

Manfaat Pegagan (*Centella asiatica*) terhadap Pengobatan Penyakit Alzheimer

Rika Lisiswanti¹, Sekar Ronna Fiskasari²

¹Bagian Pendidikan Kedokteran, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

²Mahasiswa Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

Abstrak

Centella asiatica, secara lokal dikenal sebagai pegagan, telah banyak digunakan sebagai obat tradisional selama beberapa dekade. Beberapa penelitian terbaru telah mengemukakan bahwa *Centella asiatica* mampu mempermudah penyembuhan luka, meningkatkan daya ingat, menurunkan inflamasi, meningkatkan aktivitas kognitif, dan mampu bertindak sebagai antioksidan dengan cara mengurangi efek stres oksidatif *in vitro* dan *in vivo*. Penelitian *in vitro* dan *in vivo* telah menunjukkan bahwa seluruh ekstrak (baik dalam bentuk ekstrak etanol maupun ekstrak air) dan juga senyawa individu *Centella asiatica* memiliki efek perlindungan terhadap berbagai penyakit saraf, salah satunya adalah penyakit Alzheimer. Penyakit Alzheimer ditandai dengan adanya akumulasi dan deposisi peptida β -amyloid di otak. Deposisi β -amyloid pada pembuluh otak terjadi pada banyak pasien penyakit Alzheimer dan dapat membentuk angiopati amyloid serebral. Deposit β -amyloid membangkitkan inflamasi neuro dan neurovaskular yang akan berkontribusi dalam neurodegenerasi. Administrasi ekstrak *Centella asiatica* secara oral mampu mencegah pembentukan agregat β -amyloid intraseluler pada penyakit Alzheimer, sehingga dapat digunakan sebagai pengobatan maupun profilaksis dari penyakit tersebut.

Kata kunci: β -amyloid, *Centella asiatica*, pegagan, penyakit Alzheimer

Benefits of Pegagan (*Centella asiatica*) in the Treatment of Alzheimer's Disease

Abstract

Centella asiatica, locally well known as pegagan, has been widely used as a traditional herb for decades. Some recent studies discovered that *Centella asiatica* can promote wound healing, enhance memory, decrease inflammations, increase cognitive behavior, and acts as an antioxidant by reducing the effect of oxidative stress *in vitro* and *in vivo*. *In vitro* and *in vivo* studies have shown that the whole extract (ethanol extract or water extract) and also individual compounds of *Centella asiatica* have a protective effect against various neurological diseases, one of which is Alzheimer's disease. Alzheimer's disease is characterized by accumulation and deposition of β -amyloid peptides in the brain. β -amyloid deposition in cerebral vessels occurs in many Alzheimer's disease patients and results in cerebral amyloid angiopathy. β -amyloid deposits evoke neuro- and neurovascular inflammation contributing to neurodegeneration. Orally administrated an extract of *Centella asiatica* prevented intracellular β -amyloid aggregate formation in Alzheimer's disease, furthermore it can acts as therapy or can be use as profilaksis of Alzheimer disease.

Keywords: β -amyloid, Alzheimer's disease, *Centella asiatica*, pegagan

Korespondensi: Sekar Ronna Fiskasari, alamat Jl. Tongkol No. 2 Metro, HP 082373274611, e-mail sekarronna@live.com

Pendahuluan

Penyakit Alzheimer merupakan penyebab tersering dari demensia, terjadi pada 60-70% kasus.^{CN} Prevalensi penyakit ini meningkat pada setiap dekade kehidupan. Sekitar 40% lebih dari populasi yang berusia di atas 85 tahun menderita penyakit Alzheimer dan diperkirakan saat ini terdapat 30 juta kasus di dunia.^{CN,MN,HN,HP}

Faktor yang sangat berperan dalam meningkatkan risiko terjadinya penyakit Alzheimer adalah usia tua, jenis kelamin perempuan, dan genotip Apo ϵ 4.^{CN,MN,HN,HP} 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.^{CN,HN,HP}

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.^{CN,HN} Selain itu, wanita karier alel Apo ϵ 4 lebih rentan dibandingkan dengan pria karier alel Apo ϵ 4.^{HP} Disamping gen Apo ϵ 4, beberapa

gen lainnya telah diidentifikasi, namun peran mereka sebagai faktor resiko sangatlah kecil.^{CN}

Adanya riwayat keluarga yang mengalami demensia merupakan kontribusi genetik terhadap terjadinya penyakit Alzheimer, walaupun penurunan secara autosomal dominan ini hanya terjadi pada 2% pasien. Beberapa faktor lingkungan, seperti aluminium, merkuri, dan virus juga merupakan penyebab penyakit Alzheimer, namun penelitian masih belum dapat menunjukkan peran paparan dari faktor tersebut.^{HP}

Sedangkan resiko menderita penyakit Alzheimer dapat dikurangi dengan keterlibatan kognitif, aktivitas fisik, diet rendah lemak dan kaya sayuran, serta konsumsi alkohol dalam jumlah sedikit.^{CN} Beberapa penelitian lain menyebutkan penggunaan Obat Antiinflamasi Nonsteroid (OAINS) dapat berhubungan dengan penurunan resiko dari penyakit Alzheimer, namun belum dikonfirmasi dalam penelitian jangka luas.^{HP}

Perkembangan klinis dari penyakit Alzheimer diperkirakan terdiri dari fase presimptomatik (sekitar 10 tahun) yang ditandai dengan deposisi plak amyloid, diikuti dengan fase simptomatik (sekitar 10 tahun) selama *tangle formation* terjadi. Gangguan memori terakhir merupakan tanda utama penyakit Alzheimer. Gangguan tersebut dalam hitungan bulan atau tahun akan berkembang menjadi kebingungan terhadap waktu dan tempat.

Centella asiatica, anggota dari famili Apiaceae (Umbelliferae), telah digunakan sebagai ramuan pengobatan tradisional di Asia, termasuk pengobatan Ayurvedic dan pengobatan tradisional Cina, selama lebih dari 2000 tahun.^{2,3,4,5} Secara geografis, tanaman ini berasal dari India, Cina, Sri Lanka, Madagascar, Indonesia, dan Malaysia, serta tumbuh pada daerah yang lembab. Karena manfaatnya dalam bidang medis, tanaman ini dapat menyeberang hingga perbatasan Turkey, Amerika Utara, dan Hindia Barat.²

Centella asiatica mengandung banyak unsur, seperti *asiatic acid*, *madeccasic acid* (6-hydroxyasiatic acid), *asiaticoside*, *madecassoside*, *betulinic acid*, *thankunic acid*, and *isothankunic acid*.³ *Centella asiatica* dilaporkan memiliki efek antioksidan yang tinggi, mempermudah penyembuhan luka, meningkatkan daya ingat, menurunkan inflamasi, dan meningkatkan aktivitas

kognitif.^{2,3,4,5} Selain itu, efek neuroprotektif oleh *Centella asiatica* telah dikonfirmasi dalam studi manusia serta sistem model *in vivo* dan *in vitro*.^{2,3,4}

Isi

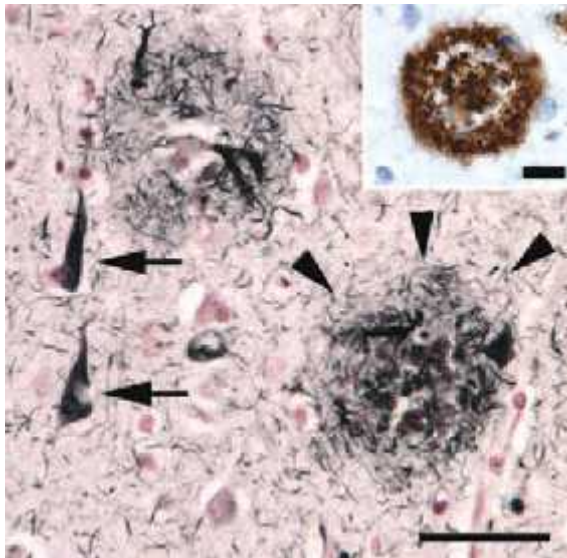
Penyakit Alzheimer, penyakit neurodegeneratif terbanyak di dunia, memiliki indikator patognomonik berupa deposisi peptida β -amyloid yang akan menjadi plak pada parenkim otak dan dinding pembuluh darah otak. Hal ini ditandai dengan adanya gangguan daya ingat dan kerusakan neuron pada sistem saraf pusat.^{5,6} Peptida β -amyloid merupakan hasil dari proses degenerasi dari *amyloid precursors protein* (APP) yang terdiri dari dua peptida mayor ($A\beta_{1-40}$ dan $A\beta_{1-42}$) dengan panjang yang berbeda. Konsentrasi plasma peptida β -amyloid bertambah sesuai usia dan akan meningkat pada individu dengan mutasi, hal ini menyebabkan onset awal penyakit Alzheimer. Peptida $A\beta_{1-40}$ dan $A\beta_{1-42}$ merupakan komponen penting dari plak pada penyakit Alzheimer, serta telah dilaporkan mampu menginduksi kematian neuron dan neurotoksisitas pada kedua penelitian *in vitro* maupun *in vivo*.⁵

Mekanisme primer dari $A\beta_{1-40}$ adalah induksi *reactive oxygen species* (ROS) secara berlebihan, seperti superoksida, hidrogen peroksida (H_2O_2), dan oksigen. Peningkatan ROS intraseluler menyebabkan stres oksidatif.⁵ Terlebih lagi, kombinasi antara induksi ROS yang dimediasi β -amyloid dan influx Ca^{2+} yang berlebihan telah dilaporkan mampu menimbulkan stres oksidatif, aktivasi sel glia dan berkontribusi terhadap apoptosis seluler, yang dapat mengarah pada perubahan neurodegeneratif berupa kehilangan daya ingat dan perubahan tingkah laku.^{5,6}

Karena pentingnya mekanisme terkait ROS pada penyakit Alzheimer, beberapa penelitian menggunakan antioksidan, seperti vitamin E7 dan ekstrak *Centella asiatica*, atau meningkatkan aktivitas enzim pada sistem pertahanan antioksidatif, seperti *superoxide dismutase* (SOD), katalase, *glutathione peroxidase* (GPx), dan *glutathione reductase* (GR), untuk melindungi sel neuron dari ROS yang diinduksi β -amyloid. Penelitian menunjukkan dari penggunaan antioksidan dan aktivasi sistem pertahanan oksidatif dapat menekan neurotoksisitas dari β -amyloid pada model *in vitro* dan *in vivo*. Oleh karena itu,

agen yang dapat menurunkan stres oksidatif dapat berkontribusi sebagai strategi terapi superior untuk pengobatan neurotoksisitas yang diinduksi oleh β -amyloid dan dapat menimbulkan peningkatan hasil neurologi pada penyakit Alzheimer.⁵

Gambaran otak penderita penyakit Alzheimer menunjukkan atrofi yang bermula dari lobus medial temporal dan menyebar ke lateral dan medial dari lobus parietal dan temporal, serta ke lateral dari korteks frontal. Secara mikroskopis, terdapat *neuritic plaque* yang mengandung β -amyloid, *neurofibrillary tangles* (NFTs) yang terdiri dari *hyperphosphorylated tau filaments*, dan akumulasi β -amyloid pada dinding pembuluh darah korteks dan leptomeninges.¹



Gambar 1. Neuritic plaques (segitiga) dan fibrillary nature of tangles (tanda panah)¹

Selama lebih dari ribuan tahun, *Centella asiatica* telah digunakan oleh semua orang di dunia sebagai terapi dari berbagai penyakit. Tanaman ini telah digunakan secara luas pada pengobatan Ayurvedic untuk meremajakan tubuh, meningkatkan kecerdasan dan mencegah penyakit kognitif, serta berfungsi sebagai tonik otak dan telah diaplikasikan pada pengobatan tradisional Cina. Selain itu, tanaman ini juga digunakan sebagai obat pada praktik pengobatan lainnya seperti *German Homeopathic Pharmacopoeia* (GHP) dan *European Pharmacopoeia*.²



Gambar 2. *Centella asiatica*⁷

Centella asiatica telah diketahui secara luas sebagai agen penyembuh luka, karena kemampuannya untuk menyembuhkan luka kecil, goresan, luka bakar, dan iritasi kulit. Juga digunakan untuk reepitelisasi kulit dan menyembuhkan luka epitel pada kornea. Semakin berkembangnya teknologi, potensi yang belum ditemukan pada tanaman ini dilaporkan mempunyai efek antiinflamasi, antimikroba, antifungi, antidepresan, antioksidan, dan antikanker. *Centella asiatica* juga telah ditemukan memiliki efek antiproliferasi terhadap sel epitel respiratori manusia secara *in vitro* dan juga mampu mengurangi jumlah, motilitas, viabilitas sperma pada tikus jantan, selain memiliki efek infertilitas.²

Walaupun banyak penelitian preklinik yang telah dilakukan, penelitian klinik lebih lanjut sangatlah diperlukan untuk mengevaluasi nilai farmakologi dan standarisasi profil biokimia dari ekstrak tanaman sebelum diaplikasikan pada variasi terapi. Karena efek toksisitas dari *Centella asiatica* sangat bergantung terhadap distribusi geografik, standarisasi dari komponen bioaktif selama persiapan ekstraksi akan nampak dalam variasi momen yang berbeda. Ini disebabkan karena adanya fluktuasi yang akan menimbulkan berbagai macam komplikasi dan dapat mempengaruhi nilai terapeutik.²

Konsumsi bubuk daun kering dari *Centella asiatica* yang dicampur dengan susu merupakan kebiasaan pada beberapa bagian di India untuk meningkatkan daya ingat. Penelitian awal pada efek sistem saraf pusat dari *Centella asiatica* menyatakan bahwa ekstrak dari tanaman ini dapat ditoleransi dengan baik dan mungkin memiliki efek prokognitif pada manusia dan tikus. *Centella*

asiatica meningkatkan retensi daya ingat pada tikus dan meningkatkan aktivitas dan tingkah laku pada anak-anak dengan retardasi mental. Fungsi tambahan dari *Centella asiatica* adalah relaksasi dan ketenangan mental selama praktik meditasi dan mengurangi depresi serta kecemasan ketika dikombinasikan dengan tanaman lain. Beberapa penelitian menunjukkan fakta bahwa *Centella asiatica* memiliki mekanisme aksi yang relevan terhadap terapi penyakit Alzheimer. Efek neuroprotektif dari *Centella asiatica* telah dibuktikan melalui paparan biakan neuron terhadap glutamat. *Centella asiatica* telah dilaporkan secara *in vivo* untuk mencegah defisit kognitif yang terjadi selama pengobatan dengan Streptozotocin dan melindungi neuron kolinergik dari efek toksik aluminium. Selain itu, terapi *Centella asiatica* mampu menurunkan produksi protein karbonil pada otak tikus tua. Data ini menunjukkan bahwa *Centella asiatica* mungkin menurunkan neuropatologi pada penyakit Alzheimer.⁶

Sejumlah fungsi pengobatan dan aktivitas biologis telah ditemukan dalam *Centella asiatica*, baik pada tanaman secara keseluruhan maupun pada ekstrakannya, yaitu ekstrak etanol dan ekstrak air.⁵

Ekstrak air *Centella asiatica* dapat melemahkan gangguan kognitif pada tikus Tg2576 dengan akumulasi β -amyloid.^{4,8} Meskipun mekanisme tetap tidak diketahui, penelitian dalam model lain dari neurotoksisitas menunjukkan bahwa *Centella asiatica* memiliki aktivitas antioksidan dan dapat mengubah fungsi mitokondria.⁴

Ekstrak air *Centella asiatica* mempengaruhi fungsi mitokondria itu sendiri dan muncul untuk melawan dampak perusak dari β -amyloid dalam model selular, menunjukkan bahwa efek dari ekstrak air *Centella asiatica* tidak terbatas pada toksisitas β -amyloid. Karena disfungsi mitokondria adalah umum untuk banyak penyakit neurodegeneratif, terdapat potensi implikasi yang luas untuk penggunaan ekstrak air *Centella asiatica*.⁴

Komponen aktif utama dari ekstrak etanol *Centella asiatica* adalah triterpenoid, termasuk *asiatic acid* dan *asiaticoside*. Ekstrak etanol *Centella asiatica* dianggap memiliki kemampuan antioksidan yang sangat baik, termasuk mampu mengaktifkan sistem pertahanan antioksidan dalam otak. Pemberian

ekstrak etanol *Centella asiatica* pada tikus selama 60 hari berturut-turut mampu menunda proses penuaan dengan meningkatkan status oksidatif dan mengurangi peroksidasi lipid dalam otak. Selain itu, ekstrak etanol *Centella asiatica* telah digunakan dalam pengobatan penyakit neurodegeneratif, seperti penyakit Alzheimer. Ekstrak etanol *Centella asiatica* bisa meningkatkan kemampuan tikus dalam melaksanakan beberapa tugas memori. Penggunaan ekstrak etanol *Centella asiatica* pada tikus transgenik dengan penyakit Alzheimer dilaporkan mampu mengurangi pengendapan β -amyloid di hipokampus dan meningkatkan gejala perilaku tikus.

Penelitian melaporkan bahwa ekstrak etanol *Centella asiatica* dapat menekan neurotoksisitas yang diinduksi oleh β -amyloid dengan cara meningkatkan sistem pertahanan antioksidatif pada sel diferensiasi PC12 dan IMR32 serta memberikan dasar yang menguntungkan untuk perkembangan pengobatan terapan atau profilaksis penyakit Alzheimer.⁵

β -amyloid dan stres oksidatif telah menunjukkan peran yang signifikan pada perkembangan dan progresi penyakit Alzheimer. Data menggambarkan bahwa pengobatan jangka panjang dengan 2,5 g/kg ekstrak air *Centella asiatica* menurunkan level β_{1-40} -amyloid dan β_{1-42} -amyloid yang dapat dideteksi dengan biokimia pada hipokampus. Pengobatan *post natal day* (PND) 60-300 dengan 5,0 g/kg ekstrak etanol mampu mengurangi beban amyloid karena fibrillar β -amyloid di korteks.⁶

Ringkasan

Penyakit Alzheimer, yang ditandai dengan pengendapan β -amyloid, dapat ditemukan pada 10% populasi manusia dengan usia di atas 70 tahun. β -amyloid mampu menimbulkan stres oksidatif, aktivasi sel glia dan berkontribusi terhadap apoptosis seluler, yang dapat mengarah pada perubahan neurodegeneratif berupa kehilangan daya ingat dan perubahan tingkah laku. *Centella asiatica* memiliki efek neuroprotektif dan antioksidan yang tinggi, meningkatkan daya ingat, menurunkan inflamasi, serta meningkatkan aktivitas kognitif. Dengan adanya efek neuroprotektif dari *Centella asiatica*, tumbuhan ini dapat mengurangi

pengendapan dari β -amyloid di hipokampus pasien dengan penyakit Alzheimer.

Simpulan

Ekstrak *Centella asiatica*, etanol maupun air, mampu menurunkan pengendapan β -amyloid di hipokampus yang berperan sebagai patognomonik pada penyakit Alzheimer, sehingga dapat digunakan sebagai pengobatan maupun profilaksis dari penyakit tersebut.

Daftar Pustaka

1. William W. Seeley, Bruce L. Miller. Alzheimer's disease and other dementias. Dalam: Dennis L. Kasper, Stephen L. Hauser, J. Larry Jameson, Anthony S. Fauci, Dan L. Longo, Joseph Loscalzo, editor. Harrison's principles of internal medicine. USA: McGraw-Hill Education; 2005. hlm. 2598-2608.
2. Lokanathan Y, Omar N, Ahmad Puzi NN, Saim A, Hj Idrus R. Recent updates in neuroprotective and neuroregenerative potential of *Centella asiatica*. Malays J Med Sci. 2016; 23(1):4-14.
3. Jiang H, Zheng G, Lv J, Chen H, Lin J, Li Y, Fan G, Ding X. Identification of *Centella asiatica*'s effective ingredients for inducing the neuronal differentiation. Evid Based Complement Alternat Med. 2016; 2016:9634750.
4. Nora E. Gray, Harini Sampath, Jonathan A. Zweig, Joseph F. Quinn, Amala Soumyanath. *Centella asiatica* attenuates β -amyloid-induced oxidative stress and mitochondrial dysfunction. J Alzheimers Dis. 2015; 45(3): 933-946.
5. Chien-Li Chen, Wen-Hao Tsai, Chun-Jen Chen, Tzu-Ming Pan. *Centella asiatica* extract protects against amyloid β_{1-40} -induced neurotoxicity in neuronal cells by activating the antioxidative defence system. J Tradit Complement Med. 2015; 6(4):362-369.
6. Muralikrishnan Dhanasekaran, Leigh A. Holcomb, Angie R. Hitt, Binu Tharakan, Jami W. Porter, Keith A. Young, et al. *Centella asiatica* extract selectively decreases amyloid β levels in hippocampus of Alzheimer's disease animal model. Phytother Res. 2009; 23(1):14-9.
7. Kashmira J. Gohil, Jagruti A. Patel, Anuradha K. Gajjar. Pharmacological review on *Centella asiatica*: a potential herbal cure-all. Indian J Pharm Sci. 2010; 72(5):546-556.
8. Amala Soumyanath, Yong-Ping Zhong, Edward Henson, Teri Wadsworth, James Bishop, Bruce G. Gold, et al. *Centella asiatica* extract improves behavioral deficits in a mouse model of Alzheimer's disease: investigation of a possible mechanism of action. Int J Alzheimers Dis. 2012; 2012:381974.