

EFEK DAUN PEGAGAN (*C. asiatica*) SEBAGAI NEUROPROTEKTOR

Aradila Irsalina

Fakultas Kedokteran Universitas Lampung
Email: irsalinaaradila@gmail.com

Abstract

The increased life expectancy in the global population over the last few years has resulted in demographic transformation, from growing communities to hyper-aging communities, especially in developing countries. It reported that 12.5% (901 million) of the world population is 60 years or older in 2015. The emergence of chronic and degenerative diseases associated with high costs is a significant concern in the health and research sectors of the world. The current tendency is to emphasize the role of diet in aging that reflects and harmonizes this global concern. The concept of Neuroprotector has been a significant area of interest for neuroscientists in recent decades because of the neurological disorders involving the brain, spinal cord, and nerves that connect it more often. Initially, the etiology of this disorder is associated with the role of free radicals, but the various patomecanism described is then associated with a different disease. Among these disorders, dementia is classified as the primary neurocognitive disorder that impairs cognitive function (referring to memory, speech, language, appraisal, reasoning, planning, and other thinking abilities) and performance of daily activities (such as making food, paying bills and traveling to stores) that are more common among parents. Centella-Pegagan is a traditional treatment as a memory booster, and there are several studies underlying its neuroprotective ability. Centella's have anti-oxidative properties that are beneficial for the weakening of oxidative stress, strong anti-inflammatory, regenerative neuron ability, the potential for the prevention of neuron damage, inhibitory effects of neurotoxicity, anti-anxiety and anti-depressive properties through the modulation of the GABAergic system, potential AChE in inhibition and the ability to reduce the accumulation of Amy This comprehensive multifunctional nature makes it a common nerve protection agent and simultaneously targets several disease pathways to capture neurodegenerative disorders.

Keywords: Gotu, Neuroprotector, Herbal

Abstrak

Peningkatan harapan hidup dalam populasi global selama beberapa tahun terakhir telah menghasilkan transformasi demografi, dari masyarakat muda ke masyarakat hiper-penuaan, terutama di negara berkembang. Dilaporkan bahwa 12,5% (901 juta) dari populasi dunia berusia 60 tahun ke atas pada tahun 2015. Munculnya penyakit kronis dan degeneratif yang dihubungkan dengan biaya yang tinggi menjadi perhatian utama di sektor kesehatan dan penelitian di dunia. Kecenderungan saat ini yaitu menekankan peran diet dalam penuaan yang mencerminkan dan menyelaraskan mengai keprihatinan global ini. Konsep neuroprotector telah menjadi bidang minat utama bagi ilmuwan saraf dalam beberapa dekade terakhir karena gangguan neurologis yang melibatkan otak, sumsum tulang belakang, dan saraf yang menghubungkannya semakin sering terjadi. Awalnya, etiologi gangguan ini dikaitkan dengan peran radikal bebas, namun berbagai patomekanisme dijelaskan kemudian terkait dengan penyakit yang berbeda. Di antara gangguan ini, demensia diklasifikasikan sebagai gangguan neurokognitif utama yang mengganggu fungsi kognitif (mengacu pada memori, ucapan, bahasa, penilaian, penalaran, perencanaan dan kemampuan berpikir lainnya) dan kinerja kegiatan sehari-hari (seperti membuat makanan, membayar tagihan dan bepergian ke toko) yang lebih umum di antara orang tua. Pegagan menjadi pengobatan tradisional dengan sebagai penguat memori dan terdapat beberapa penelitian yang mendasari kemampuan neuroprotektifnya. Pegagan memiliki sifat anti-oksidatif yang bermanfaat untuk melemahkan stres oksidatif, antiinflamasi yang kuat, kemampuan regeneratif neuron, potensi pencegahan kerusakan neuron, efek penghambatan neurotoksisitas, sifat

anti-kecemasan dan anti-depresi melalui modulasi sistem GABAergic, potensi AChE dalam penghambatan dan kemampuan untuk mengurangi akumulasi plak amiloid dengan memodulasi enzim sekretase. Sifat multifungsi yang komprehensif ini menjadikan pegagan sebagai agen perlindungan saraf umum dan secara bersamaan menargetkan beberapa jalur penyakit untuk menangkap gangguan neurodegeneratif.

Kata Kunci: Pegagan, Neuroprotektor, Herbal

PENDAHULUAN

Peningkatan harapan hidup dalam populasi global selama beberapa tahun terakhir telah menghasilkan transformasi demografi, dari masyarakat muda ke masyarakat hiper-penuaan, terutama di negara berkembang. Dilaporkan bahwa 12,5% (901 juta) dari populasi dunia berusia 60 tahun ke atas pada tahun 2015. Perubahan ini dapat memengaruhi aspek ekonomi dan sosial serta kesejahteraan kesehatan. Munculnya penyakit kronis dan degeneratif yang dihubungkan dengan biaya yang tinggi menjadi perhatian utama di sektor kesehatan dan penelitian di dunia. Kecenderungan saat ini yaitu menekankan peran diet dalam penuaan yang mencerminkan dan menyelaraskan mengai keprihatinan global ini. Permintaan konsumen semakin meningkat untuk makanan fungsional terutama makanan dengan manfaat kesehatan yang luar biasa. Tanaman herbal digunakan sebagai makanan konvensional karena sifat fungsionalnya yang telah terbukti selama bertahun-tahun melalui pengalaman. Banyak dari ramuan ini juga dieksplorasi untuk potensi terapeutik dalam masalah kesehatan yang berkaitan dengan usia (Besung, 2009).

Pegagan (*C. asiatica*) adalah salah satu tanaman yang biasa digunakan sebagai sayuran dalam masyarakat karena manfaat kesehatannya dan digunakan sebagai ramuan obat sejak zaman prasejarah (Winarto, 2003). Menurut United Nation (2015) Pegagan telah digunakan dalam pengobatan Ayurvedic, Unani dan obat tradisional di India, Sri Lanka, dan negara-negara Asia Tenggara selama berabad-abad. Saat ini pegagan sudah banyak digunakan sebagai imunomodulator, anti- inflamasi, radioprotektif, anti-depresan dan neuroprotektor.

METODE

Penulisan ini menggunakan metode *literature review*. Sumber pustaka yang digunakan dalam artikel ini melibatkan 21 pustaka yang berasal dari jurnal nasional atau internasional, maupun website. Penelusuran sumber pustaka dalam artikel melalui database Google Scholar, Elsevier dengan kata kunci *Pegagan, Neuroprotektor, Herbal*. Tahun penerbitan sumber pustaka dalam penulisan artikel ini adalah tahun 2000-2018.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Pegagan termasuk dalam genus *Centella* dalam keluarga *Apiaceae* yang terdiri dari sekitar 50 spesies. Tanaman ini mendiami negara-negara beriklim hangat di daerah tropis dan subtropis seperti India, Sri Lanka, Bangladesh, Indonesia, Malaysia, Cina, Iran, Papua Nugini, Australia Utara, dan beberapa bagian Afrika dan Amerika. Pegagan merupakan tanaman liar yang banyak tumbuh di perkebunan, ladang, tepi jalan, pematangan sawah ataupun di ladang agak basah dengan tinggi tanaman antara 10 – 50 cm (Brinkhaus et al, 2000). Pegagan memiliki daun satu helaian yang tersusun dalam roset akar dan terdiri dari 2 –10 helai daun. Daun berwarna hijau dan berbentuk seperti kipas, buah berbentuk pinggang atau ginjal, daun yang permukaan dan punggungnya licin, tepinya agak melengkung ke atas, bergerigi, dan kadang-kadang berambut, tulangnya berpusat di pangkal dan tersebar ke ujung serta daunnya memiliki diameter 1-7 cm (Jahan et al, 2012).

Konsep neuroprotektor telah menjadi bidang minat utama bagi ilmuwan saraf dalam beberapa dekade terakhir karena gangguan neurologis yang melibatkan otak, sumsum tulang

belakang, dan saraf yang menghubungkannya semakin sering terjadi. Awalnya, etiologi gangguan ini dikaitkan dengan peran radikal bebas, namun berbagai patomekanisme dijelaskan kemudian terkait dengan penyakit yang berbeda (Jain, 2011). Menurut Alzheimer's Association report (2019) mengemukakan bahwa di antara gangguan ini, demensia diklasifikasikan sebagai gangguan neurokognitif utama yang mengganggu fungsi kognitif (mengacu pada memori, ucapan, bahasa, penilaian, penalaran, perencanaan dan kemampuan berpikir lainnya) dan kinerja kegiatan sehari-hari (seperti membuat makanan, membayar tagihan dan bepergian ke toko) yang lebih umum di antara orang tua. Studi telah menunjukkan bahwa banyak orang dengan demensia memiliki kelainan otak yang terkait dengan lebih dari satu penyebab.

Penyakit Alzheimer (AD) adalah penyakit neurodegeneratif progresif yang diakui sebagai penyebab paling umum dari demensia yang mempengaruhi sekitar 47 juta orang di seluruh dunia, serta penyebab utama kematian yang terjadi sekitar 9 tahun setelah diagnosis. Di antara faktor-faktor risiko penyakit ini, usia dianggap yang terbesar dan kebanyakan orang dengan penyakit Alzheimer berusia 65 tahun atau lebih. Patogenesis penyakit ini kompleks, dijelaskan oleh sejumlah hipotesis, termasuk hipotesis kolinergik, hipotesis cascade amiloid dan hipotesis tau dengan jalur biokimia yang berbeda. Cedera oksidatif dan radikal bebas, serta reaksi inflamasi dan gangguan imunologis, dianggap sebagai agen penyebab penting yang mendasari inisiasi jalur ini (Williams et al, 2011).

Saat ini, hanya pengobatan simptomatik yang tersedia untuk mengobati DA yang tidak memperlambat atau membalikkan perkembangan penyakit. Sebagian besar obat ini adalah penghambat Acetylcholine esterase (AChE), yang merupakan enzim yang ada dalam sistem saraf pusat (CNS), yang mengkatalisis neurotransmitter Acetylcholine (ACh) ke kolin. Menurut hipotesis bahwa defisit dalam tingkat neurotransmitter diamati pada pasien AD, sehingga AChE inhibitor dirancang untuk mempertahankan kadar asetilkolin, yang dapat membantu mengkompensasi hilangnya sel-sel otak yang berfungsi. Selain peningkatan fungsional sinapsis kolinergik sentral, peningkatan kadar ACh diyakini menyebabkan efek menguntungkan lainnya seperti perlindungan degradasi neuron dan modifikasi protein prekursor amiloid (Ren et al, 2004). Antagonis reseptor N-metil-D-aspartat (NMDA) juga digunakan dalam terapi obat saat ini (mis. Memantine) yang mengatasi gangguan transmisi neurot glutamatergik. Berdasarkan hipotesis amyloid cascade yang menjelaskan peran penting plak amiloid dalam neurodegenerasi, strategi terapi baru telah berkembang untuk mengobati DA. Salah satunya adalah modulasi sekretase; menghambat enzim proteolitik yang terlibat dalam membentuk blok bangunan A β 42 (Williams et al, 2011).

Mekanisme pegagan memberikan aktivitas anti-Alzheimer yang diduga adalah dengan bertindak sebagai inhibitor asetil-kolin esterase (AChE). Beberapa penelitian telah menyelidiki aktivitas penghambatan AChE dari pegagan secara *in vitro*. Ekstrak hidroalkohol dari pegagan diekstraksi dengan berdiri bubuk kering bahan tanaman dalam etanol (95%): air (70:30) campuran selama 48 jam dalam suhu kamar] menunjukkan aktivitas penghambatan enzim AChE dengan nilai IC₅₀ 106,55 ± 9,96 µg/ mL (Mukherjee et al, 2007). Dalam sebuah studi yang membandingkan ekstrak pegagan dengan etanol asal Turki dan India [bahan tanaman bubuk diekstraksi dengan etanol (75%) selama tiga hari] dengan ekstrak pegagan dari Cina (dengan triterpen asiaticoside dan madicosside sebagai konstituen utama) mengungkapkan bahwa hanya ekstrak pegagan dari Cina menunjukkan aktivitas penghambatan AChE dari 48,28 ± 1,64% pada konsentrasi 200 µg / mL (Orhan et al, 2013).

Menurut Haleagrahara dan Ponnusamy (2010) mengemukakan bahwa penelitian lain menjelaskan ekstrak pegagan sangat menghambat neurotoksisitas pada tikus Sprague-Dawley yang sudah tua dan menunjukkan efektivitasnya terhadap penyakit neurodegeneratif. Menurut Xu et al (2012) menunjukkan bahwa asam asiatik (AA), suatu triterpen penting dalam pegagan dapat menipiskan defisiensi kognitif yang diinduksi glutamat mencit dan melindungi sel-sel

SH- SY5Y terhadap apoptosis yang diinduksi glutamat in vitro, menunjukkan kemungkinan terapi AA dalam mengobati kerusakan neuron. Sebuah penelitian yang meneliti efek ekstrak air dan etanol dari pegagan pada regenerasi saraf menunjukkan bahwa ekstrak etanol memunculkan peningkatan pertumbuhan neurit yang signifikan pada sel SH-SY5Y manusia di hadapan faktor pertumbuhan saraf (Soumyanath et al, 2005).

Studi ini juga menemukan bahwa tikus Sprague-Dawley jantan yang diberi dosis oral dari ekstrak etanol pegagan yang sama menunjukkan pemulihan fungsional yang lebih cepat dan peningkatan regenerasi aksonal. Selanjutnya, peneliti menyebutkan bahwa ekstrak pegagan mungkin mengandung lebih banyak senyawa bioaktif selain Asam Asiatik yang merupakan triterpen bioaktif utama. Menurut Wijeweera (2006) mengungkapkan bahwa triterpene, dan asiaticoside memberikan aktivitas anxiolytic in vivo. Penelitian selanjutnya pada tikus yang diberi ekstrak pegagan yang mengandung triterpenoid tidak kurang dari 80%, juga menunjukkan efek ansiolitik pada hewan yang tertekan secara akut dan kronis (Wanasuntronwong, 2012).

Gamma-aminobutyric acid (GABA) adalah neurotransmitter penghambat penting dalam SSP mamalia, yang memainkan peran penting dalam kecemasan. Pengurangan kadar GABA menyebabkan kecemasan, depresi dan gangguan terkait lainnya. Pegagan secara tradisional telah digunakan sebagai herbal anti- kecemasan dan anti-depresi dan menurut Awad et al (2007) melaporkan bahwa efek ini mungkin karena kemungkinan modulasi sistem GABAergic. Sebuah studi in vitro menggunakan otak tikus menunjukkan bahwa ekstrak berair dan etanol dari *C. asiatica* merangsang enzim glutamic acid decarboxylase (GAD), yang mengatur sintesis GABA lebih dari 40% dengan dosis 1 mg / ml. Sebuah studi klinis mengevaluasi peran 70% ekstrak air-etanol dari pegagan pada gangguan kecemasan umum (GAD), yang melibatkan tiga puluh tiga peserta, menghasilkan secara signifikan dalam melemahkan gangguan terkait kecemasan, mengurangi stres dan berkorelasi depresi, meningkat kemauan untuk menyesuaikan diri dan kognisi (Jana, 2010).

Penelitian Rao (2015) melaporkan bahwa ekstrak pegagan yang diberikan secara oral dapat meningkatkan kinerja pembelajaran dan retensi memori tikus. Kelompok penelitian lain telah menunjukkan dampak positif ekstrak pegagan pada morfologi dendritik (panjang dan bercabang) dari neuron amygdaloid, salah satu daerah yang berkaitan dengan pembelajaran dan memori. Asam Madecassoside, triterpen utama lain dalam pegagan menunjukkan efek neuroprotektif pada model tikus dari cedera iskemia-reperfusi (I / R) otak (Luo et al, 2014). Studi ini menunjukkan bahwa madecassoside secara signifikan melemahkan peradangan dan memperbaiki respon stres oksidatif yang menunjukkan bahwa penghambatan aktivasi NF- κ B. Studi lain menunjukkan bahwa madecassoside efektif pada tahap awal Parkinsonisme dalam model tikus (Xu et al, 2012).

Pegagan menjadi pengobatan tradisional dengan sebagai penguat memori dan terdapat beberapa penelitian yang mendasari kemampuan neuroprotektifnya. Pegagan memiliki sifat anti-oksidatif yang bermanfaat untuk melemahkan stres oksidatif, antiinflamasi yang kuat, kemampuan regeneratif neuron, potensi pencegahan kerusakan neuron, efek penghambatan neurotoksisitas, sifat anti-kecemasan dan anti- depresi melalui modulasi sistem GABAergic, potensi AChE dalam penghambatan dan kemampuan untuk mengurangi akumulasi plak amiloid dengan memodulasi enzim sekretase. Sifat multifungsi yang komprehensif ini menjadikan pegagan sebagai agen perlindungan saraf umum dan secara bersamaan menargetkan beberapa jalur penyakit untuk menangkap gangguan neurodegeneratif. Namun, untuk digunakan sebagai agen terapeutik, evaluasi yang tepat harus dilakukan terhadap bahan aktif, adanya efek sinergis, metode ekstraksi yang efisien, dan stabilisasi bahan aktif hingga dikirim dalam tubuh serta potensi bahan aktif untuk mencapai jalur patologis yang ditargetkan, terutama kemampuan untuk melewati sawar darah-otak (BBB) (Sabaragamuwa, 2018).

KESIMPULAN

Pegagan (*C. asiatica*) merupakan agen perlindungan saraf dan secara bersamaan menargetkan beberapa jalur penyakit untuk menangkap gangguan neurodegeneratif. Namun, untuk digunakan sebagai agen terapeutik, evaluasi yang tepat harus dilakukan terhadap bahan aktif, adanya efek sinergis, metode ekstraksi yang efisien, dan stabilisasi bahan aktif hingga dikirim dalam tubuh serta potensi bahan aktif. untuk mencapai jalur patologis yang ditargetkan, terutama kemampuan untuk melewati sawar darah-otak (BBB).

DAFTAR PUSTAKA

- Awad, R., Levac, D., Cybulska, P., Merali, Z., Trudeau, V. L., Arnason, J. T. (2007). Effects of traditionally used anxiolytic botanicals on enzymes of the γ -aminobutyric acid (GABA) system. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*. 933–942.
- Besung., Kerta nengah, I. (2009). Pegagan (*Centella asiatica*) Sebagai Alternative Pencegahan Infeksi Pada Ternak. *Jurnal Penelitian Udayana*, 1-5.
- Brinkhaus, B., Lindner, M., Schuppan, D., Hahn, E., Chemical. (2000). pharmacological and clinical profile of the East Asian medical plant *Centella asiatica*. *Phytomedicine*. 427–448.
- Haleagrahara, N., Ponnusamy, K. (2010). Neuroprotective effect of *Centella asiatica* extract (*Centella asiatica*E) on experimentally induced Parkinsonism in aged Sprague- Dawley rats. *Journal of Toxicological Sciences*. 41–47.
- Jahan, R., Hossain, S., Seraj, S., Nasrin, D., Khatun, Z., Das, P., Islam, M. T., Ahmed, I., Rahmatullah, M. (2012). *Centella asiatica* (L.) Urb. Ethnomedicinal uses and their scientific validations. *American-Eurasian Journal of Sustainable Agriculture*. 261–270.
- Jain, K. K. (2011). *The handbook of neuroprotection*. New York: Humana Press.
- Alzheimer's Association report. *Alzheimer's disease facts and figures*. *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association* 263-274.
- Jana, U., Sur, T. K., Maity, L. N., Debnath, P. K., Bhattacharyya, D. (2010). A clinical study on the management of generalized anxiety disorder with *Centella asiatica*. *Nepal Med Coll J*. 8–11.
- Luo, Y., Yang, Y. P., Liu, J., Li, W. H., Yang, J., Sui, X. (2014). Neuroprotective effects of madecassoside against focal cerebral ischemia reperfusion injury in rats. *Brain Research*. 1565:37–47.
- Mukherjee, P. K., Kumar, V., Houghton, P. J. (2007). Screening of Indian medicinal plants for acetylcholinesterase inhibitory activity. *Phytotherapy Research*. 1142–1145.
- Orhan, I. E., Atasu, E., Senol, F. S., Ozturk, N., Demirci, B., Das, K. (2013). Comparative studies on Turkish and Indian *Centella asiatica* (L.) Urban (gotu kola) samples for their enzyme inhibitory and antioxidant effects and phytochemical characterization. *Industrial Crops and Products*. 316–322
- Ren, Y., Houghton, P. J., Hider, R. C., Howes, M. J. R. (2004). Novel diterpenoid acetylcholinesterase inhibitors from *Salvia miltiorhiza*. *Planta Medica*. 201-204.
- Rao, S. B., Chetana, M., Devi, P. U. (2005). *Centella asiatica* treatment during postnatal period enhances learning and memory in mice. *Physiology & Behavior*. 449–457.
- Sabaragamuwa, Perera, Fedrizzi. (2018). *Centella asiatica* (Gotu kola) as a neuroprotectant and its potential role in healthy ageing. *Trend in Food Science & Technology*. 88-97.
- Soumyanath, A., Zhong, Y. P., Yu, X., Bourdette, D., Koop, D. R., Gold, S. A. (2005). *Centella asiatica* accelerates nerve regeneration upon oral administration and contains multiple active fractions increasing neurite elongation in-vitro. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 1221–1229

- United Nation. World Population Ageing report. New York: The United Nations [diakses 28 Maret 2019] Available from URL: http://www.un.org/en/development/desa/population/publications/pdf/ageing/WPA2015_Report.
- Wanasuntronwong, A., Tantisira, M. H., Tantisira, B., Watanabe, H. (2012). Anxiolytic effects of standardized extract of *Centella asiatica* (ECa 233) after chronic immobilization stress in mice. *Journal of Ethnopharmacology*. 579–585.
- Winarto, W., Maria, S. (2003). *Khasiat dan Manfaat Pegagan*. Jakarta: Agromedia Pustaka.
- Wijeweera, P., Arnason, J. T., Koszycki, D., & Merali, Z. (2016). Evaluation of anxiolytic properties of Gotukola–(*Centella asiatica*) extracts and asiaticoside in rat behavioral models. *Phytomedicine*. 668–676.
- Williams, P., Sorribas, A., Howes, M. J. R. (2011). Natural products as a source of Alzheimer's drug leads. *Natural Product Reports* 48–77.
- Xu, C. L., Qu, R., Zhang, J., Li, L. F., Ma, S. P. (2013). Neuroprotective effects of madecassoside in early stage of Parkinson's disease induced by MPTP in rats. *Fitoterapia*. 112–118
- Xu, M. F., Xiong, Y. Y., Liu, J. K., Qian, J. J., Zhu, L., & Gao, J. (2012). Asiatic acid, a pentacyclic triterpene in *Centella asiatica*, attenuates glutamate-induced cognitive deficits in mice and apoptosis in SH-SY5Y cells. *Acta Pharmacologica Sinica*. 578–587.