asetilkolin, neurotransmitter yang penting untuk memori dan pembelajaran. Penghambatan enzim ini menunjukkan bahwa buah markisa dapat membantu mempertahankan kadar asetilkolin yang lebih tinggi di otak, yang berpotensi meningkatkan fungsi kognitif dan menawarkan jalan terapeutik untuk manajemen penyakit Alzheimer. Selain itu, profil polifenol *Passiflora edulis* mencakup berbagai senyawa seperti flavon, flavonol, dan antosianin, yang dikenal karena sifat neuroprotektifnya. Studi ini mengidentifikasi 51 senyawa polifenol dalam ekstrak kulit buah markisa, dengan turunan luteolin dan apigenin yang sangat melimpah. Senyawa-senyawa ini diyakini dapat meningkatkan kapasitas pengikatan terhadap enzim kolinesterase, sehingga meningkatkan efek penghambatannya. Penelitian menunjukkan bahwa ekstrak kulit buah markisa tidak hanya memiliki aktivitas antioksidan dan antiradang, tetapi juga menunjukkan hasil yang menjanjikan dalam memodulasi proses neurodegeneratif yang terkait dengan penyakit Alzheimer. Pendekatan multifaset ini, yang menggabungkan penghambatan enzim dan aktivitas antioksidan, memposisikan *Passiflora edulis* sebagai kandidat potensial untuk penyelidikan lebih lanjut dalam pengembangan strategi terapi untuk penyakit Alzheimer.

4. KESIMPULAN

Hasil berbagai riset menunjukkan bahwa markisa sangat berpotensi sebagai untuk diteliti lebih lanjut sebagai agen neuroprotektif dalam mengatasi PA. Kandungan berbagai senyawa dalam tumbuhan markisa terutama pada bagian biji seperti piceatannol, scirpusin B, flavonoid, dan antioksidan, terbukti memiliki efek neuroprotektif yang ditunjukkan dengan penurunan oksigen reaktif dan senyawa neurotoksik. Inisiasi pengkajian dan studi praklinis maupun klinis terkait markisa perlu dilakukan untuk mengetahui lebih dalam mekanisme dan efektivitas dari senyawa-senyawa yang terkandung di dalamnya. Sehingga pilihan terapi, terutama terapi dengan produk nutrasetikal untuk Penyakit Alzheimer dapat ditambah dan tidak terbatas dengan obat-obatnya yang ada sejauh ini.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada seluruh pihak yang mendukung penyusunan tinjauan literatur ini melalui koreksi dan masukan untuk penyempurnaan artikel ini sehingga artikel ini dapat terselesaikan.

DAFTAR PUSTAKA

- Arai, D., Kataoka, R., Otsuka, S., Kawamura, M., Maruki-Uchida, H., Sai, M., Ito, T., & Nakao, Y. (2016). Piceatannol is superior to resveratrol in promoting neural stem cell differentiation into astrocytes. *Food & Function*, 7(10), 4432–4441.
- Breijyeh, Z., & Karaman, R. (2020). Comprehensive Review on Alzheimer's Disease: Causes and Treatment. *Molecules*, 25(24), 5789.
- Cao, S.-Q., Aman, Y., Fang, E. F., & Tencomnao, T. (2022). P. edulis Extract Protects Against Amyloid- β Toxicity in Alzheimer's Disease Models Through Maintenance of Mitochondrial Homeostasis via the FOXO3/DAF-16 Pathway. *Molecular Neurobiology*, 59(9), 5612–5629.
- Chen, X., Drew, J., Berney, W., & Lei, W. (2021). Neuroprotective Natural Products for Alzheimer's Disease. *Cells*, 10(6), 1309.
- Dumont, U., Sanchez, S., Olivier, B., Chateil, J.-F., Pellerin, L., Beauvieux, M.-C., Bouzier-Sore, A.-K., & Roumes, H. (2019). Maternal consumption of piceatannol: A nutritional neuroprotective strategy against hypoxia-ischemia in rat neonates. *Brain Research*, 1717, 86–94.
- He, X., Luan, F., Yang, Y., Wang, Z., Zhao, Z., Fang, J., Wang, M., Zuo, M., & Li, Y. (2020). Passiflora edulis: An Insight Into Current Researches on Phytochemistry and Pharmacology. *Frontiers in Pharmacology*, 11, 617.
- Javadi, S. F., Giebel, C., Khan, M. A., & Hashim, M. J. (2021). Epidemiology of Alzheimer's disease and other dementias: Rising global burden and forecasted trends. *F1000Research*, 10, 425.
- Peters, M. D. J., Marnie, C., Tricco, A. C., Pollock, D., Munn, Z., Alexander, L., McInerney, P., Godfrey, C. M., & Khalil, H. (2020). Updated methodological guidance for the conduct of scoping reviews. *JBIM Evidence Synthesis*, 18(10), 2119–2126.
- Prasertsri, P., Sinnitithavorn, K., Raroengjai, C., Phichayaworawit, R., Taweekarn, P., Vannajak, K., & Booranasuksakul, U. (2024). Immediate effects of passion fruit juice supplementation on working ability and attention in healthy participants. *Current Research in Physiology*, 7, 100120.
- Rabbito, A., Dulewicz, M., Kulczyńska-Przybik, A., & Mroczko, B. (2020). Biochemical Markers in Alzheimer's Disease. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(6), 1989.
- Rajan, R. K., Kumar, R. P., & Ramanathan, M. (2024). Piceatannol improved cerebral blood flow and attenuated JNK3 and mitochondrial apoptotic pathway in a global ischemic model to produce neuroprotection. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, 397(1), 479–496.
- Rotta, E. M., Rodrigues, C. A., Jardim, I. C. S. F., Maldaner, L., & Visentainer, J. V. (2019). Determination of phenolic compounds and antioxidant activity in passion fruit pulp

- (Passiflora spp.) using a modified QuEChERS method and UHPLC-MS/MS. *LWT*, 100, 397–403.
- Sato, A., Tagai, N., Ogino, Y., Uozumi, H., Kawakami, S., Yamamoto, T., Tanuma, S., Maruki-Uchida, H., Mori, S., & Morita, M. (2022). Passion fruit seed extract protects beta-amyloid-induced neuronal cell death in a differentiated human neuroblastoma SH-SY5Y cell model. *Food Science & Nutrition*, 10(5), 1461–1468.
- Sie, Y.-Y., Chen, L.-C., Li, C.-W., Wang, C.-C., Li, C.-J., Liu, D.-Z., Lee, M.-H., Chen, L.-G., & Hou, W.-C. (2023). Extracts and Scirpusin B from Recycled Seeds and Rinds of Passion Fruits (*Passiflora edulis* var. Tainung No. 1) Exhibit Improved Functions in Scopolamine-Induced Impaired-Memory ICR Mice. *Antioxidants*, 12(12), 2058.
- Siniawska, M., & Wojdyło, A. (2023). Polyphenol Profiling by LC QTOF/ESI-MS and Biological Activity of Purple Passion Fruit Epicarp Extract. *Molecules*, 28(18), 6711.
- Tiwari, S., Atluri, V., Kaushik, A., Yndart, A., & Nair, M. (2019). Alzheimer's disease: Pathogenesis, diagnostics, and therapeutics. *International Journal of Nanomedicine*, Volume 14, 5541–5554.
- Trepson, W. L. (2020). Risk Factors for Alzheimer's Disease. *Science Insights*, 32(2), 125–132.
- Tricco, A. C., Lillie, E., Zarin, W., O'Brien, K. K., Colquhoun, H., Levac, D., Moher, D., Peters, M. D. J., Horsley, T., Weeks, L., Hempel, S., Akl, E. A., Chang, C., McGowan, J., Stewart, L., Hartling, L., Aldcroft, A., Wilson, M. G., Garritty, C., ... Straus, S. E. (2018). PRISMA Extension for Scoping Reviews (PRISMA-ScR): Checklist and Explanation. *Annals of Internal Medicine*, 169(7), 467–473.
- Xu, F.-Q., Wang, N., Fan, W.-W., Zi, C.-T., Zhao, H.-S., Hu, J.-M., & Zhou, J. (2016). Protective effects of cycloartane triterpenoides from *Passiflora edulis* Sims against glutamate-induced neurotoxicity in PC12 cell. *Fitoterapia*, 115, 122–127.
- Zeraik, M. L., & Yariwake, J. H. (2010). Quantification of isoorientin and total flavonoids in *Passiflora edulis* fruit pulp by HPLC-UV/DAD. *Microchemical Journal*, 96(1), 86–91.
- Zvěřová, M. (2019). Clinical aspects of Alzheimer's disease. *Clinical Biochemistry*, 72, 3–6.