

Efek Kombinasi Ekstrak Pegagan (*Centella Asiatica*) dan Ikan Gabus (*Channa Striata*) terhadap Fungsi Kognitif dan Tingkat Stres Oksidatif pada Tikus Model Penuaan

Sumaiyah Fahmi

Universitas Prima Indonesia, Medan, Indonesia; sumaiyahfahmi10@gmail.com

Ermi Girsang

Universitas Prima Indonesia, Medan, Indonesia; ermigirsang@unprimdn.ac.id (koresponden)

Ali Napiyah Nasution

Universitas Prima Indonesia, Medan, Indonesia; alinapiyahnasution@unprimdn.ac.id

Chrismis Novalinda Ginting

Universitas Prima Indonesia, Medan, Indonesia; chrismis@unprimdn.ac.id

ABSTRACT

*Increased oxidative stress can accelerate the aging process. This process is also accompanied by a decrease in the body's ability to overcome the effects of free radicals. Spatial learning and memory behavior with the Morris Water Maze test were carried out to determine whether the mice had cognitive impairment. MDA is a product of lipid peroxidation which is used as a marker of oxidative stress. This study aimed to determine the effect of a combination of gotu kola and snakehead fish extracts in reducing oxidative stress, cognitive function and brain histopathology in aging model mice. The design of this research was a post test only control group design. There were 7 sample groups, each consisting of 4 Wistar rats (n = 28). The control group (K0) was only given standard feed, the negative control group was induced with D-galactose 150 mg / kg / body weight, group P1 = Gotu Kola (*Centella Asiatica*) extract group 300 mg/kgBW/day and injected with D-galactose 150 mg/kgBW /day, P2 = Group of snakehead fish extract (*Channa Striata*) 300 mg/kg/day and injected with D-galactose 150 mg/kgBW/day, P3 = Group of gotu kola (*Centella Asiatica*) extract and snakehead fish extract (*Channa Striata*) 100/day 300 mg/kg/day and injected D-galactose 150 mg/kgBW/day, P4 = Gotu kola (*Centella Asiatica*) extract group and snakehead fish extract (*Channa Striata*) 300/300 mg/kg and injected D-galactose 150 mg/kgBW /day, P5 = Pegagan (*Centella Asiatica*) and snakehead fish (*Channa Striata*) extract groups 600/300 mg/kg and injected with D-galactose 150 mg/kgBW/day, treatment was given for 6 weeks. The collected data was analyzed using the One Way Anova test. The analytical results showed p-value <0.05 for cognitive function, p <0.05 for oxidative stress (MDA) levels, and p <0.05 for the histopathological picture of the rat brain. It can be concluded that in aging model mice, administration of a combination of gotu kola and snakehead fish extracts can reduce stress levels, improve cognitive function and increase neurogenesis.*

Keywords: gotu kola extract; snakehead fish extract; cognitive function, oxidative stress; brain histopathology

ABSTRAK

Peningkatan stress oksidatif dapat mempercepat proses penuaan. Proses ini juga disertai penurunan kemampuan tubuh dalam mengatasi efek radikal bebas. Pembelajaran spasial dan perilaku memori dengan tes *morris water maze* dilakukan untuk menentukan apakah tikus mengalami gangguan kognitif. MDA adalah produk dari peroksidasi lipid yang digunakan sebagai marker stress oksidatif. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efek dari kombinasi ekstrak pegagan dan ikan gabus dalam mengurangi stress oksidatif, fungsi kognitif dan gambaran histopatologi otak pada tikus model penuaan. design penelitian ini adalah *post test only control group design*. Ada 7 kelompok sampel yang masing-masing terdiri atas 4 tikus galur wistar (n = 28). Kelompok kontrol (K0) hanya diberikan pakan standar, kelompok kontrol negatif diinduksi dengan D-galaktosa 150 mg / kg / bb, kelompok P1 = Kelompok ekstrak pegagan (*Centella Asiatica*) 300 mg/kgBB/hari dan diinjeksi D-galaktosa 150 mg/kgBB/hari, P2 = Kelompok ekstrak ikan gabus (*Channa Striata*) 300 mg/kg/hari dan diinjeksi D-galaktosa 150 mg/kgBB/hari, P3 = Kelompok ekstrak pegagan (*Centella Asiatica*) dan ekstrak ikan gabus (*Channa Striata*) 100/300 mg/kg/hari dan diinjeksi D-galaktosa 150 mg/kgBB/hari, P4 = Kelompok ekstrak pegagan (*Centella Asiatica*) dan ekstrak ikan gabus (*Channa Striata*) 300/300 mg/kg dan diinjeksi D- galaktosa 150 mg/kgBB/hari, P5 = Kelompok ekstrak pegagan (*Centella Asiatica*) dan ikan gabus (*Channa Striata*) 600/300 mg/kg dan diinjeksi D-galaktosa 150 mg/kgBB/hari, perlakuan diberikan selama 6 minggu. Data yang telah terkumpul dianalisis menggunakan uji One Way Anova. Hasil analisis menunjukkan nilai p <0,05 untuk fungsi kognitif, p <0.05 untuk tingkat stress oksidatif (MDA), dan p <0.05 untuk gambaran histopatologi otak tikus. Dapat disimpulkan bahwa pada tikus model penuaan, pemberian kombinasi ekstrak pegagan dan ikan gabus dapat menurunkan tingkat stress, dan dapat meningkatkan fungsi kognitif serta dapat meningkatkan neurogenesis.

Kata kunci: ekstrak pegagan; ekstrak ikan gabus; fungsi kognitif, stres oksidatif; histopatologi otak

PENDAHULUAN

Populasi penduduk dunia saat ini berada pada era ageing population dimana jumlah penduduk yang berusia lebih dari 60 tahun melebihi 7% dari total penduduk. Indonesia termasuk dalam salah satu dari lima negara dengan jumlah penduduk lanjut usia terbanyak di dunia. Pada tahun 2020, persentase lansia di Indonesia mencapai sekitar 26,82 juta orang dan diperkirakan jumlah ini akan meningkat menjadi 40,95 juta di tahun.⁽¹⁾ Pada proses penuaan, terjadi peningkatan produksi radikal bebas dan penurunan aktivitas dari enzim- enzim antioksidan di otak yang menimbulkan kerusakan neuron dan berakibat pada penurunan fungsi kognitif sehingga terjadi penurunan produktivitas lansia.⁽²⁾

Kerusakan sel neuron ini dapat dicegah dengan asupan diet yang kaya nutrisi dan fitonutrien yang dapat diperoleh dari hewan dan tumbuhan. Pegagan (*Centella asiatica*) merupakan tanaman liar yang juga banyak

tumbuh di Indonesia yang mengandung terpenoid dan flavonoid, yang berperan sebagai antioksidan dan penghambat asetilkolinesterase sehingga dapat meningkatkan daya ingat.⁽³⁾⁽⁴⁾⁽⁵⁾ Ikan gabus (*Channa striata*) merupakan ikan air tawar yang banyak dijumpai di Sumatera Utara, merupakan salah satu bahan pangan potensial yang dapat dimanfaatkan sebagai sumber antioksidan karena mengandung kadar asam amino yang tinggi, seperti arginin.⁽⁶⁾ Arginin dapat menekan stres oksidatif dan menginduksi respon antioksidan endogen. Arginin juga merupakan bahan baku dari pembentukan *nitric oxide* (NO) di dalam sel yang berperan sebagai antioksidan.⁽⁵⁾

Berdasarkan keterangan diatas diketahui bahwa arginin, flavonoid dan terpenoid berperan penting untuk meningkatkan fungsi kognitif dan menekan stres oksidatif, oleh karena itu diperlukan penelitian untuk mengetahui efek pemberian kombinasi ekstrak pegagan (*Centella Asiatica*) dan ikan gabus (*Channa Striata*) terhadap fungsi kognitif, tingkat stress oksidatif dan gambaran histopatologi otak pada tikus model penuaan.

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efek pemberian kombinasi ekstrak pegagan dan ikan gabus terhadap fungsi kognitif, tingkat stress oksidatif dan gambaran histopatologi otak pada tikus model penuaan.

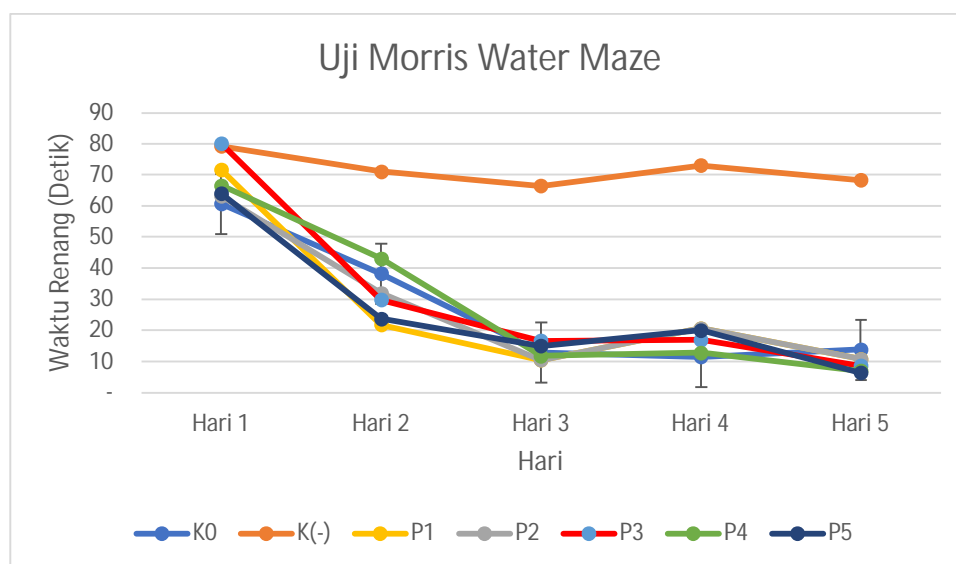
METODE

Penelitian ini merupakan penelitian *experimental* dengan menggunakan desain *post test only control group design*. Penelitian dilakukan pada Februari 2023 sampai dengan April 2023. Sampel yang digunakan adalah tikus galur wistar yang berjumlah 28 ekor. Jumlah kelompok adalah 7 kelompok yang masing-masing berjumlah 4 tikus galur wistar. Kelompok kontrol (K0) hanya diberikan pakan standar, kelompok kontrol negatif diinduksi dengan D-galaktosa 150 mg / kg / bb, kelompok P1 = Kelompok ekstrak pegagan (*Centella Asiatica*) 300 mg/kgBB/hari dan diinjeksi D-galaktosa 150 mg/kgBB/hari, P2 = Kelompok ekstrak ikan gabus (*Channa Striata*) 300 mg/kg/hari dan diinjeksi D-galaktosa 150 mg/kgBB/hari, P3 = Kelompok ekstrak pegagan (*Centella Asiatica*) dan ekstrak ikan gabus (*Channa Striata*) 100/300 mg/kg/hari dan diinjeksi D-galaktosa 150 mg/kgBB/hari, P4 = Kelompok ekstrak pegagan (*Centella Asiatica*) dan ekstrak ikan gabus (*Channa Striata*) 300/300 mg/kg dan diinjeksi D- galaktosa 150 mg/kgBB/hari, P5 = Kelompok ekstrak pegagan (*Centella Asiatica*) dan ikan gabus (*Channa Striata*) 600/300 mg/kg dan diinjeksi D-galaktosa 150 mg/kgBB/hari, perlakuan diberikan selama 6 minggu. Pemeriksaan fungsi kognitif dilakukan uji berenang dengan Morris Water Maze, tingkat stress oksidatif dilakukan pemeriksaan kadar MDA serum dan pemeriksaan histopatologi otak dengan metode hematoxilin-eosin. Data yang telah terkumpul dianalisis menggunakan uji One Way Anova.

Penelitian ini telah memperoleh layak etik dari Komisi Etik Penelitian Kesehatan (KEPK) Universitas Prima Indonesia dengan nomor 008/KEPK/UNPRI/II/KEPK.

HASIL

Untuk mengetahui perbedaan fungsi kognitif diantara kelompok perlakuan pada tikus galur wistar model penuaan dilakukan uji berenang dengan *Morris Water Maze* seperti tercantum pada gambar 1.



Gambar 1. Rata-rata waktu yang dibutuhkan menemukan platform tersembunyi (escape latency) selama 5 hari Latihan.

K0 = Kelompok normal; KN = Kelompok kontrol negatif yang diberi injeksi D-galaktosa 150 mg/kgBB/hari; P1 = Kelompok ekstrak pegagan (*Centella Asiatica*) 300 mg/kgBB/hari dan diinjeksi D-galaktosa 150 mg/kgBB/hari; P2 = Kelompok ekstrak ikan gabus (*Channa Striata*) 300 mg/kg/hari dan diinjeksi D-galaktosa 150 mg/kgBB/hari; P3 = Kelompok ekstrak pegagan (*Centella Asiatica*) dan ekstrak ikan gabus (*Channa Striata*) 100/300 mg/kg/hari dan diinjeksi D-galaktosa 150 mg/kgBB/hari; P4 = Kelompok ekstrak pegagan (*Centella Asiatica*) dan ekstrak ikan gabus (*Channa Striata*) 300/300 mg/kg dan diinjeksi D- galaktosa 150 mg/kgBB/hari; P5 = Kelompok ekstrak pegagan (*Centella Asiatica*) dan ikan gabus (*Channa Striata*) 600/300 mg/kg dan diinjeksi D-galaktosa 150 mg/kgBB/hari.

Terdapat perbedaan waktu tempuh dengan uji Morris Water Maze secara signifikan ($p < 0,05$) melalui uji One Way Anova. Perbedaan antar kelompok dengan uji *Post Hoc* menunjukkan adanya perbedaan waktu tempuh hewan coba tikus jantan galur wistar pada kelompok P1,P2,P3,P4,P5 terhadap kelompok KN ($p < 0,05$). Adanya efek perlakuan terhadap waktu tempuh tikus yang diberikan ekstrak pegagan (*Centella Asiatica*), ekstrak ikan gabus (*Channa Striata*) dan kombinasi ekstrak pegagan dan ikan gabus dibandingkan kelompok yang hanya diberikan D-galaktosa.

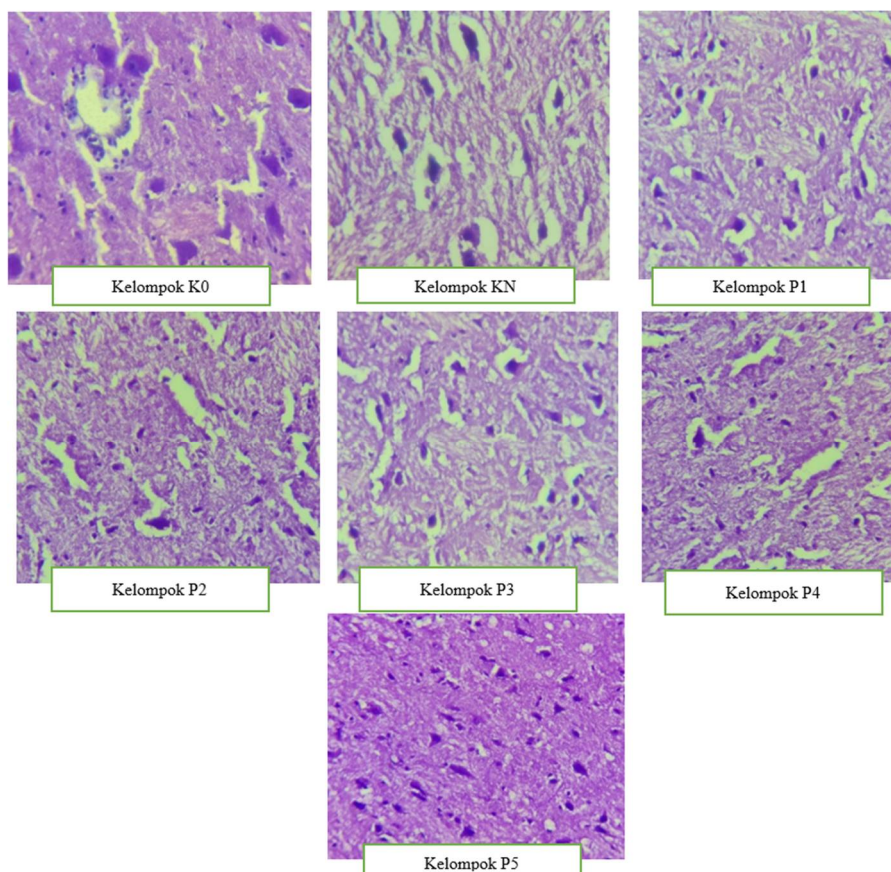
Tabel 1 menunjukkan rerata kadar MDA serum setelah perlakuan bahwa terdapat perbedaan rata-rata kadar MDA serum secara signifikan ($p < 0,05$). Kadar rata-rata MDA serum terendah didapatkan pada kelompok kombinasi ekstrak pegagan (*Centella Asiatica*) dan ikan gabus (*Channa Striata*) 600/300 mg/kgBB ($2,93 \pm 0,39$) dan kadar rata-rata MDA serum tertinggi didapatkan pada kelompok kontrol negative yang diberikan injeksi D-Galaktosa 150 mg/kgBB ($6,41 \pm 0,48$). Berdasarkan hasil yang didapatkan kada rata-rata MDA serum pada kelompok pemberian kombinasi ekstrak pegagan (*Centella Asiatica*) dan Ekstrak ikan gabus (*Channa Striata*) 600/300 mg/kgBB lebih rendah dibandingkan dengan kelompok lain. Hasil uji *Post Hoc* menunjukkan adanya perbedaan rata-rata kadar MDA serum tikus jantan galur wistar pada kelompok P1, P2, P3, P5 terhadap kelompok KN ($p < 0,05$). Adanya efek perlakuan terhadap rata-rata kadar MDA serum tikus yang diberikan ekstrak pegagan (*Centella Asiatica*), ekstrak ikan gabus (*Channa Striata*) dan kombinasi ekstrak pegagan dan ikan gabus dibandingkan kelompok yang hanya diberikan D-galaktosa.

Tabel 1. Rerata kadar MDA setelah perlakuan

Kelompok	Mean±SD (umol/mL)	Nilai p ^a	Nilai p ^b
KO	4,71±0,98	0,146	< 0,05
KN	6,41±0,48	0,175	
P1	4,76±0,41	0,218	
P2	3,82±0,59	0,139	
P3	3,82±0,64	0,757	
P4	4,12±0,97	0,332	
P5	2,93±0,39	0,053	

Tabel 2. Rerata jumlah sel neuron setelah perlakuan

Kelompok	Mean±SD (Jumlah sel neuron/LP)	Nilai p ^a	Nilai p ^b
KO	82,75±1,70	0,850	< 0,05
KN	63,50±2,88	0,962	
P1	74,50±3,10	0,855	
P2	83,00±1,82	0,714	
P3	94,00±3,65	0,714	
P4	96,50±2,08	0,995	
P5	105,75±4,64	0,792	



Gambar 2. Histopatologi otak tikus setelah perlakuan

Tabel 2 menunjukkan terdapat perbedaan jumlah sel neuron/LP secara signifikan ($p < 0,05$). Jumlah sel neuron terbanyak didapatkan pada kelompok kombinasi ekstrak pegagan dan ikan gabus 600/300 mg/kgBB ($105,75 \pm 4,64$) dan jumlah sel neuron terendah didapatkan pada kelompok kontrol negative yang diberikan injeksi D-Galaktosa 150 mg/kgBB ($63,50 \pm 2,88$). Berdasarkan hasil yang didapatkan jumlah sel neuron yang didapatkan pada kelompok pemberian kombinasi ekstrak pegagan (*Centella Asiatica*) dan Ekstrak ikan gabus (*Channa Striata*) 600/300 mg/kgBB lebih besar jumlahnya dibandingkan dengan kelompok lain.

Perbedaan antar kelompok dengan uji *Post Hoc* menunjukkan adanya perbedaan rata-rata jumlah sel neuron tikus jantan galur wistar pada kelompok P1, P2, P3, P4, P5 terhadap kelompok KN ($p < 0,05$). Adanya efek perlakuan terhadap rata-rata jumlah sel neuron tikus yang diberikan ekstrak pegagan (*Centella Asiatica*), ekstrak ikan gabus (*Channa Striata*) dan kombinasi ekstrak pegagan dan ikan gabus dibandingkan kelompok yang hanya diberikan D-galaktosa

PEMBAHASAN

Berdasarkan hasil penelitian didapatkan informasi bahwa pemberian kombinasi ekstrak pegagan (*Centella Asiatica*) dan ikan gabus (*Channa Striata*) berpengaruh signifikan terhadap fungsi kognitif, tingkat stress oksidatif dan neurogenesis pada tikus model penuaan terutama pada kelompok P5 dengan dosis kombinasi 600/300 mg/Kgbb. Hal ini senada dengan beberapa penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Firdaus, *et al* bahwa pemberian ekstrak pegagan (*Centella Asiatica*) dapat melindungi otak dari penurunan fungsi kognitif dan peningkatan stress oksidatif setelah induksi D-Galaktosa.⁽⁷⁾

Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Sunarno, *et al* bahwa ekstrak ikan gabus (*Channa Striata*) juga dapat meningkatkan fungsi kognitif dan menurunkan stress oksidatif.⁽⁸⁾ Dalam sebuah studi berupa sebuah tinjauan literatur, juga dilaporkan bahwa ikan gabus dapat menurunkan stress oksidatif.⁽⁹⁾

Kemiripan hasil dengan penelitian lainnya menunjukkan bahwa hasil penelitian ini telah menguatkan studi-studi sebelumnya bahwa ekstrak ikan gabus sangat bermanfaat untuk meningkatkan fungsi kognitif.^(8,10-16) Hal ini bisa menjadi argumentasi ilmiah yang kuat untuk memanfaatkan ikan gabus untuk mengoptimalkan fungsi kognitif, yang tentunya memerlukan studi lanjutan yang lebih mendalam.

KESIMPULAN

Berdasarkan penelitian dapat disimpulkan bahwa terdapat pengaruh yang signifikan kombinasi ekstrak pegagan dan ikan gabus terhadap peningkatan fungsi kognitif, penurunan tingkat stres oksidatif serta peningkatan neurogenesis pada tikus model penuaan yang di induksi D-Galaktosa. Direkomendasikan untuk uji klinis pada penelitian selanjutnya.

DAFTAR PUSTAKA

1. Kemenkes RI. Profil kesehatan Indonesia 2021. Jakarta: kemenkes RI; 2022.
2. Sudoyo A, Setiyohadi B, Alwi I, Sinadibrata M, Setiati S. Buku ajar ilmu penyakit dalam. Jakarta: Interna Publishing; 2017.
3. Wientarsik I, Sulistyantie HRS, Hamzah IM. Report. 2013;3(2):180-55.
4. Feng X, Huang D, Lin D, Zhu L, Zhang M, Chen Y, et al. Effects of asiaticoside treatment on the survival of random skin flaps in rats. *J Invest Surg*. 2021;34(1):107-17.
5. Azemi AK, Mustapha S, Mohammed M, Rasool AHG. Review of pharmacological properties of *Channa striatus* (Haruan) in diabetes and cardiovascular complications. 2021;1(1).
6. Xu ZG, Liang YC, Dong S, Quo LQ, Sun T, Zhao QL. Carbon nanotube as probe for atomic force microscope. *Key Eng Mater*. 2006;315-316(5):758-61.
7. Firdaus Z, Singh N, Prajapati SK, Krishnamurthy S, Singh TD. *Centella asiatica* prevents D-galactose-Induced cognitive deficits, oxidative stress and neurodegeneration in the adult rat brain. *Drug Chem Toxicol*. 2022;45(3):1417-26.
8. Sunarno S, Mardiaty SM, Rahadian R. Applications of bioactive material from snakehead fish (*Channa striata*) for repairing of learning-memory capability and motoric activity: A case study of physiological aging and aging-caused oxidative stress in rats. *J Phys Conf Ser*. 2018;1025(1).
9. Lee VLL, Choo BKM, Norazit A, Noor SM, Shaikh MF. *Channa striatus* in inflammatory conditions: A systematic review. *Front. Pharmacol*. 2022;13:1076143.
10. Ikasari D, Wijaya MIN. Physicochemical properties of snakehead (*Channa striata*) fish protein concentrate extracted by different methods. *AIP Conf. Proc*. 2021;2349(1):020037.
11. Rahman MA, Molla MHR, Sarker MK, Chowdhury SH, ShaikhMM. Snakehead fish (*Channa striata*) and its biochemical properties for therapeutics and health benefits. *SFJ Biotechnol Biomed Eng*. 2018; 1(1):1005
12. Purwoko, Thamrin MH, Rusman R. Effect of snakehead fish extract on kidney function in patients undergoing radiotherapy. *Russian Open Medical Journal* 2021;10(4):1-4.
13. Asikin AN, Kusumaningrum I. Albumin profile of snakehead fish (*Channa striata*) from East Kalimantan, Indonesia. *IOP Conf. Series: Earth and Environmental Science*. 2018;144:1-5.
14. Taslim NA, Marsella CP, Bukhari A, et al. The effect of snakehead fish extract on acute wound healing process in hyperglycemic rats. *F1000Research*. 2022;11:356
15. Rosmawati, Abustam E, Tawali AB, et al. Effect of body weight on the chemical composition and collagen content of snakehead fish *Channa striata* skin. *Fish Sci*. 2018;84:1081-1089.
16. Yulizal OK, Lelo A, Ilyas S, Kusumawati RL. The effect of *Channa striata* extract and standard eradication regimen on asymmetric dimethylarginine in *Helicobacter pylori* gastritis rat model. *Vet World*. 2020 13(8):1605-1612.