

Review Artikel

Potensi Pegagan (*Centella asiatica*) Sebagai Pengobatan Alzheimer

I Nyoman Gargita Ananta Guna^{1*}, I Putu Sanna Yustiantara².

¹Program Studi Farmasi, Fakultas Matematika dan ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Udayana,
gargitaananta@gmail.com

²Program Studi Farmasi, Fakultas Matematika dan ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Udayana,
putrasuandana83@gmail.com

*Penulis Korespondensi

Abstrak—Pegagan (*Centella asiatica* (L.)) adalah tumbuhan herba yang sering dijumpai tumbuh secara alami di berbagai lokasi. Pegagan tumbuh merayap tanpa batang dan memiliki daun tunggal yang membentuk roset akar, berwarna hijau dengan bentuk seperti kipas, sedangkan buahnya berbentuk mirip ginjal. Pegagan adalah anggota dari family Apiaceae (Umbelliferae). *Centella asiatica* dilaporkan memiliki efek antioksidan yang tinggi, meningkatkan daya ingat, menurunkan inflamasi, dan memiliki efek neuroprotektif yang berpotensi dalam terapi Alzheimer. *Review* rtikel ini bertujuan untuk mencari tahu tentang potensi farmakologis Pegagan, khususnya dalam terapi Alzheimer. *Review* artikerl ini menggunakan metode studi dari berbagai sumber literatur seperti Science Direct, Google Scholar, PubMed, Researchgate, dan Elsevier. Hasil dari studi literatur menunjukkan bahwa Pegagan memiliki efek antioksidan yang berdampak pada perlindungan dari berbagai penyakit saraf, salah satunya adalah penyakit Alzheimer. Terapi antioksidan telah dikaitkan dengan penekanan gejala Alzheimer dengan memperlambat kerusakan oksidatif. Dengan adanya efek neuroprotektif dari Pegagan, tumbuhan ini dapat mengurangi pengendapan dari β -amyloid di hipokampus dimana deposit β -amyloid membangkitkan inflamasi neuro dan neurovaskular yang akan berkontribusi dalam neurodegenerasi pada pasien dengan penyakit Alzheimer. Ekstrak pegagan memfasilitasi peningkatan ekspresi ekspresi gen ARE yang dimediasi NRF2 di hippocampus untuk meningkatkan respons antioksidan terhadap toksisitas oksidatif A β . Pada pegagan terkandung senyawa tang disebut *Asiatic Acid* atau asam asiatik yang berperan sebagai anti-AChE efektif tanpa efek samping toksik. Rendahnya kadar ACh di otak Alzheimer berimplikasi pada kebutuhan untuk menghambat AChE untuk memulihkan neurotransmisi kolinergik. Dengan adanya aktivitas anti-AChE pada pegagan, menjadikan pegagan sebagai kandidat yang baik untuk menangani Alzheimer.

Kata Kunci— Alzheimer, *Centella asiatica* L., Fitokimia, Pegagan.

1. PENDAHULUAN

Obat-obatan tradisional di era sekarang telah menjadi pilihan alternatif masyarakat Indonesia dalam mengatasi berbagai penyakit selain obat – obatan kimia. Keanekaragaman hayati di Indonesia khususnya tumbuhan, membuat banyaknya obat tradisional berkembang di kalangan masyarakat. Salah satu tumbuhan yang dimanfaatkan dalam berbagai pengobatan adalah herba pegagan (*Centella asiatica* (L.)). Pegagan adalah tanaman herba tropis yang termasuk dalam famili Apiaceae dan berasal dari dataran rendah dan rawa-rawa basah di Asia Tenggara termasuk Malaysia, Indonesia, Sri Lanka, Cina, India, dan juga ditemukan di Afrika, Australia, dan Madagaskar.[1] Tumbuhan ini tumbuh merayap tanpa batang dan memiliki tinggi berkisar antara 10 hingga 50 cm. Pegagan memiliki daun tunggal yang membentuk roset akar

dan terdiri dari 2 hingga 10 helai daun. Daunnya berwarna hijau dengan bentuk seperti kipas, sedangkan buahnya berbentuk mirip ginjal. Beberapa varietas pegagan memiliki daun yang memiliki permukaan licin dan bagian punggungnya, tepi daun yang sedikit melengkung ke atas, bergerigi, dan berambut. Tulang daun tumbuhan ini berpusat di pangkal dan merambat ke ujung daun, dengan diameter sekitar 1 hingga 7 cm.[2] Pegagan mengandung banyak senyawa bioaktif yang bias dimanfaatkan menjadi berbagai obat tradisional.

Berdasarkan pada penelitian yang pernah dilakukan didapatkan hasil bahwa pada ekstrak herbal kimia pegagan mengandung senyawa kimia seperti alkaloid, saponin, tanin, fenolik, flavonoid, glikosida, steroid, dan triterpenoid. Senyawa utama yang terkandung didalam daun pegagan adalah senyawa triterpenoid [3]. Senyawa tripernoid yang ada didalam daun pegagan diprediksikan memiliki hubungan dengan agen penghambat ChAt sehingga dengan adanya hal tersebut diperlukan dilakukan kajian lebih lanjut untuk mengetahui lebih lanjut mengenai hal tersebut.[4] Senyawa lainnya yang terkandung pada pegagan diantaranya, seperti Asam Asiatik, *asiaticoside*, *madecassoside*, Asam madeccasic (*6-hydroxyasiatic acid*), Asam betulini, Asam thankuni, dan Asam isothankunic. *Centella asiatica* dilaporkan memiliki efek antioksidan yang tinggi, mempermudah penyembuhan luka, meningkatkan daya ingat, menurunkan inflamasi, dan meningkatkan aktivitas kognitif [5].

Alzheimer Disease (AD) adalah gangguan demensia yang paling umum di seluruh dunia pada usia lanjut yang masih belum dapat disembuhkan bahkan setelah lebih dari seratus tahun sejak ditemukan. Karena prevalensinya di seluruh dunia dan sifatnya yang progresif, AD memiliki dampak sosial dan ekonomi yang tinggi pada masyarakat[6] pada tahun 2018, diperkirakan jumlah pasien demensia akan meningkat menjadi 82 juta pada tahun 2030, dan 152 juta pada tahun 2050. Pada tahun 2018, US\$ 1 triliun dihabiskan di seluruh dunia untuk pengobatan demensia dan diperkirakan jumlah ini akan meningkat dua kali lipat pada tahun 2030. Terdapat 9,9 juta kasus demensia yang baru dilaporkan di seluruh dunia, yaitu satu kasus demensia baru setiap 3 detik [7]. Perubahan yang terjadi pada penderita AD yakni deposisi ekstraneuronal protein amyloid- β (dikenal sebagai plak beta-amiloid) bersama dengan pengendapan protein tau yang abnormal di dalam neuron (dikenal sebagai kusut tau). Perubahan otak patologis ini menyebabkan neurodegenerasi [8] dan telah dikaitkan dengan berbagai faktor etiologi seperti peradangan saraf, kerusakan membran saraf, mutasi gen (di bawah 5%), stres oksidatif, pembentukan molekul toksik, kesalahan pelipatan protein, dan mitokondria yang tidak berfungsi [9].

Faktor yang sangat berperan dalam meningkatkan risiko terjadinya penyakit Alzheimer adalah usia tua, jenis kelamin perempuan, dan genotip Apo $\epsilon 4$. Selain itu, faktor risiko lainnya dapat berupa adanya riwayat keluarga yang menderita penyakit Alzheimer, riwayat trauma kepala dengan gegar otak, tingkat pendidikan yang rendah, peningkatan kadar homosistein dan kolesterol, penurunan kadar asam folat serum, perokok, diabetes, hipertensi, kurang berolahraga, diet tinggi lemak, serta diet rendah buah dan sayur. Pria dan wanita pada dasarnya memiliki frekuensi yang sama ketika disesuaikan berdasar usia. Namun, karena wanita hidup lebih lama, rasio wanita banding pria menjadi 2:1. Selain itu, wanita karier alel Apo $\epsilon 4$ lebih rentan

dibandingkan dengan pria karier alel Apo ε4 [5]. Akumulasi tingkat radikal bebas yang terlalu tinggi di otak, juga menyebabkan keadaan stres oksidatif yang mungkin memiliki efek merusak yang berpuncak pada degenerasi saraf dimana ini adalah ciri khas otak yang mengalami Alzheimer. Akumulasi patologis radikal bebas di otak membebani sistem pertahanan antioksidan tubuh sehingga mengganggu keseimbangan antara jumlah radikal bebas dan cadangan antioksidan yang tersedia yang pada gilirannya sangat merugikan otak. Hal ini dapat mengakibatkan pembentukan plak pikun di otak pasien Alzheimer yang mengarah ke demensia. [10]

Terdapat dua hipotesis yang telah diterima secara luas yakni hipotesis stres oksidatif dan kolinergik untuk timbulnya dan perkembangan Alzheimer. Keduanya diterima secara luas karena relevansinya dengan penemuan obat anti-AD berdasarkan produk alami yang berasal dari tanaman.[11] Hipotesis kolinergik berkaitan dengan gangguan homeostasis neurokimia yang mengakibatkan penurunan neurotransmisi kolinergik secara terus-menerus. Kerusakan fungsi kognitif pada Alzheimer telah terbukti terjadi sebagai akibat dari defisit kolinergik dan kemudian menurunkan kadar neurotransmitter, asetilkolin (ACh), di otak karena hidrolisis enzimatis oleh kolinesterase yang terkait dengan plak amiloid [12]. Pegagan (*Centella asiatica* (L.) Urb) adalah salah satu tanaman obat penting yang digunakan oleh sistem pengobatan tradisional untuk pengobatan berbagai masalah kesehatan termasuk gangguan kognitif. Selain itu Pegagan telah terbukti memiliki kemampuan untuk mengurangi peningkatan kadar asetilkolinesterase (AChE), inflamasi, dan aktivitas stres oksidatif.[13] Selain gangguan kolinergik, stres oksidatif juga merupakan faktor penting lainnya untuk timbulnya dan perkembangan Alzheimer. Stres oksidatif muncul ketika ada ketidakcukupan sistem pertahanan antioksidan fisiologis untuk memerangi akumulasi radikal bebas atau spesies oksigen reaktif/*Reactive Oxygen Species* (ROS) di dalam tubuh. Sebagian besar ROS merupakan produk intraseluler dari kerja fisiologis normal tubuh[1] seperti pada mitokondria yang kemudian melepaskan elektron berenergi tinggi yang dapat merusak setiap biomolekul sel otak. Kerentanan jaringan tubuh terhadap kerusakan oksidatif bervariasi, tetapi jaringan otak dianggap lebih rentan terhadap stres oksidatif karena kaya akan kandungan lipid dan tingkat metabolisme oksidatif yang tinggi. [14] Peningkatan ROS akan mempengaruhi protein prekursor amyloid (APP) yang selanjutnya meningkatkan produksi oligomer Amiloid-β (Aβ) [15], dimana akumulasi oligomer Aβ yang dianggap neurotoksik akan membentuk plak amyloid yang merupakan penyebab Alzheimer.

2. METODE

Metode penulisan dilakukan dengan melakukan tinjauan pustaka (*literature review*) yang melibatkan pencarian jurnal secara *online* melalui platform seperti *Google Scholar*, *PubMed*, *Science Direct*, dan *Frotiers* serta mencari literatur ilmiah lainnya yang telah diterbitkan dalam lima tahun terakhir. Basis data ini dipilih karena berisi banyak jurnal teks lengkap gratis. Pencarian dilakukan dengan menggunakan kata kunci seperti "*Centella asiatica* alzheimer", "*Centella asiatica* β-amyloid", "pengaruh pegagan terhadap alzheimer", "neuroprotektif pegagan", "*centella asiatica* cognitive function" dan "Antioksidan *Centella asiatica* untuk

pengobatan alzheimer." Setelah pustaka terkumpul, kemudian dilakukan pengkajian data dan disusun sesuai dengan kerangka kerja yang telah ditetapkan. Pemilihan pustaka menggunakan rentang tahun 2018 hingga tahun 2023 agar informasi yang dimuat di pustaka adalah informasi terbaru. Kajian ini dimaksudkan untuk mengetahui potensi Pegagan sebagai pengobatan Alzheimer yang kemudian penulis susun dalam bentuk kajian literatur (*literature review*)

3. HASIL DAN PEMBAHASAN

Alzheimer Disease (AD) Pertama kali diidentifikasi oleh Alois Alzheimer, ciri-ciri mikroskopis utama meliputi plak amiloid neuritik dan *neurofibrillary tangles* (NFT). Plak amiloid menandai akumulasi ekstraseluler dan pengendapan Amyloid- β ($A\beta$) yang merupakan produk dari pemrosesan *Amyloid Precursor Protein* (APP).[8] Mekanisme utama pembentukan plak $A\beta$ melibatkan konversi monomer $A\beta$ yang tidak teratur menjadi struktur lembaran β , yang mengarah pada pembentukan fibril neurotoksik. Protein prekursor amiloid terakumulasi di otak setelah dipecah oleh enzim β -sekretase, menghasilkan produksi plak β -amiloid, yang kemudian menyebabkan akumulasi protein $A\beta$. Sebagai hasil dari bentuk pemotongan ini, beberapa bahan kimia yang berbeda tercipta, yang masing-masing memiliki potensi untuk berperan dalam perkembangan AD dari waktu ke waktu. Di sisi lain, molekul $A\beta$ memiliki kecenderungan yang tinggi untuk salah melipat, molekul ini akan terakumulasi dan membentuk oligomer, yang terakumulasi di otak dan akhirnya membentuk plak, yang mengakibatkan hilangnya fungsi sistem saraf.[16]

Otak penderita Alzheimer menunjukkan adanya keadaan kompleks yang mungkin merupakan kombinasi dari degenerasi saraf, defisit kolinergik, plak $A\beta$ neuron yang khas, dan kekusutan neurofibriler protein tau [17]. Penurunan neurotransmisi kolinergik juga telah dilaporkan karena adanya degenerasi neuron kolinergik di otak yang mengakibatkan penurunan kognitif pada pasien AD, yakni penurunan transmisi kolinergik yang melibatkan asetilkolin, yang merupakan sebuah neurotransmitter. Meskipun AD ditunjukkan oleh akumulasi neurofibrillary tangles dan plak amiloid, beberapa bukti menunjukkan keterlibatan AChE dalam patogenesis AD [18]. Hilangnya neuron kolinergik yang parah di otak berpotensi memberikan dampak besar pada semua aspek kognitif dan perilaku pada pasien AD. Oleh karena itu, obat yang menargetkan sistem kolinergik merupakan pilihan yang paling populer sejauh ini untuk mengobati pasien AD.

Berdasarkan informasi dari beberapa penelitian yang telah dilakukan oleh peneliti, Pegagan (*Centella asiatica* L. (Urb.)) memiliki potensi sebagai bahan alami yang bersifat neuroprotektif dan berperan dalam terapi alzheimer. Berdasarkan kajian literatur yang telah dilakukan, data mengenai potensi pegagan sebagai pengobatan Alzheimer yang berasal dari berbagai sumber telah disusun dan disajikan dalam Tabel 1.

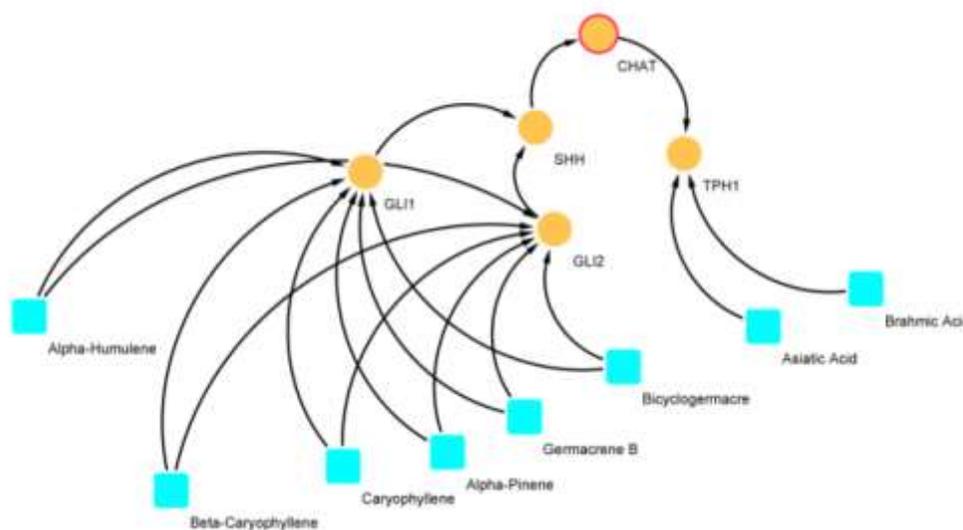
Tabel 1. Aktivitas Pegagan sebagai Pengobatan Alzheimer.

No	Judul dan Tahun Penelitian	Hasil Penelitian
1	Investigasi Bahan Aktif Pegagan Berdasarkan Jejaring dengan Protein Target : Studi Pencarian Obat Alzheimer Secara In Silico	Senyawa aktif pegagan memiliki sifat yang mirip dengan kriteria obat dan toksisitas ringan – sedang sehingga berpotensi sebagai obat <i>Alzheimer</i> . Senyawa aktif daun pegagan yang berpotensi sebagai obat adalah <i>Brahmic acid</i> , α -Humulene, β -caryophyllene, Bicyclogermacrene, Germacrene B, α -pinene, Caryophyllene. Senyawa aktif pegagan berpotensi sebagai obat Alzhemiers berdasarkan uji Lipinski dan ADMET yakni sebesar 87,5% [4]
2	PENGARUH EKSTRAK PEGAGAN (<i>Centella asiatica</i>) TERHADAP DAYA INGAT MENCIT (<i>Mus musculus</i>) YANG DIINDUKSI STREPTOZOTOCIN (STZ)	Pegagan dapat mencegah degenerasi saraf, membantu menjaga fungsi neuron hipokampus dan interneuron dengan cara mengekspresikan Na^+/K^+ -ATP-ase dalam membran aksonal dan dendritiknya karena penurunan aktivitas Na^+/K^+ -ATP-ase dapat mempengaruhi fungsi kognitif. Pemberian <i>C. asiatica</i> dapat mengembalikan Ca^{2+} dan Mg^{2+} -ATP-ase aktivitas hipokampus sehingga mengembalikan fungsi hipokampus dan dapat meningkatkan daya ingat. Ekstrak pegagan (<i>Centella asiatica</i>) berpengaruh terhadap daya ingat mencit (<i>Mus musculus</i>) yang diinduksi streptozotocin (STZ).[19]
3	<i>Centella Asiatica</i> Attenuates Hippocampal Mitochondrial Dysfunction and Improves Memory and Executive Function in B-Amyloid Overexpressing Mice	Perawatan yang relatif singkat dengan ekstrak meningkatkan ekspresi gen sinaptik dan meningkatkan beberapa domain kinerja kognitif yang berbeda pada hewan 5xFAD, termasuk pembelajaran, memori, dan fungsi eksekutif. Efek peningkatan kognitif ini muncul secara independen dari pengurangan plak $\text{A}\beta$ karena meskipun CAW mengurangi beban plak $\text{A}\beta$ di hipokampus, CAW tidak mempengaruhi kadar $\text{A}\beta$ di korteks, namun perbaikan diamati pada tugas-tugas yang dimediasi hipokampus dan korteks. Pengobatan CAW juga meningkatkan fungsi mitokondria hipokampus dan menginduksi ekspresi gen respons mitokondria serta antioksidan di otak tikus 5xFAD. Meskipun hubungan pasti antara efek-efek ini masih harus

		dijelaskan, serta senyawa mana dari ekstrak yang bertanggung jawab atas setiap efek, fakta bahwa disfungsi sinaptik dan gangguan kognitif menyertai stres oksidatif dan disfungsi mitokondria pada banyak kondisi neurologis serta penuaan menunjukkan potensi terapeutik untuk CAW di luar AD.[20]
4	Inhibitory Effects of Raw-Extract <i>Centella asiatica</i> (RECA) on Acetylcholinesterase, Inflammations, and Oxidative Stress Activities via In Vitro and In Vivo	Penelitian ini melaporkan kemampuan ekstrak etanolik <i>C. asiatica</i> (RECA) dalam menghambat aktivitas asetilkolinesterase (AChE) dan kemungkinan hubungannya dalam menekan peningkatan ekspresi sitokin/mediator proinflamasi dan stres oksidatif melalui model penyakit <i>Alzheimer</i> (AD) secara in vitro dan in vivo. Meskipun AD dimanifestasikan oleh akumulasi neurofibrillary kusut dan plak amiloid, beberapa bukti menunjukkan keterlibatan AChE dalam patogenesis AD. Penghambatan enzim AChE oleh RECA dapat meningkatkan jumlah neurotransmitter asetilkolin dan dengan demikian meningkatkan transmisi sinaptik di otak penderita AD. Telah diketahui bahwa modifikasi yang paling signifikan pada pasien DA adalah penurunan kadar asetilkolin (ACh) di korteks dan hipokampus otak. Akibatnya, penghambatan AChE, di mana enzim yang bertanggung jawab untuk hidrolisis ACh dalam interaksi sinapsis kolinergik, mungkin merupakan target yang cocok untuk terapi AD. [13]
5	<i>Centella asiatica</i> Improves Memory and Promotes Antioxidative Signaling in 5XFAD Mice	Pengobatan model tikus <i>Alzheimer Disease</i> (AD) 5XFAD dan model tikus <i>Wild-Type</i> (WT) dengan <i>Centella asiatica Water</i> (CAW) menunjukkan peningkatan memori yang bergantung pada dosis tanpa memandang jenis kelamin atau patologi, tanpa memengaruhi beban plak amiloid. Peningkatan memori dengan pengobatan CAW dapat dikaitkan dengan peningkatan ekspresi gen ARE, terutama di hippocampus, yang mengindikasikan adanya penurunan stres oksidatif selain respons seluler alami terhadap patologi. Selain itu, pengobatan

	<p>CAW mengurangi SOD1 yang terkait dengan plak di hipokampus dan korteks. Oleh karena itu, kami mendalilkan bahwa pengobatan CAW meningkatkan respons antioksidan yang berlawanan dengan peningkatan stres oksidatif yang didorong oleh patologi, yang mengurangi distrofi neuritik pada neuron yang mengelilingi plak amiloid yang pada akhirnya mempertahankan fungsi kognitif.[21]</p>
--	--

Tanaman pegagan diduga sebagai obat pencegah Alzheimer dikarenakan di dalamnya mengandung senyawa *Asiatic acid*, *Asiaticin*, *Brahmic acid*, *Brahminoside*, *Madecassic acid*, *Thankuniside*, *Sesquiterpenes*, α -*Humulene*, β -*caryophyllene*, *bicyclogermacrene*, *germacrene B* and *germacrene D*, *Monoterpenes*, *myrcene*, γ -*terpinene* dan α -*pinene* (Abbas, dkk 2020). Menurut Mustakim dkk, dari 12 senyawa yang terkandung pada pegagan didapatkan 8 senyawa yang berperan penting dalam penyakit Alzheimer. [4]



Gambar 1. Jejaring senyawa aktif pada pegagan terhadap enzim Choline Acetyltransferase (ChAt) penyebab Alzheimer menggunakan Cytoscape [4]

Pada gambar 1, ditunjukkan bahwa semua senyawa aktif dari pegagan tidak berhubungan langsung ChAt. Semua senyawa tersebut harus melalui protein lainnya yang berperan sebagai penghubung, dan dari protein penghubung tersebut dapat berinteraksi langsung dengan ChAt. *Asiatic acid* dan *Brahmic acid* harus berinteraksi dengan protein TPH 1 terlebih dahulu untuk kemudian berhubungan dengan ChAt. Sedangkan, lima senyawa lainnya yaitu α -*Humulene*, β -*caryophyllene*, *Bicyclogermacrene*, *Caryophyllene*, dan *Germacrene B*, harus melalui protein GLI 1 dan GLI 2 untuk kemudian melalui protein SHH dan selanjutnya menuju protein ChAt. Sedangkan senyawa α -*pinene* harus melalui hubungan dengan CXCR3 dan beberapa protein

penghubung lainnya untuk kemudian berhubungan dengan GLI hingga pada ChAt. Interaksi senyawa – ini dengan ChAT penting karena akan berpengaruh terhadap produksi asetilkolin (ACh) yang merupakan neurotransmitter. Kekurangan asetilkolin akan menyebabkan penurunan transmisi kolinergik, dimana hal tersebut akan menjadi penyebab AD. Berdasarkan uji Lipinski dan ADMET, senyawa aktif pegagan berpotensi sebagai obat alzheimer yakni sebesar 87,5%.

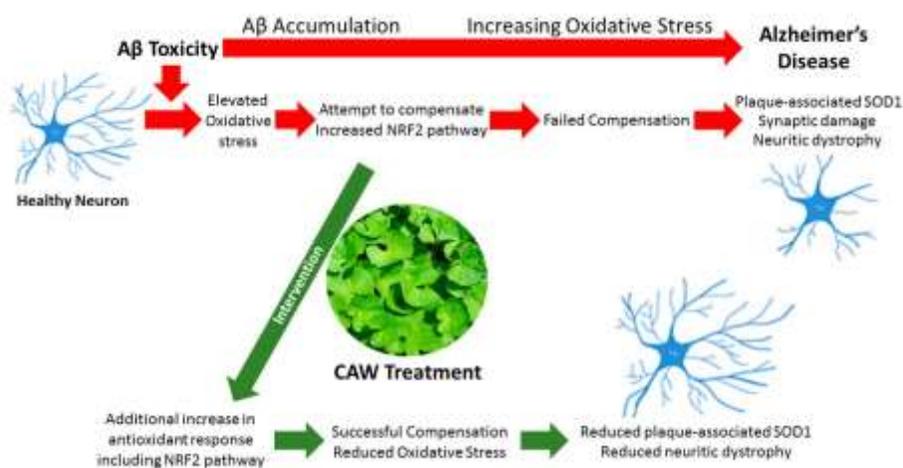
Menurut Hafiz dkk, penghambatan enzim AChE oleh *Raw Extract Centella asiatica* (RECA) dapat meningkatkan jumlah neurotransmitter asetilkolin dan dengan demikian meningkatkan transmisi sinaptik di otak penderita AD dengan kata lain ekstrak pegagan memiliki aktivitas anti-AChE .[13] Enzim AChE termasuk dalam kolinesterase yang merupakan hidrolase ester karboksil khusus. Asetilkolinesterase (AChE) merupakan enzim yang berfungsi sebagai katalisator pada pemecahan asetilkolin (ACh) menjadi bentuk yang tidak aktif yaitu asetat dan kolin. AChE dianggap sebagai enzim target untuk pengobatan AD berdasarkan aksi hidrolitiknya pada ACh yang mengarah pada penurunan tingkat ACh di otak AD. Aktivitas AChE yang tinggi secara tidak normal menghasilkan penurunan konsentrasi ACh di otak yang mengarah ke keadaan defisit kolinergik yang berkontribusi pada perkembangan dan perkembangan AD. [15] Peran asam asiatik sebagai penghambat anti-AChE diselidiki dalam kultur sel hipokampus di mana asam asiatik diaplikasikan pada kultur sel diikuti dengan analisis aktivitas AChE dan kemungkinan toksisitas asam asiatik. Studi ini melaporkan asam asiatik sebagai penghambat AChE yang efektif tanpa efek samping toksik pada kultur sel hipokampus.

Menurut Suryanti, Diabetes Melitus juga dapat menyebabkan penyakit saraf yang berdampak pada penurunan volume hipokampus, penurunan memori serta pembelajaran.[19] Dibuktikan bahwa hiperglikemia oleh induksi Streptozotocin (STZ) meningkatkan produksi oksigen reaktif untuk semua jaringan di seluruh glukosa oksidasi autooksidasi dan glikosilasi. Hiperglikemia dapat terjadi stres oksidatif. Stres yang kronik akan mengubah susunan saraf di hipokampus yaitu menurunkan dendrite spines dan reseptor N-methyl D-Aspartate (NMDA) bahwa komponen tersebut ialah struktur penting untuk daya ingat. STZ dapat menyebabkan gangguan reseptor insulin pada otak yang kemudian mengakibatkan perubahan glikogen sintase kinase. Setelah itu, perubahan tersebut akan menyebabkan terjadinya peningkatan fosforilasi, kusutnya benang neurofibril atau *neurofibrillary tangles* (NFT) dan adanya plak Amiloid- β ($A\beta$) atau dikenal dengan plak pikun. Kemudian dapat berimbas pada disfungsi neuron dan saraf yang menyebabkan penyakit Alzheimer. Pemberian *Centella asiatica* dapat mengembalikan fungsi hipokampus dan dapat meningkatkan daya ingat.

Menurut Gray dkk, Efek peningkatan kognitif pada tikus model muncul secara independen dari pengurangan plak $A\beta$ karena meskipun CAW mengurangi beban plak $A\beta$ di hipokampus, CAW tidak mempengaruhi kadar $A\beta$ di korteks, namun perbaikan diamati pada tugas-tugas yang dimediasi hipokampus dan korteks. Pengobatan CAW juga meningkatkan fungsi mitokondria hipokampus dan menginduksi ekspresi gen respons mitokondria serta antioksidan di otak tikus 5xFAD.[22] Telah dilakukan tes *Object Location Memory* (OLM) dimana OLM adalah tes memori spasial yang bergantung pada kerja hipokampus. *Tes Conditioned Fear Response* (CFR) juga dilakukan untuk menilai memori kontekstual. Dilaporkan bahwa terapi dengan ekstrak

pegagan sebelum dan selama pengujian perilaku berlangsung dapat meningkatkan kinerja model tikus 5x FAD dalam tes OLM dan FCR. Penderita Alzheimer juga ditandai dengan adanya peningkatan disfungsi mitokondria dan stres oksidatif, beberapa studi menunjukkan bahwa perubahan bioenergi mitokondria di otak kemungkinan menyebabkan penurunan kognitif pada penderita Alzheimer. Dilaporkan bahwa pengobatan ekstrak pegagan oral dapat mengurangi defisit ekspresi gen mitokondria dan meningkatkan fungsi mitokondria pada hipokampus tikus 5x FAD yang diobati.[20]

Menurut Matthews dkk, peningkatan kemampuan ingatan yang dihasilkan dari pengobatan dengan CAW mungkin disebabkan oleh peningkatan aktivitas gen ARE, terutama dalam daerah hipokampus, yang menunjukkan pengurangan kadar stres oksidatif serta merespons secara alami terhadap patologi sel.[21] Stres oksidatif yang berhubungan dengan patologi $A\beta$ memainkan peran penting dalam kematian neuron di otak penderita Alzheimer. Jalur pensinyalan antioksidan NRF2 (serta beberapa mediator lainnya) berfungsi sebagai bagian dari pertahanan seluler terhadap kerusakan oksidatif yang dimediasi *Reactive Oxygen Species* (ROS). Matthews, dkk juga menemukan bahwa hubungan positif respon dosis *Centella asiatica Water* (CAW) dengan transkrip gen ARE (Nrf2, Ho-1, Nqo1, Gclc) di hipokampus memberikan bukti bahwa aktivitas antioksidan yang melekat dalam pengobatan CAW berpotensi memfasilitasi perlindungan neuron hipokampus. Peningkatan kemampuan kognitif berarti bahwa CAW memberikan efek neuroprotektif terhadap toksisitas $A\beta$ dengan mengurangi stres oksidatif dan kemungkinan mitigasi distrofi neurotik di sekitar plak. Hal ini didukung oleh penelitian sebelumnya, yang menggunakan terapi antioksidan untuk mengurangi stres oksidatif dan menunjukkan sifat reversibel dari distrofi neuritik yang diamati karena patologi AD pada tikus transgenik APP / PS1. Oleh karena itu, kami mendalilkan bahwa penggunaan CAW untuk mengatasi stres oksidatif dapat dilakukan, setidaknya melalui pensinyalan antioksidan ARE, seperti yang ditunjukkan oleh berkurangnya kadar SOD1 terkait $A\beta$. Dimana ekspresi SOD1 yang meningkat menunjukkan tingginya tingkat stress oksidatif yang disebabkan oleh $A\beta$. [23]



Gambar 2. Model Dugaan Perlindungan Antioksidan CAW pada Neuron 5x FAD [21]

Pada gambar diatas, terlihat bahwa CAW memfasilitasi peningkatan ekspresi ekspresi gen ARE yang dimediasi NRF2 di hippocampus untuk meningkatkan respons antioksidan terhadap toksisitas oksidatif A β . Tindakan pencegahan yang diperantarai oleh CAW terhadap peningkatan ROS (*Reactive Oxygen Species*) di neuron mengakibatkan pengurangan stres oksidatif dan akan berdampak pada berkurangnya SOD1 yang terkait dengan plak. Ini berkaitan dengan pengurangan distrofi neuritik dan pada akhirnya mencegah kerusakan sinaptik yang bersifat permanen dan kematian saraf. Anti-AChE telah terbukti menjadi molekul multifungsi yang tidak hanya memiliki peran langsung dalam penghambatan AChE tetapi juga bekerja sebagai detoksifikasi radikal bebas dan agen antiinflamasi. Beragam fungsi biologis anti-AChE yang penting secara terapeutik ini menjadikannya kandidat yang baik sebagai bagian dari rejimen pengobatan AD.

4. KESIMPULAN

Pegagan adalah tanaman herba tropis yang telah luas digunakan sebagai pengobatan tradisional dan mulai dikembangkan di era sekarang karena pegagan mengandung banyak senyawa yang memiliki aktivitas antioksidan. Terapi antioksidan telah dikaitkan dengan penekanan gejala terkait *Alzheimer Disease* (AD) dengan memperlambat kerusakan oksidatif seperti yang telah ditunjukkan pada beberapa penelitian yang menggunakan model tikus AD. Anti-AChE telah terbukti menjadi molekul multifungsi yang tidak hanya memiliki peran langsung dalam penghambatan AChE tetapi juga bekerja sebagai detoksifikasi radikal bebas dan agen antiinflamasi. Ekstrak pegagan memfasilitasi peningkatan ekspresi ekspresi gen ARE yang dimediasi NRF2 di hippocampus untuk meningkatkan respons antioksidan terhadap toksisitas oksidatif A β . Sejumlah penelitian menekankan dampak stres oksidatif sebagai salah satu faktor kunci dalam perkembangan berbagai gangguan neurodegeneratif termasuk AD. Pada pegagan terkandung senyawa yang disebut *Asiatic Acid* atau asam asiatik yang berperan sebagai penghambat AChE (anti-AChE) yang diselidiki dalam kultur sel hipokampus di mana asam asiatik diaplikasikan pada kultur sel diikuti dengan analisis aktivitas AChE dan kemungkinan toksisitas asam asiatik. Didapatkan bahwa asam asiatik sebagai penghambat AChE yang efektif tanpa efek samping toksik pada kultur sel hipokampus. Rendahnya kadar ACh di otak Alzheimer berimplikasi pada kebutuhan untuk menekan aktivitas AChE untuk memulihkan transmisi neurotransmisi kolinergik dan karenanya pentingnya anti-AChE menjadi jelas. Dengan adanya aktivitas anti-AChE pada pegagan, menjadikan pegagan sebagai kandidat yang baik untuk menangani Alzheimer

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis menyampaikan ucapan terima kasih kepada Koordinator Program Studi S1 Farmasi Universitas Udayana, dosen pembimbing, serta teman – teman mahasiswa Program Studi S1 Farmasi FMIPA Universitas Udayana atas dukungannya dalam penulisan review artikel ini.

DAFTAR PUSTAKA

- [1] S. Abbas, N. S. Shafie, M. I. Ghazali, N. A. Z. Abidin, M. K. Mustafa, and F. Kormin, "A review of antioxidant and anti-acetylcholinesterase activities of *Centella asiatica* (L.) Urb. for the treatment of Alzheimer's disease," *Food Res*, p. pp-pp, 2020, [Online]. Available: <http://www.myfoodresearch.com>
- [2] A. Aprilia Pangalila, Y. Tri Atmodjo Reubun, F. Evma Rahayu, and P. Studi Farmasi, "Review: Pemanfaatan Obat Herbal pada Penyakit Alzheimer dari Tiga Tanaman di Indonesia," *Jurnal Ayurveda Medistra*, vol. 4, pp. 34–47, 2022, [Online]. Available: <http://ojs.stikesmedistra-indonesia.ac.id/>
- [3] Y. Tri Atmodjo Reubun *et al.*, "Penghambatan Enzim Asetilkolinesterase dari Ekstrak Herba Pegagan (*Centella asiatica* (L.) Urb), Ekstrak Daun Kelor (*Moringa oleifera* Lam.) dan Kombinasinya Inhibition of Acetylcholinesterase by Extracts of Gotu Kola (*Centella asiatica* (L.) Urb), *Moringa* (*Moringa oleifera* Lam.) Leaves, and Their Combinations," 2020.
- [4] M. Mustakim *et al.*, "Investigasi Bahan Aktif Pegagan Berdasarkan Jejaring Dengan Protein Target : Studi Pencarian Obat Alzheimer Secara In Silico Investigation Of Terpenoid From Pegagan Based On Network-Target Protein : Study Of Discovery Drug For Alzheimer Via In Silico," *Journal of Biological Sciences*, vol. 9, no. 1, pp. 122–129, 2022, doi: 10.24843/metamorfosa.2021.v09.i01.p12.
- [5] R. Lisiswanti and S. Ronna Fiskasari, "Centella asiatica) terhadap Pengobatan Penyakit Alzheimer Majority | Volume 6 | Nomor 2 | Maret," 2017.
- [6] C. Franceschi *et al.*, "The continuum of aging and age-related diseases: Common mechanisms but different rates," *Frontiers in Medicine*, vol. 5, no. MAR. Frontiers Media S.A., Mar. 01, 2018. doi: 10.3389/fmed.2018.00061.
- [7] D. International, "World Alzheimer Report 2018 - The state of the art of dementia research: New frontiers; World Alzheimer Report 2018 - The state of the art of dementia research: New frontiers," 2018.
- [8] X. Q. Chen and W. C. Mobley, "Alzheimer disease pathogenesis: Insights from molecular and cellular biology studies of oligomeric A β and tau species," *Frontiers in Neuroscience*, vol. 13, no. JUN. Frontiers Media S.A., 2019. doi: 10.3389/fnins.2019.00659.
- [9] C. Wider and Z. K. Wszolek, "Etiology and pathophysiology of frontotemporal dementia, Parkinson disease and Alzheimer disease: Lessons from genetic studies," in *Neurodegenerative Diseases*, Mar. 2008, pp. 122–125. doi: 10.1159/000113680.
- [10] J. Wojsiat, K. M. Zoltowska, K. Laskowska-Kaszub, and U. Wojda, "Oxidant/Antioxidant Imbalance in Alzheimer's Disease: Therapeutic and Diagnostic Prospects," *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, vol. 2018. Hindawi Limited, 2018. doi: 10.1155/2018/6435861.
- [11] S. Habtemariam, "Natural products in Alzheimer's disease therapy: Would old therapeutic approaches fix the broken promise of modern medicines?," *Molecules*, vol. 24, no. 8. MDPI AG, Apr. 17, 2019. doi: 10.3390/molecules24081519.

- [12] H. Hampel *et al.*, “The cholinergic system in the pathophysiology and treatment of Alzheimer’s disease,” *Brain*, vol. 141, no. 7. Oxford University Press, pp. 1917–1933, Jul. 01, 2018. doi: 10.1093/brain/awy132.
- [13] Z. Z. Hafiz, M. A. Mohd Amin, R. M. Johari James, L. K. Teh, M. Z. Salleh, and M. I. Adenan, “Inhibitory Effects of Raw-Extract *Centella asiatica* (RECA) on Acetylcholinesterase, Inflammations, and Oxidative Stress Activities via in Vitro and in Vivo,” *Molecules*, vol. 25, no. 4, Feb. 2020, doi: 10.3390/molecules25040892.
- [14] J. N. Copley, M. L. Fiorello, and D. M. Bailey, “13 reasons why the brain is susceptible to oxidative stress,” *Redox Biology*, vol. 15. Elsevier B.V., pp. 490–503, May 01, 2018. doi: 10.1016/j.redox.2018.01.008.
- [15] S. Chakraborty and A. Sinha, “Therapeutic Property, Pharmacokinetics and Benefits of Asiatic Acid-A Triterpenoid Of *Centella Asiatica* In Alzheimer Disease: An In-Depth Review,” *Asian Journal of Pharmaceutical Research and Development*, vol. 11, no. 4, pp. 162–176, 2023, doi: 10.22270/ajprd.v11i4.1302.
- [16] B. Chakraborty *et al.*, “Therapeutic Potential of Different Natural Products for the Treatment of Alzheimer’s Disease,” *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, vol. 2022. Hindawi Limited, 2022. doi: 10.1155/2022/6873874.
- [17] S. Sadigh-Eteghad, B. Sabermarouf, A. Majdi, M. Talebi, M. Farhoudi, and J. Mahmoudi, “Amyloid-beta: A crucial factor in Alzheimer’s disease,” *Medical Principles and Practice*, vol. 24, no. 1. S. Karger AG, pp. 1–10, Jan. 21, 2015. doi: 10.1159/000369101.
- [18] A. Sanabria-Castro, I. Alvarado-Echeverría, and C. Monge-Bonilla, “Molecular pathogenesis of alzheimer’s disease: An update,” *Annals of Neurosciences*, vol. 24, no. 1. S. Karger AG, pp. 46–54, May 01, 2017. doi: 10.1159/000464422.
- [19] Suryanti I, “PENGARUH EKSTRAK PEGAGAN (*Centella asiatica*) TERHADAP DAYA INGAT MENCIT (*Mus musculus*) YANG DIINDUKSI STREPTOZOTOCIN (STZ) SKRIPSI Oleh: INDAH SURYANTI NIM. 16620117 PROGRAM STUDI BIOLOGI FAKULTAS SAINS DAN TEKNOLOGI UNIVERSITAS ISLAM NEGERI MAULANA MALIK IBRAHIM MALANG 202.”
- [20] N. E. Gray *et al.*, “*Centella asiatica* attenuates hippocampal mitochondrial dysfunction and improves memory and executive function in β -amyloid overexpressing mice,” *Molecular and Cellular Neuroscience*, vol. 93, pp. 1–9, Dec. 2018, doi: 10.1016/j.mcn.2018.09.002.
- [21] D. G. Matthews *et al.*, “*Centella asiatica* improves memory and promotes antioxidative signaling in 5XFAD mice,” *Antioxidants*, vol. 8, no. 12, Dec. 2019, doi: 10.3390/antiox8120630.
- [22] N. E. Gray *et al.*, “*Centella asiatica* attenuates hippocampal mitochondrial dysfunction and improves memory and executive function in β -amyloid overexpressing mice,” *Molecular and Cellular Neuroscience*, vol. 93, pp. 1–9, Dec. 2018, doi: 10.1016/j.mcn.2018.09.002.
- [23] C. Griñán-Ferré *et al.*, “Epigenetic mechanisms underlying cognitive impairment and Alzheimer disease hallmarks in 5XFAD mice,” *Aging*, vol. 8, no. 4, pp. 664–684, 2016.