

**EFEKTIVITAS EKSTRAK PEGAGAN (*Centella asiatica*)
DALAM MENINGKATAN KADAR ASETILKOLIN
PADA OTAK TIKUS GALUR WISTAR SEHAT**

Skripsi

Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat guna memeroleh gelar
Sarjana Kedokteran (S.Ked)



Oleh:
Abdurrahman Akib
04011181419020

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS SRIWIJAYA
2018**

HALAMAN PENGESAHAN

EFEKTIVITAS EKSTRAK PEGAGAN (*Centella asiatica*) DALAM MENINGKATKAN KADAR ASETILKOLIN PADA OTAK TIKUS GALUR WISTAR SEHAT

Oleh:

**Abdurrahman Akib
04011181419020**

SKRIPSI

Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat guna memeroleh gelar Sarjana
Kedokteran

Palembang, 15 Januari 2018

Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya

Pembimbing I

dr. Ayesah Augusta Rosdah, M. Biomed. Sc.
NIP. 199008302014042001



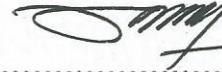
Pembimbing II

dr. Theodorus, M. Med. Sc.
NIP. 196009151989031005



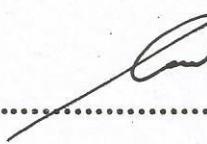
Penguji I

Dr. dr. Muhammad Irsan Saleh, M. Biomed.
NIP. 196609291996011001



Penguji II

dr. Rachmat Hidayat, M. Sc.
NIP. 19870521201221002



Mengetahui,
Ketua Program Studi
Pendidikan Dokter

dr. Susilawati, M.Kes.
NIP. 197802272010122001



PERNYATAAN

Saya yang bertanda-tangan di bawah ini dengan ini menyatakan bahwa:

1. Karya tulis saya, skripsi ini adalah asli dan belum pernah diajukan untuk mendapatkan gelar akademik (sarjana, magister, dan/atau doktor), baik di Universitas Sriwijaya maupun di perguruan tinggi lainnya.
2. Karya tulis ini di bawah naungan penelitian dr. Ayesah Augusta Rosdah, M.Biomed. Sc. dengan judul “Pengaruh Ekstrak Pegagan (*Centella asiatica L.*) terhadap Fungsi Kognitif Tikus Wistar”.
3. Dalam karya tulis ini tidak terdapat karya atau pendapat yang telah ditulis atau dipublikasikan orang lain, kecuali secara tertulis dengan dicantumkan sebagai acuan dalam naskah dengan disebutkan nama pengarang dan dicantumkan dalam daftar pustaka.

Pernyataan ini saya buat dengan sesungguhnya dan apabila di kemudian hari terdapat penyimpangan dan ketidakbenaran dalam pernyataan ini, maka Saya bersedia menerima sanksi akademik atau sanksi lainnya sesuai dengan norma yang berlaku di perguruan tinggi ini.

Palembang, 15 Januari 2018
Yang membuat pernyataan



Abdurrahman Akib

ABSTRAK

Efektivitas Ekstrak Pegagan (*Centella asiatica*) dalam Meningkatkan Kadar Asetilkolin pada Otak Tikus Galur Wistar Sehat

(Abdurrahman Akib, Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya, 42 halaman)

Latar Belakang: Pegagan (*Centella asiatica*) adalah tanaman obat tropis dari keluarga Apiaceae yang berasal dari negara-negara Asia Tenggara seperti India, Sri Lanka, Indonesia, Malaysia, Afrika Selatan, dan Madagaskar. Tanaman pegagan mengandung banyak komponen kimia yang memiliki efek nootropik dan neuroprotektif, seperti *asiatic acid*, *madecassic acid*, *asiaticoside*, dan *madecassoside*. Pegagan memiliki potensi untuk meningkatkan memori, menstimulasi pertumbuhan saraf, dan menghambat kerja enzim asetilkolinesterase dalam menghidrolisis neurotransmitter asetilkolin. Sehingga, tanaman pegagan ini berpotensi untuk dapat dijadikan alternatif suplemen saraf atau *smart drugs*. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efektivitas ekstrak air pegagan dibandingkan donepezil dalam meningkatkan kadar asetilkolin pada otak tikus galur Wistar sehat.

Metode: Penelitian eksperimental *in vivo* dengan desain penelitian *pretest* dan *posttest control group* telah dilaksanakan di *animal house* dan laboratorium biomolekular Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya pada bulan Agustus-Desember 2017. Pegagan diekstrak dengan metode dekortasi. Ekstrak air pegagan diberikan secara peroral dengan menggunakan sonde sebanyak 2 mL/tikus dengan durasi pemberian selama 21 hari dengan perbandingan dosis 200 mg/kgBB, 400 mg/kgBB, dan 800 mg/kgBB. Donepezil 5 mg/kgBB digunakan sebagai kontrol positif dan air sebagai kontrol negatif. Dilakukan pengukuran kadar asetilkolin otak dengan ELISA. Uji fitokimia dilakukan untuk mengetahui senyawa kimia aktif pada ekstrak. Analisis data dilakukan dengan menggunakan SPSS versi 24.

Hasil: Ekstrak air pegagan dengan dosis 200 mg/kgBB dapat signifikan meningkatkan kadar asetilkolin otak dibandingkan dengan kelompok pembanding. Hanya pada kelompok dosis 200 mg/kgBB terdapat perbedaan yang bermakna dalam meningkatkan kadar asetilkolin dibandingkan dengan donepezil. Hasil uji fitokimia ekstrak air pegagan mengandung senyawa flavonoid, fenol, steroid/triterpenoid, dan tanin.

Kesimpulan: Ekstrak air pegagan dosis 200 mg/kgBB memberikan efek peningkatan kadar asetilkolin pada otak tikus galur Wistar sehat.

Kata Kunci: *Centella asiatica*, ekstrak pegagan, nootropik, *in vivo*

ABSTRACT

The Efficacy of *Centella asiatica* Extract in Increasing Acetylcholine Level in the Brain of Healthy Wistar Rats

(*Abdurrahman Akib, Faculty of Medicine, Sriwijaya University, 42 pages*)

Introduction: Gotu kola (*Centella asiatica*) is a tropical medicinal plant from Apiaceae family native to Southeast Asian countries such as India, Sri Lanka, Indonesia, Malaysia, South Africa, and Madagascar. Gotu kola plants contain many chemical component that have nootropic and neuroprotective effect, such as asiatic acid, madecassic acid, asiaticoside, dan madecassoside. Gotu kola has the potential to improve memory, stimulate nerve growth, and inhibit the action of acetylcholinesterase enzymes in the hydrolysis of acetylcholine neurotransmitters. Gotu kola plant has the potential to be an alternative nerve supplements or smart drugs. This research aims was to determine the efficacy of gotu kola water extract compared to donepezil in increasing acetylcholine level in the brain of healthy Wistar rats.

Method: In vivo experimental research with pretest and posttest control group design has been conducted in animal house and biomolecular laboratory of Medical Faculty Sriwijaya University on August-December 2017. Gotu kola is extracted by decoction method. Gotu kola water extract was administered orally 2 mL/rat with feeding tube for 21 days with a dose ratio of 200 mg/kgBW, 400 mg/kgBW, and 800 mg/kgBW. Donepezil 5 mg/kgBW is used as positive control and water as a negative control. Performed measurements of acetylcholine of the brain by ELISA. Phytochemical tests were performed to determine the active chemical compounds in the extract. Data analysis was done by using SPSS version 24.

Result: Gotu kola water extract with dose of 200 mg/kgBW can significantly increase cerebral acetylcholine level compared with comparison groups. Only in the 200 mg/kgBW dose group there was a significant difference in increasing acetylcholine level compared with donepezil. The results of the phytochemical test of gotu kola water extract contain flavonoids, phenols, steroids/triterpenoids, and tannins compound.

Conclusion: Gotu kola water extract of 200 mg/kgBW dose gives an effect of increasing acetylcholine level in the brain of healthy Wistar rats.

Keywords: *Centella asiatica*, gotu kola extract, nootropic, in vivo

KATA PENGANTAR

Puji syukur kepada Allah SWT atas segala nikmat dan rahmat-Nya berupa kesehatan dan kesempatan sehingga skripsi dengan judul “Efektifitas Ekstrak Pegagan (*Centella asiatica*) dalam Meningkatkan Kadar Asetilkolin pada Otak Tikus Galur Wistar Sehat” dapat diselesaikan dengan baik. Shalawat dan salam selalu tercurah kepada junjungan kita, nabi Muhammad SAW beserta para keluarga, sahabat, dan umatnya hingga akhir zaman.

Karya tulis ini disusun untuk memenuhi salah satu syarat memeroleh gelar Sarjana Kedokteran (S.Ked) pada Program Studi Pendidikan Dokter di Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya. Karya tulis ini di bawah naungan penelitian dr. Ayesah Augusta Rosdah, M.Biomed. Sc. dengan judul “Pengaruh Ekstrak Pegagan (*Centella asiatica L.*) terhadap Fungsi Kognitif Tikus Wistar”.

Dalam penulisan karya tulis ini, tentunya banyak pihak yang telah memberikan bantuan moral maupun materil, oleh karena itu ucapan terima kasih dan rasa hormat penulis sampaikan kepada dr. Ayesah Augusta Rosdah, M.Biomed. Sc. selaku dosen pembimbing 1 dan dr. Theodorus, M.Med. Sc. selaku dosen pembimbing 2 yang telah memberikan kesediaan, waktu, masukan, dan semangat serta materil. Terima kasih kepada Dr. dr. Mgs. Irsan Saleh, M.Biomed dan dr. Rachmat Hidayat, M.Sc. selaku penguji skripsi, serta dr. Kemas Ya'kub Rahadiyanto, Sp.PK, M.Kes sebagai penguji etik yang telah memberikan masukan dalam penulisan dan penyusunan karya tulis ini.

Terima kasih kepada Ayah Sofyan, Ibu Lutfiah, dan Bapak Em. Ali selaku orang tua penulis atas dukungan dan moril dan materilnya, serta kepada Kakak Syahid dan Adik Maulana selaku saudara penulis atas semangat dan hiburannya. Terima kasih kepada teman-teman Fadhila dan Afkara atas dukungan yang diberikan dengan cara yang berbeda-beda, saran, dan kesabaran dalam mendengarkan keluh-kesah selama pembuatan skripsi ini.

Semoga Allah SWT memberikan balasan kebaikan atas segala amal yang diberikan kepada semua pihak yang telah mendukung. Saya menyadari bahwa penulisan dan penyusunan karya tulis ini masih banyak memiliki kekurangan. Oleh karena itu, saran dan kritik yang bersifat membangun sangat diharapkan untuk penyempurnaan di kemudian hari. Semoga skripsi ini dapat memberikan manfaat dan dapat digunakan sebaik mungkin bagi pihak yang membutuhkan.

Palembang, 15 Januari 2018



Abdurrahman Akib

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
LEMBAR PENGESAHAN	ii
LEMBAR PERNYATAAN	iii
ABSTRAK	iv
ABSTRACT	v
KATA PENGANTAR	vi
DAFTAR ISI	vii
DAFTAR TABEL	ix
DAFTAR GAMBAR	x
DAFTAR GRAFIK	xi
DAFTAR SINGKATAN	xii
DAFTAR LAMPIRAN	xiii
BAB I PENDAHULUAN	
1.1. Latar Belakang	1
1.2. Rumusan Masalah	3
1.3. Tujuan Penelitian	3
1.3.1. Tujuan Umum	3
1.3.2. Tujuan Khusus	4
1.4. Hipotesis	4
1.4.1. Hipotesis Nol (H_0)	4
1.4.2. Hipotesis (H_1)	4
1.5. Manfaat Penelitian	4
1.5.1. Manfaat Teoritis	4
1.5.2. Manfaat Praktis	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	
2.1. Pegagan (<i>Centella asiatica</i>)	5
2.1.1. Morfologi	6
2.1.2. Penyebaran dan Habitat	6
2.1.3. Kandungan Pegagan	7
2.1.4. Khasiat Pegagan	8
2.2. Asetilkolin	9
2.2.1. Sintesis dan Degradasi Asetilkolin	9
2.2.2. Reseptor Asetilkolin	10
2.3. Potensi Pegagan Sebagai Suplemen Saraf pada Individu Sehat	12
2.4. Kerangka Teori	13
BAB III METODE PENELITIAN	
3.1. Jenis Penelitian	14
3.2. Waktu dan Tempat Penelitian	14
3.3. Populasi dan Sampel Penelitian	14

3.3.1. Populasi	14
3.3.2. Sampel	14
3.3.3. Kriteria Inklusi dan Eksklusi	14
3.3.4. Besar Sampel	15
3.3.5. Cara Pengambilan Sampel	15
3.4. Variabel Penelitian	16
3.5. Definisi Operasional	17
3.6. Prosedur Penelitian	18
3.6.1. Pembuatan Ekstrak Air Pegagan	18
3.6.2. Penentuan Dosis	18
3.6.2.1. Ekstrak Pegagan	18
3.6.2.2. Donepezil	18
3.6.3. Perlakuan Hewan Coba	19
3.6.4. Pengukuran Kadar Asetilkolin Otak	19
3.6.5. Uji Fitokimia	20
3.6.5.1. Uji Flavonoid	20
3.6.5.2. Uji Fenol	21
3.6.5.3. Uji Steroid/Triterpenoid	21
3.6.5.4. Uji Alkaloid	21
3.6.5.5. Uji Saponin	21
3.6.5.6. Uji Tanin	22
3.7. Parameter Keberhasilan	22
3.8. Rencana Cara Pengolahan dan Analisis Data	22
3.9. Alur Penelitian	24
BAB IV HASIL PENELITIAN	
4.1. Karakteristik Sampel Penelitian	25
4.1.1. Berat Badan	25
4.1.1. Pengukuran Kadar Asetilkolin Otak Tikus	26
4.2. Uji Efektivitas Ekstrak Pegagan dalam Meningkatkan Kadar Asetilkolin Otak	28
4.3. Uji Kesesuaian Dosis	30
4.4. Uji Fitokimia	31
BAB V PEMBAHASAN 33	
5.1. Keterbatasan Penelitian	36
BAB VI SIMPULAN DAN SARAN	
6.1. Simpulan	37
6.2. Saran	37
DAFTAR PUSTAKA 39	
LAMPIRAN 43	
BIODATA 61	

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Definisi Operasional	17
Tabel 2. Rerata dan Uji Homogenitas Berat Badan Tikus sebelum Perlakuan ...	25
Tabel 3. Uji Normalitas Berat Badan Tikus sebelum Perlakuan	26
Tabel 4. Rerata Kadar Asetilkolin Otak Tikus pada Masing-Masing Kelompok	27
Tabel 5. Uji Efektivitas Ekstrak Air Pegagan dalam Kelompok <i>Pretest</i> dan <i>Posttest</i>	29
Tabel 6. Uji Perbandingan Efektivitas Ekstrak Air Pegagan antar Kelompok <i>Posttest</i>	29
Tabel 7. Uji Kesesuaian Dosis	31
Tabel 8. Uji Fitokimia Ekstrak Air Pegagan	31

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. <i>Centella asiatica</i> (L.) Urban.....	5
Gambar 2. Bentuk Daun <i>C. asiatica</i>	6
Gambar 3. Derivat Saponosida Triterpen Utama pada Pegagan.....	7
Gambar 4. Sintesis Neurotransmiter Asetilkolin	10
Gambar 5. Jenis Reseptor	11
Gambar 6. Hasil Uji Fitokimia Ekstrak Air Pegagan	32

DAFTAR GRAFIK

Grafik 1. Grafik Konversi Absorbansi-Kadar Asetilkolin	27
Grafik 2. Rerata Kadar Asetilkolin Otak Tikus pada Masing-Masing Kelompok.....	28

DAFTAR SINGKATAN

CAT	=	<i>choline acetyltransferase</i>
ELISA	=	<i>enzyme-linked immuno-sorbent assay</i>
GABA	=	<i>gamma amino butiric acid</i>
KLT	=	Kromatografi Lapis Tipis
MWM	=	<i>Morris Water Maze</i>
SPSS	=	<i>Statistical Package for the Social Sciences</i>

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Dokumentasi Prosedur dan Hasil Penelitian

Lampiran 2. Analisis Data SPSS

Lampiran 3. Determinasi Tanaman

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Fungsi kognitif mencakup kemampuan visospasial, perhatian, memori, bahasa, dan fungsi eksekutif. Fungsi ini memiliki banyak peranan dalam berbagai aktivitas, seperti kemampuan berpikir, mengingat, fokus, berbahasa, persepsi, dan pengambilan keputusan (Harada *et al.*, 2013).

Fungsi kognitif erat kaitannya dengan kecerdasan seseorang. Beragam cara dilakukan manusia untuk meningkatkan potensi kecerdasannya, seperti mengonsumsi makanan yang bergizi seimbang dan melatih kemampuan berpikir. Bahkan sebagian orang akan mengonsumsi suplemen saraf sebagai tambahan untuk meningkatkan kecerdasannya. Suplemen saraf atau *smart drugs* yang banyak digunakan berupa obat-obatan sintetik seperti metilfenidat, amfetamin, dan modafinil. Obat-obat ini banyak dikonsumsi terutama di kalangan pelajar guna meningkatkan konsentrasi belajar dan performa akademik. Sekitar 27,3% dari 172 mahasiswa kedokteran di Prancis menggunakan obat amfetamin saat akan menghadapi ujian atau jaga malam di rumah sakit (Micoulaud-Franchi *et al.*, 2014).

Obat-obatan sintetik tersebut sejatinya bukanlah obat yang diindikasikan untuk meningkatkan kecerdasan, melainkan obat yang digunakan pada penderita gangguan pemusatan perhatian (*attention deficit hiperactivity disorder*) dan untuk mengatasi gangguan tidur (narkolepsi dan *obstructive sleep apnea*). Karena memiliki efek meningkatkan kemampuan belajar dan memori dengan mempengaruhi neurotransmitter pada otak, obat-obat tersebut sering disalahgunakan oleh individu yang sehat. Penggunaan obat-obatan ini pada individu sehat ternyata memiliki dampak buruk jika dikonsumsi dengan dosis yang tidak terkontrol atau berlebihan, yakni fungsi kognisi akan menjadi terganggu dengan menunjukkan gejala berupa distraktibilitas, impulsif, perilaku stereotipik, dan infleksibilitas kognitif (Urban *et al.*, 2014).

Menyikapi dampak buruk yang dapat dihasilkan dari obat-obatan sintetik, masyarakat mulai beralih menggunakan herbal. Selama ini telah banyak digunakan suplemen saraf herbal yang mampu memberikan nutrisi pada otak untuk membantu meningkatkan kecerdasan, seperti ginseng dan ginkgo biloba. Namun tumbuhan-tumbuhan tersebut ternyata sulit didapat dan harganya pun relatif mahal. Sehingga perlu dicari alternatif lain yang berpotensi meningkatkan kinerja otak, salah satunya yakni tumbuhan pegagan. Berbeda dengan tanaman obat lain pada umumnya, pegagan akan lebih mudah dijumpai karena memiliki daerah penyebaran yang sangat luas terutama di kawasan tropis seperti Indonesia. Tumbuhan ini dapat tumbuh subur di tempat yang terbuka serta lembab atau terlindung seperti pematang sawah dan di bawah pohon, sehingga akan sangat mudah untuk dibudidayakan.

Pegagan (*Centella asiatica*) adalah tanaman obat tropis dari keluarga Apiaceae yang berasal dari negara-negara Asia Tenggara seperti India, Sri Lanka, Indonesia, Malaysia, Afrika Selatan, dan Madagaskar. Tanaman pegagan mengandung banyak komponen kimia yang memiliki efek nootropik dan neuroprotektif, seperti *asiatic acid*, *madecassic acid*, *asiaticoside*, dan *madecassoside*. Kandungan kimia pada pegagan telah dibuktikan memiliki peranan dalam menghambat enzim asetilkolinesterase yang berfungsi menghidrolisis neurotransmitter otak yakni asetilkolin (Orhan, 2012). Pegagan memiliki potensi yang besar dalam bidang kesehatan, seperti efek nootropik. Menurut penelitian yang diujikan pada hewan tikus, ekstrak etanol pegagan dapat signifikan meningkatkan memori kerja spasial dan menghambat aktivitas enzim asetilkolinesterase di berbagai area otak seperti hipokampus, korteks prefrontal, dan amigdala (Bhattacharya *et al.*, 2017). Pada penelitian lain, ekstrak air pegagan terbukti dapat meningkatkan fungsi kognitif tikus yang diujikan dengan *Morris Water Maze* (MWM). Ekstrak air pegagan juga meningkatkan ekspresi mitokondria dan respon antioksidan pada otak dan hati tikus, serta meningkatkan ekspresi penanda sinaps (*synaptic markers*) pada area hipokampus dan korteks frontal (Gray *et al.*, 2016).

Pada penelitian lain, menunjukkan terjadi peningkatan panjang dendritik dan titik percabangan dendritik pada *amygdaloid neurons* tikus dewasa setelah pemberian ekstrak daun pegagan segar. Ini membuktikan bahwa pemberian ekstrak daun pegagan dapat menstimulasi pertumbuhan saraf dendritik, serta dapat digunakan untuk mengatasi kondisi stres, penyakit memori, dan penyakit neurodegeneratif lainnya (Mohandas Rao *et al.*, 2012). Selain itu juga didapatkan bahwa kandungan *asiatic acid* pada pegagan yang diuji secara *in vitro* dapat menghambat enzim asetilkolinesterase secara antagonis kompetitif dengan neurotransmitter asetilkolin (Nasir *et al.*, 2012).

Dengan demikian dari beberapa penelitian di atas dapat disimpulkan bahwa pegagan memiliki potensi untuk meningkatkan memori, menstimulasi pertumbuhan saraf, dan menghambat kerja enzim asetilkolinesterase dalam menghidrolisis neurotransmitter asetilkolin. Sehingga, tanaman pegagan ini berpotensi untuk dapat dijadikan alternatif suplemen saraf atau *smart drugs*. Untuk itu, perlu dilakukan penelitian untuk mengetahui efektivitas ekstrak pegagan dalam meningkatkan kadar asetilkolin pada otak.

1.2. Rumusan Masalah

Apakah ekstrak air pegagan efektif dalam meningkatkan kadar asetilkolin pada otak tikus galur Wistar sehat?

1.3. Tujuan Penelitian

Tujuan penelitian terdiri dari tujuan umum dan tujuan khusus. Tujuan umum dan tujuan khusus penelitian ini adalah sebagai berikut:

1.3.1. Tujuan Umum

Untuk mengetahui efektivitas ekstrak air pegagan dibandingkan donepezil dalam meningkatkan kadar asetilkolin pada otak tikus galur Wistar sehat.

1.3.2. Tujuan Khusus

1. Menentukan dosis pemberian efektif ekstrak air pegagan dalam meningkatkan kadar asetilkolin pada otak tikus galur Wistar sehat.
2. Mengetahui efek dari 3 dosis ekstrak air pegagan dalam meningkatkan kadar asetilkolin pada otak tikus galur Wistar sehat.
3. Menentukan golongan senyawa aktif yang terkandung dalam ekstrak air pegagan.

1.4. Hipotesis

H0: Tidak terdapat perbedaan efektivitas antara ekstrak pegagan dengan donepezil dalam meningkatkan kadar asetilkolin pada otak tikus galur Wistar sehat.

H1: Terdapat perbedaan efektivitas antara ekstrak pegagan dengan donepezil dalam meningkatkan kadar asetilkolin pada otak tikus galur Wistar sehat.

1.5. Manfaat Penelitian

Manfaat penelitian terdiri dari manfaat teoritis dan manfaat praktis. Manfaat teoritis dan manfaat praktis penelitian ini adalah sebagai berikut:

1.5.1. Manfaat Teoritis

Menjadi landasan ilmiah untuk penelitian selanjutnya mengenai efektivitas ekstrak pegagan dalam meningkatkan kadar asetilkolin otak.

1.5.2. Manfaat Praktis

1. Membantu menggambarkan potensi tumbuh-tumbuhan di Indonesia sebagai obat-obatan herbal, sekaligus memberikan manfaat bagi pengembangan obat asli Indonesia khususnya pegagan.
2. Sebagai dasar pertimbangan untuk penelitian efek nootropik dan neuroprotektif selanjutnya pada hewan yang tingkatannya lebih tinggi.
3. Sebagai alternatif suplemen saraf yang berasal dari tumbuh-tumbuhan khususnya pegagan untuk membantu meningkatkan kinerja otak serta aman dikonsumsi.

DAFTAR PUSTAKA

- Banjarnahor, S. D. S. dan Artanti, N. (2014) “Antioxidant Properties of Flavonoids,” *Medical Journal of Indonesia*, 23(4): 239–244.
- Bhattacharya, R. D., Parmar, K. M., Itankar, P. R. dan Prasad, S. K. (2017) “Phytochemical and Pharmacological Evaluation of Organic and Non-Organic Cultivated Nutritional Centella asiatica Collected after Different Time Intervals of Harvesting,” *South African Journal of Botany*. SAAB, 112: 237–245.
- Gawel, K., Labuz, K., Gibula-Bruzda, E., Jenda, M., Marszalek-Grabska, M., Filarowska, J., *et al.* (2016) “Cholinesterase Inhibitors, Donepezil and Rivastigmine, Attenuate Spatial Memory and Cognitive Flexibility Impairment Induced by Acute Ethanol in the Barnes Maze Task in Rats,” *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*. Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology, 389(10): 1059–1071.
- Gray, N. E., Harris, C. J., Joseph, F. dan Soumyanath, A. (2016) “Centella asiatica Modulates Antioxidant and Mitochondrial Pathways and Improves Cognitive Function in Mice,” *Journal of Ethnopharmacology*. Elsevier.
- Harada, C. N., Natelson Love, M. C. dan Triebel, K. L. (2013) “Normal Cognitive Aging,” *Clinics in Geriatric Medicine*, 29(4): 737–752.
- Hossain, S., Hashimoto, M., Katakura, M., Al Mamun, A. dan Shido, O. (2015) “Medicinal Value of Asiaticoside for Alzheimer’s Disease as Assessed Using Single-Molecule detection Fluorescence Correlation Spectroscopy, Laser-Scanning Microscopy, Transmission Electron Microscopy, and in Silico Docking,” *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 15(1): 118.
- Hurst, R., Rollema, H. dan Bertrand, D. (2013) “Nicotinic Acetylcholine Receptors: From Basic Science to Therapeutics,” *Pharmacology and Therapeutics*. Elsevier Inc., 137(1): 22–54.
- Jahan, R., Hossain, S., Seraj, S., Nasrin, D., Khatun, Z., Rani, P., *et al.* (2012) “Centella asiatica (L .) Urb.: Ethnomedicinal Uses and Their Scientific

- Validations," *American-Eurasian Journal of Sustainable Agriculture*, 6(4): 261–270.
- Kruse, A. C., Kobilka, B. K., Gautam, D., Sexton, P. M., Christopoulos, A. dan Wess, J. (2014) "Muscarinic Acetylcholine Receptors : Novel Opportunities for Drug Development," *Nature*. Nature Publishing Group.
- Kruse, A. C., Ring, A. M., Manglik, A., Hu, K., Eitel, K., Hubner, H., *et al.* (2013) "Activation and Allosteric Modulation of a Muscarinic Acetylcholine Receptor," *Nature*.
- Lee, K. Y., Bae, O. N., Weinstock, S., Kassab, M. dan Majid, A. (2014) "Neuroprotective Effect of Asiatic Acid in Rat Model of Focal Embolic Stroke," *Biol Pharm Bull*, 37(8): 1397–1401.
- Lestari, A. B. S., Susanti, L. U. dan Dwiatmaka, Y. (2012) "Optimasi Pelarut Etanol-Air dalam Proses Ekstraksi Herba Pegagan (*Centella asiatica* [L.] Urban) pada Suhu Terukur," *Bionatura: Jurnal Ilmu-Ilmu Hayati dan Fisik*, 14(2): 87–93.
- Manasa, M. dan Sachin, I. (2016) "Anticonvulsant Action of Aqueous Extract of *Centella asiatica* and Sodium Valproate -- A Comparative Study in Pentylenetetrazole-Induced Seizures," *National Journal of Physiology, Pharmacy and Pharmacology*, 6(2): 128.
- Marliana, S. D. dan Suryanti, V. (2005) "Skrining Fitokimia dan Analisis Kromatografi Lapis Tipis Komponen Kimia Buah Labu Siam (*Sechium edule* Jacq. Swartz.) dalam Ekstrak Etanol," *Biofarmasi*, 3(1): 26–31.
- Micoulaud-Franchi, J. A., Macgregor, A. dan Fond, G. (2014) "A preliminary Study on Cognitive Enhancer Consumption Behaviors and Motives of French Medicine and Pharmacology Students," *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 18(13): 1875–1878.
- Mohandas Rao, K. G., Rao, M. S. dan Rao, G. S. (2012) "Evaluation of Amygdaloid Neuronal Dendritic Arborization Enhancing Effect of *Centella asiatica* (Linn) Fresh Leaf Extract in Adult Rats," *Chinese Journal of Integrative Medicine*: 1–6.
- Mora, E. dan Fernando, A. (2012) "Optimasi Ekstraksi Triterpenoid Total

- Pegagan (*Centella asiatica* (Linn.) Urban) yang Tumbuh di Riau," *Jurnal Penelitian Farmasi Indonesia*, 1: 11–16.
- Nasir, M. N., Abdullah, J., Habsah, M., Ghani, R. I. dan Rammes, G. (2012) "Inhibitory Effect of Asiatic Acid on Acetylcholinesterase, Excitatory Post Synapticpotential and Locomotor Activity," *Phytomedicine*. Elsevier GmbH., 19(3–4): 311–316.
- Orhan, I. E. (2012) "Centella asiatica (L.) Urban: From Traditional Medicine to Modern Medicine with Neuroprotective Potential," *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine*.
- Prado, V. F., Janickova, H., Al-Onaizi, M. A. dan Prado, M. A. M. (2017) "Cholinergic Circuits in Cognitive Flexibility," *Neuroscience*, 345(September): 130–141.
- Pramono, S. dan Ajastuti, D. (2004) "Standardisasi Ekstrak Herba Pegagan (*Centella asiatica* (L.). Urban) Berdasarkan Kadar Asiatikosida secara KLT-Densitometri," *Majalah Farmasi Indonesia*, 15(3): 118–123.
- Purves, D., Augustine, G. J., Fitzpatrick, D., Hall, W. C., LaMantia, A.-S., McNamara, J. O., et al. (2004) *Neuroscience Third Edition*. 3rd ed. Diedit oleh D. Purves, G. J. Augustine, D. Fitzpatrick, W. C. Hall, A.-S. LaMantia, J. O. McNamara, et al. Sunderland, Massachusetts U.S.A.: Sinauer Associates.
- Rahajanirina, V., Raoseta, S. O. R., Roger, E., Razafindrazaka, H., Pirotais, S., Boucher, M., et al. (2012) "The Influence of Certain Taxonomic and Environmental Parameters on Biomass Production and Triterpenoid Content in the Leaves of *Centella asiatica* (L .) Urb . from Madagascar," *Chemistry & Biodiversity*, 9: 298–308.
- Rao, S. B., Chetana, M. dan Uma Devi, P. (2005) "Centella asiatica Treatment during Postnatal Period Enhances Learning and Memory in Mice," *Physiology and Behavior*, 86(4): 449–457.
- Salmiwanti, Ilyas, A. dan Saleh, A. (2009) "Isolasi Senyawa Metabolit Sekunder Fraksi N- dan Uji Antibakteri terhadap *Mycobacterium Tuberculosis*," *Al-Kimia*, 4: 52–63.

- Swintari, N. W., Yuliet dan Khaerati, K. (2017) "Aktivitas Kombinasi Ekstrak Etanol Daun Sirsak (*Annona muricata L.*) dan Daun Pegagan (*Centella asiatica L. Urb*) terhadap Kelarutan Kalsium Batu Ginjal secara in Vitro," *Galenika Journal of Pharmacy*, 3: 34–42.
- Urban, K. R. dan Gao, W.-J. (2014) "Performance Enhancement at the Cost of Potential Brain Plasticity: Neural Ramifications of Nootropic Drugs in the Healthy Developing Brain," *Frontiers in Systems Neuroscience*, 8(May): 38.
- Visweswari, G., Prasad, K. S., Chetan, P. S., Lokanatha, V. dan Rajendra, W. (2010) "Evaluation of the Anticonvulsant Effect of *Centella asiatica* (Gotu Kola) in Pentylenetetrazol-Induced Seizures with Respect to Cholinergic Neurotransmission," *Epilepsy and Behavior*. Elsevier Inc., 17(3): 332–335.
- Wanakhachornkrai, O., Pongrakhananon, V., Chunhacha, P., Wanasuntronwong, A., Vattanajun, A., Tantisira, B., *et al.* (2013) "Neuritogenic Effect of Standardized Extract of *Centella asiatica* ECa233 on Human Neuroblastoma Cells," *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 13: 204.
- Zahara, K., Bibi, Y. dan Tabassum, S. (2014) "Clinical and Therapeutic Benefits of *Centella asiatica*," *Pure and Applied Biology*, 3(4): 152–159.