

NARATIF REVIEW : POTENSI NEUROFARMAKOLOGIS PEGAGAN (*CENTELLA ASIATICA*) SEBAGAI KANDIDAT ANTIDEPRESAN

Anisa Sasvania¹, Adila Rizkika², Keysha Nabilla Putri Marasabessy³, Dzakiyyah Sulthanah Ahmad⁴, Syahrani Febriyanti⁵, Tuhfatul Ulya^{6*}

Program Studi Farmasi, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Mataram^{1,2,3,4,5}, Program Studi Pendidikan Profesi Apoteker, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Mataram⁶

*Corresponding Author : tuhfatululya@staff.unram.ac.id

ABSTRAK

Depresi merupakan gangguan suasana hati kompleks yang melibatkan disfungsi sistem monoamin, hiperaktivitas sumbu hipotalamus-hipofisis-adrenal (HPA), neuroinflamasi, dan stres oksidatif. *Centella asiatica* (CA) atau pegagan, yang kaya akan senyawa triterpenoid, flavonoid, dan saponin, berpotensi sebagai agen neuroprotektif alami. Keterbatasan terapi antidepresan sintetis, terutama terkait efek samping penggunaan jangka panjang, mendorong pengembangan alternatif berbasis bahan alam. Kajian naratif ini bertujuan mengintegrasikan bukti ilmiah mengenai mekanisme neurofarmakologis CA terhadap patofisiologi depresi. Penelusuran literatur dilakukan secara sistematis pada basis data PubMed, Elsevier, ScienceDirect, NCBI, ProQuest, dan Google Scholar. Hasil kajian menunjukkan bahwa ekstrak CA secara konsisten memberikan efek antidepresan melalui penurunan durasi imobilitas pada uji *Forced Swim Test* (FST) dan *Tail Suspension Test* (TST), di mana dosis menengah sekitar 200 mg/kgBB memberikan efektivitas paling stabil dan sebanding dengan obat standar seperti imipramine dan fluoxetine. Secara neurobiologis, CA menstabilkan sumbu HPA melalui penurunan kadar kortisol plasma, meningkatkan faktor neurotropik seperti BDNF, serta melindungi neuron hipokampus dari atrofi akibat stres kronis. Selain itu, senyawa aktif CA seperti *madecassic acid* terbukti menekan sitokin pro-inflamasi (IL-1 β , IL-6) dan stres oksidatif di otak. Simpulannya, CA bekerja sebagai agen antidepresan multitarget yang efektif dan aman melalui mekanisme antiinflamasi, antioksidan, dan neuroprotektif. Temuan ini mendukung potensi CA sebagai kandidat terapi antidepresan herbal, meskipun uji klinis lebih lanjut masih diperlukan untuk standardisasi efikasi pada manusia.

Kata kunci : antidepresan, *centella asiatica*, depresi, neuroinflamasi, neuroprotektif

ABSTRACT

Depression is a complex mood disorder involving monoamine system dysfunction, hyperactivity of the hypothalamic–pituitary–adrenal (HPA) axis, neuroinflammation, and oxidative stress. *Centella asiatica* (CA), or pegagan, which is rich in triterpenoids, flavonoids, and saponins, has potential as a natural neuroprotective agent. The limitations of synthetic antidepressant therapies, particularly those related to long-term side effects, have encouraged the development of natural-based alternatives. This narrative review aims to integrate scientific evidence regarding the neuropharmacological mechanisms of CA in the pathophysiology of depression. A systematic literature search was conducted using PubMed, Elsevier, ScienceDirect, NCBI, ProQuest, and Google Scholar databases. The results showed that CA extracts consistently exert antidepressant effects by reducing immobility duration in the *Forced Swim Test* (FST) and *Tail Suspension Test* (TST), with a moderate dose of approximately 200 mg/kg BW providing the most stable efficacy and being comparable to standard drugs such as imipramine and fluoxetine. Neurobiologically, CA stabilizes the HPA axis by reducing plasma cortisol levels, increasing neurotrophic factors such as brain-derived neurotrophic factor (BDNF), and protecting hippocampal neurons from chronic stress–induced atrophy. Furthermore, active compounds in CA, such as *madecassic acid*, have been shown to suppress pro-inflammatory cytokines (IL-1 β and IL-6) and oxidative stress in the brain. Overall, CA acts as an effective and safe multitarget antidepressant through anti-inflammatory, antioxidant, and neuroprotective mechanisms. These findings support the potential of CA as a candidate for herbal antidepressant therapy; however, further clinical trials are required to standardize its efficacy in humans.

Keywords : antidepressant, *centella asiatica*, depression, neuroinflammatory, neuroprotective

PENDAHULUAN

Depresi merupakan gangguan suasana hati yang ditandai oleh perasaan sedih yang menetap, hilangnya minat atau kesenangan, serta perubahan somatik dan kognitif yang mengganggu fungsi individu (Ramadani *et al.*, 2024). Berdasarkan *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* edisi kelima (DSM-5), depresi diklasifikasikan ke dalam beberapa bentuk, antara lain gangguan depresi mayor, distimia, gangguan disforik pramenstruasi, serta depresi akibat kondisi medis tertentu (Chand & Arif, 2023). Secara global, depresi menjadi masalah kesehatan masyarakat yang serius dengan prevalensi sekitar 5% pada populasi dewasa dan 5,7% pada lansia, serta lebih sering terjadi pada perempuan (Kemenkes, 2023; WHO, 2023). Pada tahun 2023, Indonesia menghadapi beban kesehatan mental yang signifikan dengan tercatatnya lebih dari 9 juta kasus gangguan depresi, yang mencakup spektrum luas mulai dari gangguan kecemasan dan depresi mayor hingga *Post-Traumatic Stress Disorder* (PTSD) serta *Attention Deficit Hyperactivity Disorder* (ADHD) (Nathasya *et al.*, 2024).

Secara patofisiologis, depresi merupakan gangguan yang berkaitan erat dengan stres dan melibatkan interaksi kompleks antara faktor genetik dan lingkungan, disertai perubahan molekuler dan seluler di sistem saraf pusat (Jurueña *et al.*, 2018). Mekanisme yang berperan meliputi gangguan metabolisme neurotransmitter monoamin, penurunan neurogenesis, disfungsi aksis hipotalamus-hipofisis-adrenal (HPA), serta aktivasi jalur neuroinflamasi. Stres kronis dapat meningkatkan produksi sitokin proinflamasi yang mengganggu plastisitas sinaptik, faktor neurotropik, dan metabolisme neurotransmitter, sehingga berkontribusi terhadap perkembangan dan perburukan gejala depresi (Wang *et al.*, 2020). Pengobatan depresi umumnya menggunakan antidepresan sintesis, seperti *selective serotonin reuptake inhibitors* (SSRIs) dan antidepresan trisiklik. Meskipun efektif, obat-obatan tersebut sering dikaitkan dengan berbagai efek samping, terutama pada penggunaan jangka panjang, yang dapat menurunkan kepatuhan dan keberlanjutan terapi, antara lain gangguan gastrointestinal, sedasi, gangguan tidur, kelelahan, dan disfungsi seksual. Keterbatasan ini mendorong perlunya pengembangan alternatif terapi yang tidak hanya efektif, tetapi juga memiliki profil keamanan yang lebih baik. Obat tradisional berbasis herbal menjadi salah satu pendekatan yang semakin mendapat perhatian, mengingat potensi efek samping yang relatif lebih rendah dibandingkan antidepresan sintesis (Ramadhan *et al.*, 2023).

Salah satu tanaman herbal yang banyak diteliti adalah pegagan (*Centella asiatica*). Pegagan mengandung beberapa senyawa bioaktif seperti senyawa golongan triterpenoid (*acetylursolic acid*, *3-epimaslinic acid*, *2alpha-hydroxyursolic acid*, *labiatenic acid*, *madasiatic acid*, *pomolic acid*, *centellicin* dan *asiaticin*), flavonoid (kaempferol), saponin, seskuiterpen (*beta-caryophyllene*), minyak esensial (*1-Cyclohexyl-11-heneicosanone*), dan fitosterol (Rhomah & Fitriyah, 2021). Senyawa triterpenoid asiatikosida yang terkandung dalam tanaman pegagan, memiliki mekanisme kerja yang dapat meningkatkan norepinefrin dan serotonin. Senyawa inilah yang dimanfaatkan sebagai zat antidepresan (Sifaia *et al.*, 2024). Meskipun *Centella asiatica* menunjukkan potensi sebagai antidepresan, namun bukti ilmiah yang ada belum tersaji secara komprehensif, sehingga diperlukan sebuah kajian naratif untuk mensintesis mekanisme neurofarmakologis dan relevansinya terhadap patofisiologi depresi. Oleh karena itu, artikel *review* ini bertujuan untuk mengkaji secara komprehensif keterkaitan antara senyawa aktif, mekanisme aksi, dan relevansinya terhadap patogenesis depresi sebagai dasar pengembangan alternatif terapi antidepresan berbasis bahan alam.

METODE

Artikel ini menggunakan pendekatan kajian naratif untuk mengintegrasikan bukti ilmiah mengenai mekanisme neurofarmakologis *Centella asiatica* sebagai agen antidepresan melalui

penelusuran literatur sistematis pada basis data PubMed, Elsevier, ScienceDirect, NCBI, ProQuest, dan Google Scholar dengan kata kunci “*Centella asiatica*” AND “antidepressant” AND “mechanism of action”. Artikel yang disertakan merupakan penelitian orisinal tahun 2016–2025 yang tersedia dalam teks lengkap berbahasa Indonesia atau Inggris. Pemilihan pustaka dilakukan berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi. Seluruh artikel terpilih kemudian dianalisis secara kualitatif untuk memetakan hubungan senyawa aktif pegagan dengan potensi aktivitas antidepresannya.

HASIL

Tabel 1. Aktivitas Antidepresan dan Mekanisme Neurofarmakologis *Centella asiatica*

| Referensi | Kontrol Positif | Sampel | Dosis | Experimental stress model | Efek |
|-----------------------------------|-----------------------|---|---|---|--|
| (Anjali <i>et al.</i> , 2024) | Diazepam 10 ml/kg i.p | Aqueous (AQECA) & alcoholic extract (ALECA) | 200 mg/kg BB untuk tikus, 20 mg/kgBB untuk mencit | <ul style="list-style-type: none"> • <i>Forced Swimming Test</i> (FST) • <i>Tail suspension test</i> (TST) • <i>Open field test</i> (OFT) | <ul style="list-style-type: none"> • Hasil FST & TST → AQECA dan ALECA menurunkan durasi imobilitas secara signifikan ($p < 0,05-0,001$) dengan efek antidepresan mirip diazepam. • OFT → Tidak ada peningkatan lokomotor yang signifikan, hanya sedikit peningkatan perilaku <i>rearing</i> atau <i>grooming</i>. |
| (Golla & Tirupathi, 2016) | Imipramine | Ekstrak daun pegagan | 10 dan 20 mg/kg tikus | <i>Forced Swimming Test</i> (FST) | Pemberian <i>Centella asiatica</i> dengan dosis 10 dan 20 mg/kg mampu menurunkan durasi imobilitas dibandingkan dengan kelompok kontrol menunjukkan adanya aktivitas antidepresan. Dosis 20 mg/kg menunjukkan efek antidepresan yang hampir setara dengan obat standar imipramine pada dosis 10 mg/kg. |
| (Jagadeesan <i>et al.</i> , 2019) | Fluoxetine (10 mg/kg) | Ekstrak hidro etanol 70% | 200, 400, dan 800 mg/kg tikus | <ul style="list-style-type: none"> • <i>Open Field Test</i> (OFT) • <i>Elevated Plus Maze</i> (EPM) • <i>Forced Swimming Test</i> (FST) • <i>T-maze spontaneous alternation</i> | <ul style="list-style-type: none"> • <i>Centella asiatica</i> (CA) dapat mencegah peningkatan kecemasan dan depresi, meningkatkan fungsi memori (<i>T-maze</i>), dan menurunkan kadar kortisol serum pada tikus. • Efek CA terlihat signifikan pada dosis 400 dan 800 mg/kg, dengan potensi yang sebanding dengan fluoxetine, |

| | | | | | | |
|------------------------------------|--------------|---------------------------------------|----------------------------|--|--|--|
| | | | | | | meskipun fluoxetine tetap lebih unggul. |
| (Jyothsna <i>et al.</i> , 2024) | Imipramine | Ekstrak etanol batang pegagan | 100 dan 200 mg/kg BB | <i>Forced Swimming Test</i> (FST) | | Pemberian ekstrak etanol batang pegagan (100 dan 200 mg/kgBB) yang diberikan secara oral mampu menghasilkan efek penurunan yang signifikan terhadap durasi immobility pada hewan uji. Dosis 200 mg/kg menunjukkan efek antidepresan yang hampir setara dengan obat standar imipramine pada dosis 10 mg/kg. |
| (Ramadhan <i>et al.</i> , 2023) | Amitriptilin | Kapsul → Suspensi Serbuk Daun Pegagan | (0,078 g/20gr BB menciit) | <i>Forced Swimming Test</i> (FST) | | Obat herbal kapsul ekstrak daun pegagan memiliki aktivitas antidepresan dengan parameter penurunan durasi <i>immobility</i> , meningkatkan durasi <i>swimming</i> , tetapi tidak mempengaruhi durasi <i>struggling</i> pada metode FST. |
| (Sari <i>et al.</i> , - 2018) | | Ekstrak etanol daun pegagan | 150, 300, dan 600 mg/kg BB | <ul style="list-style-type: none"> • Pengujian BDNF menggunakan ELISA • Pengujian <i>Immunohistochemistry</i> (IHC) • Pengukuran Berat Badan • Produksi Feses | | <ul style="list-style-type: none"> • Ekstrak etanol CA menurunkan kadar BDNF pada hewan uji setelah stress kronis. • Ekstrak etanol CA menunjukkan penurunan ekspresi BDNF dalam jaringan cerebellar. • Terdapat peningkatan berat badan yang signifikan pada semua kelompok uji setelah diinduksi stres. • Produksi feses selama induksi stres menunjukkan bahwa semua kelompok uji mengalami peningkatan defekasi. |
| (Thakurdesai <i>et al.</i> , 2024) | Fluoxetine | Ekstrak daun Pegagan | 3, 10, dan 30 mg/kg BB | <ul style="list-style-type: none"> • <i>Aggression and impulsivity test</i> • <i>Irritability test</i> • <i>Learned helplessness test</i> • Pengukuran kadar kortisol plasma | | Pemberian ekstrak pegagan secara signifikan mampu menurunkan skor agresi. Namun tidak ada perubahan yang signifikan pada <i>attack latency</i> , sehingga ekstrak pegagan tidak dapat secara signifikan memodulasi impulsivitas pada hewan uji. |

| | | | | | |
|-----------------------------------|-------------------------|--|---|--|---|
| | | | | <ul style="list-style-type: none"> • Pemberian ekstrak pegagan mampu meningkatkan kemampuan hewan uji untuk melarikan diri dari kejutan listrik. • Pemberian ekstrak daun pegagan pada semua dosis menurunkan kadar kortisol plasma secara signifikan dibandingkan dengan kelompok stress kontrol, hal ini menunjukkan adanya efek anti stress yang nyata. | |
| (Bertollo <i>et al.</i> , 2024) | Escitalopram | Ekstrak hidroalkoholik dengan etanol 70% (HECa), Madecassic acid | 30 mg/kgBB; 10 mg/kg | <ul style="list-style-type: none"> • <i>Forced Swimming Test</i> (FST) • <i>Open field test</i> (OFT) in adults rats | <ul style="list-style-type: none"> • Menurunkan perilaku seperti depresi (immobility) pada <i>Forced Swim Test</i>. • Tidak mengganggu aktivitas lokomotor (<i>Open Field Test</i>). • Menurunkan kadar IL-1β dan IL-6 (efek antiinflamasi di hippocampus). • Menurunkan MPO dan TBARS di serum (efek antioksidan). • <i>Madecassic acid</i> menurunkan PSH (perbaikan keseimbangan redoks) |
| (Kalyan <i>et al.</i> , 2025) | Imipramine (15 mg/kg) | Ekstrak etanol daun pegagan | 100, 200 dan 400 mg/kg | <ul style="list-style-type: none"> • <i>Forced Swimming Test</i> (FST) • <i>Tail suspension test</i> (TST) • <i>Open Field Test</i> (OFT) | <ul style="list-style-type: none"> • Menurunkan waktu immobility secara signifikan (p <0.05) dibanding control pada <i>Forced Swimming Test</i> (FST) • Menunjukkan adanya pengurangan immobility signifikan (p<0.05) yang sebanding dengan control pada <i>Tail suspension test</i> (TST). • Meningkatkan aktivitas lokomotor (<i>line crosses, rearing</i>) menunjukkan stimulasi psikomotor tanpa peningkatan ansietas pada <i>Open Field Test</i> (OFT). |
| (Padmiswari <i>et al.</i> , 2025) | Vitamin E (100 mg/kgBB) | Ekstrak etanol 70% daun <i>Centella</i> | 100, 200, dan 300 mg/kgBB (oral, 30 hari) | <i>Chronic restraint stress</i> (CRS) / <i>chronic</i> | Meningkatkan berat otak dan jumlah neuron hippocampus secara |

| | | |
|-----------------|--|---|
| <i>asiatica</i> | <i>immobilization stress</i> (2 jam/hari selama 14 hari) | signifikan pada mencit yang diinduksi stres kronis. Dosis 200 dan 300 mg/kgBB menunjukkan peningkatan jumlah neuron hippocampus yang bermakna dibanding kelompok stres ($p < 0,05$) |
|-----------------|--|---|

Tabel 1 menunjukkan bahwa *Centella asiatica* memiliki aktivitas antidepresan pada berbagai model hewan uji, yang ditandai dengan penurunan durasi imobilitas dan perbaikan respons terhadap stres. Pada dosis tertentu, efeknya sebanding dengan obat standar, serta didukung oleh mekanisme tambahan seperti penurunan kadar kortisol dan aktivitas antiinflamasi serta antioksidan.

PEMBAHASAN

Depresi merupakan gangguan suasana hati yang ditandai oleh perasaan sedih berkepanjangan dan penurunan minat atau kesenangan, disertai perubahan kognitif, somatik, dan interpersonal yang mengganggu fungsi sehari-hari (Ramadani *et al.*, 2024). Secara patofisiologis, depresi melibatkan interaksi kompleks sistem neuroendokrin, neurotransmitter, neuroplastisitas, peradangan, serta faktor genetik dan lingkungan, dengan disfungsi aksis hipotalamus–hipofisis–adrenal (HPA) sebagai mekanisme utama yang memicu hiperaktivitas respons stres dan peningkatan kortisol (Jurueña *et al.*, 2018). Peningkatan kortisol kronis yang disertai ketidakseimbangan neurotransmitter dan penurunan *brain-derived neurotrophic factor* (BDNF) selanjutnya mengganggu regulasi emosi dan neuroplastisitas, sehingga memperberat gejala depresi (Castrén & Monteggia, 2021).

Sampel dan Dosis Pengujian

Pemilihan sampel dan dosis pada penelitian mengenai efek antidepresan *Centella asiatica* menunjukkan variasi yang cukup besar, baik dari sisi desain penelitian, bentuk ekstrak, dosis, maupun metode induksi stres yang digunakan. Meskipun demikian, seluruh penelitian memiliki kesamaan dalam menggunakan hewan coba dari jenis rodentia, yaitu tikus atau mencit, yang secara fisiologis dan neurologis dianggap representatif untuk mengevaluasi respon terhadap stres dan antidepresan. Beberapa studi, seperti Jagadeesan *et al.* (2019) dan Sari *et al.* (2018), menggunakan tikus *Sprague Dawley* dengan pemberian dosis relatif tinggi (150–800 mg/kgBB/hari) secara oral selama beberapa minggu, untuk menilai perubahan biomarker biologis, termasuk ekspresi *caspase-3* dan kadar *brain-derived neurotrophic factor* (BDNF). Penelitian lain melaporkan efek antidepresan pada dosis yang lebih rendah, sebagaimana ditunjukkan oleh Golla & Tirupathi (2016) dengan dosis 10 dan 20 mg/kgBB.

Penelitian oleh Thakurdesai *et al.* (2024) menilai pengaruh sosial dan perilaku melalui pemberian ekstrak *Centella asiatica* terstandarisasi (INDCA) dalam dosis bertingkat (3, 10, dan 30 mg/kgBB/hari), sementara Ramadhan *et al.* (2023) mengevaluasi kapsul ekstrak pegagan yang beredar di pasaran dengan dosis ekuivalen 390 mg/kgBB pada mencit hasil konversi dari dosis manusia. Penelitian terbaru oleh Padmiswari *et al.* (2025) dan Kalyan *et al.* (2025), yang menggunakan variasi dosis yaitu 100–400 mg/kgBB/hari melaporkan perbaikan perilaku depresif serta perubahan neurobiologis, termasuk peningkatan jumlah neuron hipokampus. Kedua penelitian ini melaporkan bahwa pemberian ekstrak etanol *Centella asiatica* paling efektif dan konsisten pada dosis menengah yaitu 200 mg/kgBB. Secara keseluruhan, hasil berbagai penelitian menunjukkan bahwa dosis menengah, khususnya sekitar 200 mg/kgBB, cenderung memberikan efek antidepresan yang konsisten, baik pada parameter perilaku

maupun neurobiologis, sehingga berpotensi untuk dikembangkan sebagai kandidat antidepresan herbal dengan tingkat keamanan yang lebih terjaga.

Kontrol Positif Pengujian

Kontrol positif digunakan untuk memastikan bahwa sistem uji mampu menunjukkan efek antidepresan yang diharapkan. Sejumlah penelitian, seperti oleh Jagadeesan *et al.* (2019), dan Thakurdesai *et al.* (2024), menggunakan fluoxetine sebagai kontrol positif, sedangkan Bertollo *et al.* (2024) menggunakan escitalopram. Kedua obat ini merupakan antidepresan golongan *selective serotonin reuptake inhibitors* (SSRI), yang bekerja dengan menghambat reuptake serotonin di presinaps sehingga mempertahankan keseimbangan kadar serotonin, serta memiliki afinitas tinggi terhadap reseptor monoamin tanpa berikatan dengan adreno reseptor α , reseptor histamin, muskarinik, maupun asetilkolin, yang umumnya terlibat pada antidepresan trisiklik Ningtyas *et al.* (2018).

Metode Pengujian

Forced Swim Test (FST)

Forced Swim Test (FST) merupakan metode yang paling umum digunakan untuk mengevaluasi aktivitas antidepresan pada hewan uji, dengan parameter utama berupa durasi imobilitas yang mencerminkan perilaku ketidakberdayaan, di mana penurunannya diinterpretasikan sebagai indikasi efek antidepresan (Golla & Tirupathi, 2016). Protokol FST bervariasi antarpenelitian, mulai dari perbedaan durasi uji hingga pembagian fase *pretest* dan uji utama, dengan parameter pengamatan meliputi imobilitas, *struggling*, dan *swimming*. (Anjali *et al.*, 2024; Ramadhan *et al.*, 2023). Selain itu, FST juga digunakan untuk menilai ketidakberdayaan dan mobilitas berenang pascaperlakuan jangka panjang, dengan durasi imobilitas pada fase akhir pengujian sebagai indikator utama efektivitas agen antidepresan (Bertollo *et al.*, 2024; Jyothsna *et al.*, 2024).

Tail Suspension Test (TST)

Metode *Tail Suspension Test (TST)* digunakan sebagai pendekatan untuk menilai perilaku depresif melalui pengamatan durasi imobilitas pada hewan uji. Anjali *et al.* (2024) menerapkan pengamatan selama 5 menit pada tikus. Penelitian lain oleh Kalyan *et al.* (2025) menggunakan mencit yang digantung setinggi 50 cm dengan total durasi pengujian 8 menit, di mana imobilitas diukur pada 6 menit terakhir. Dalam kedua studi tersebut, pengurangan waktu imobilitas atau kondisi tidak bergerak dianggap sebagai indikasi adanya aktivitas antidepresan.

Open Field Test (OFT)

OFT digunakan untuk menilai pengaruh ekstrak terhadap aktivitas motorik dan perilaku eksplorasi. Tikus diletakkan di arena terbuka dan diamati selama 5 menit. Parameter yang dinilai meliputi total lokomosi, lokomosi perifer dan sentral, serta perilaku seperti berdiri (*rearing*), menyikat tubuh, dan defekasi (Anjali *et al.*, 2024; Bertollo *et al.*, 2024; Kalyan *et al.*, 2025).

Uji Perilaku Lain (Elevated Plus Maze dan T-maze)

Pada penelitian Jagadeesan *et al.* (2019), *Centella asiatica* juga diuji menggunakan Elevated Plus Maze (EPM) untuk mengevaluasi kecemasan berdasarkan durasi dan jumlah kunjungan tikus ke lengan terbuka dan tertutup. Selain itu, T-maze spontaneous alternation digunakan untuk mengukur fungsi memori kerja melalui kemampuan tikus memilih lengan berbeda secara bergantian, mencerminkan kapasitas memori jangka pendek dan pengambilan keputusan.

Model Stres Sosial dan Respons Emosional

Penelitian oleh Thakurdesai *et al.* (2024) menggunakan model *Social Isolation Stress* (SIS) untuk menilai efek antidepresan dan antisuicidal *C. asiatica*. Parameter yang diamati mencakup agresivitas, impulsivitas, iritabilitas, helplessness, serta kadar kortisol plasma. Agresivitas diukur melalui paradigma *resident-intruder*, impulsivitas melalui latensi serangan, dan *helplessness* melalui *active avoidance test*. Penurunan skor perilaku dan kadar kortisol mengindikasikan efek protektif senyawa terhadap stres berat.

Chronic Restraint Stress (CRS)

Penelitian oleh Padmiswari *et al.* (2025) menggunakan metode *Chronic restraint stress* (CRS) untuk memodelkan kondisi stres kronis yang menyerupai patofisiologi depresi, khususnya dampaknya terhadap struktur otak. Parameter yang diamati meliputi berat otak dan jumlah neuron hipokampus sebagai indikator kerusakan neuronal akibat stres berkepanjangan. Penurunan parameter tersebut mencerminkan efek neuroprotektif dan potensi restoratif terhadap perubahan struktural otak yang berhubungan dengan depresi.

Efek *Centella Asiatica* Sebagai Antidepresan

Berdasarkan hasil review, *Centella asiatica* (CA) menunjukkan aktivitas antidepresan yang konsisten pada berbagai model uji dan jenis pelarut. Anjali *et al.* (2024) melaporkan bahwa ekstrak aquades dan alkoholik CA menurunkan durasi imobilitas pada FST dan TST serta menormalkan aktivitas lokomotor tanpa menimbulkan efek sedatif. Temuan ini diperkuat oleh Golla & Tirupathi (2016), yang menunjukkan efektivitas ekstrak daun CA dosis 20 mg/kg mendekati Imipramine. Efek dosis-dependen juga dikonfirmasi oleh Kalyan *et al.* (2025), yang melaporkan penurunan perilaku depresif pada FST dan TST disertai peningkatan aktivitas lokomotor pada OFT, mengindikasikan keterlibatan sistem monoaminergik. Pada model stres kronis, CA dilaporkan mampu memperbaiki gejala depresi, kecemasan, gangguan memori, dan perilaku agresif, disertai penurunan kadar kortisol plasma. Jagadeesan *et al.* (2019) menunjukkan bahwa CA dosis 400–800 mg/kg memiliki efektivitas sebanding fluoxetine melalui stabilisasi sumbu HPA. Temuan ini sejalan dengan penelitian Thakurdesai *et al.* (2024), yang menunjukkan bahwa ekstrak terstandarisasi CA (INDCA) efektif menekan respons stres emosional dan perilaku agresif. Temuan ini diperkuat oleh Jyothsna *et al.* (2024) dan Ramadhan *et al.* (2023), yang menunjukkan bahwa aktivitas antidepresan CA tetap konsisten pada berbagai bagian tanaman dan bentuk sediaan.

Selain perbaikan perilaku, CA juga menunjukkan efek neurobiologis yang mendukung aktivitas antidepresannya. Sari *et al.* (2018) melaporkan perubahan kadar *brain-derived neurotrophic factor* (BDNF) setelah pemberian CA jangka panjang pada model stres, mencerminkan respons adaptif terhadap stres kronis. Bertollo *et al.* (2024), menunjukkan bahwa kombinasi ekstrak hidroalkoholik CA dengan madecassic acid mampu menekan neuroinflamasi dan stres oksidatif, ditandai oleh penurunan IL-1 β dan IL-6 di hipokampus, serta penurunan MPO dan TBARS serum tanpa memengaruhi aktivitas lokomotor. Temuan ini diperkuat oleh Padmiswari *et al.* (2025), yang melaporkan CA melindungi neuron hipokampus dari kerusakan akibat stres kronis melalui modulasi sumbu HPA, peningkatan faktor neurotropik, dan penekanan neuroinflamasi, sehingga relevan dengan patofisiologi depresi.

Mekanisme *Centella Asiatica* Sebagai Antidepresan

Ekstrak *Centella asiatica* banyak diteliti sebagai agen antidepresan dengan mekanisme multifaktorial yang melibatkan senyawa aktif seperti saponin, flavonoid, tanin, dan triterpenoid (asiaticoside, madecassoside, dan madecassic acid) yang berkontribusi terhadap efek antidepresan (Bertollo *et al.*, 2024). Salah satu mekanismenya adalah interaksi dengan kompleks reseptor GABAA-BZDs yang menghasilkan efek ansiolitik (Anjali *et al.*, 2024).

Selain itu, CA juga menekan neuroinflamasi dan stres oksidatif, peningkatan neurotransmitter serotonin dan norepinefrin, serta efek neuroprotektif melalui modulasi jalur apoptosis dan penghambatan reseptor NMDA NR2B (Jyothsna *et al.*, 2024; Ramadhan *et al.*, 2023). Penelitian terbaru oleh Padmiswari *et al.* (2025) enunjukkan bahwa ekstrak daun pegagan secara signifikan meningkatkan kepadatan neuron hippocampus yang mengalami kerusakan akibat stres kronis melalui mekanisme anti-ferroptosis dan peningkatan faktor neurotropik seperti BDNF. Pada model stres kronis, termasuk CUMS dan isolasi sosial, ekstrak pegagan juga menurunkan kadar kortisol dan memperbaiki perilaku depresi, agresivitas, iritabilitas, serta *learned helplessness* melalui modulasi sumbu HPA dan aktivasi reseptor 5-HT1A (Jagadeesan *et al.*, 2019). Secara keseluruhan, mekanisme antidepresan pegagan melibatkan efek antiinflamasi, antioksidan, ansiolitik, neuroprotektif, peningkatan neurotransmitter, serta stabilisasi HPA axis, sehingga menunjukkan potensi sebagai terapi alami untuk gangguan psikologis (Thakurdesai *et al.*, 2024).

Penelitian ini memiliki beberapa keterbatasan, meskipun berbagai studi telah melaporkan potensi antidepresan *Centella asiatica*. Bukti yang tersedia masih didominasi oleh penelitian pra-klinik dengan keterbatasan metodologis, terutama adanya variasi model stres, bentuk sediaan, dan rentang dosis yang belum terstandardisasi. Selain itu, keterbatasan uji klinis terkontrol berskala besar menyebabkan aspek keamanan penggunaan jangka panjang, potensi interaksi dengan antidepresan konvensional, serta konsistensi efek pada populasi yang beragam belum dapat dievaluasi secara menyeluruh. Oleh karena itu, diperlukan penelitian lanjutan yang mencakup standardisasi ekstrak, pendalaman mekanisme molekuler, serta pengembangan uji klinis bertahap untuk memastikan efektivitas dan keamanan *Centella asiatica* sebagai terapi antidepresan herbal komplementer.

KESIMPULAN

Berdasarkan kajian naratif terhadap penelitian pra-klinik, *Centella asiatica* menunjukkan potensi sebagai kandidat agen antidepresan melalui mekanisme multifaktorial, meliputi modulasi sistem monoaminergik, stabilisasi sumbu hipotalamus–hipofisis–adrenal (HPA), peningkatan faktor neurotropik, serta efek antiinflamasi, antioksidan, dan neuroprotektif. Dosis menengah, khususnya sekitar 200 mg/kgBB, dilaporkan memberikan efek yang paling stabil dengan profil keamanan yang baik pada model hewan. Namun, mengingat keterbatasan bukti yang masih didominasi oleh studi pra-klinik, diperlukan penelitian lanjutan berupa standardisasi ekstrak dan uji klinis terkontrol untuk memastikan efektivitas dan keamanannya pada manusia. Secara keseluruhan, *Centella asiatica* berpotensi dikembangkan sebagai terapi antidepresan herbal yang aman dan efektif sebagai terapi komplementer.

UCAPAN TERIMAKASIH

Penulis mengucapkan terimakasih yang sebesar-besarnya kepada dosen pembimbing dan Program Studi Farmasi Universitas Mataram atas segala ilmu serta dukungan fasilitas dalam penyusunan artikel ini. Kami juga sangat menghargai bantuan dari rekan-rekan sesama mahasiswa yang telah meluangkan waktu untuk bertukar pikiran hingga tulisan ini selesai dengan baik.

DAFTAR PUSTAKA

Anjali, P., Swathi, D., Radhika, K., Vijayalaxmi, T., & Shrivankumar, K. (2024). Anti Depressant Activity Centella Asiatica. *Int. J. Res. Pharmacology &Pharmacotherapeutics*, 13(4), 390–396. <https://doi.org/10.61096/ijrpp.v13.iss4.2024.390-396>

- Bertollo, A. G., Mingoti, M. E. D., Medeiros, J., Silva, G. B. da, Caponi, G. T., Lindemann, H., Cassol, J. V., Manica, D., Oliveira, T., Garcez, M. L., Bagatini, M. D., Bohnen, L. C., Roman, W. A., & Ignácio, Z. M. (2024). Hydroalcoholic extract of *Centella asiatica* and madecassic acid reverse depressive-like behaviors, inflammation and oxidative stress in adult rats submitted to stress in early life. *Research Square*, 1–33. <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-3800401/v1>
- Castrén, E., & Monteggia, L. M. (2021). Brain-Derived Neurotrophic Factor Signaling in Depression and Antidepressant Action. In *Biological Psychiatry* (Vol. 90, Number 2, pp. 128–136). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2021.05.008>
- Chand, S. P., & Arif, H. (2023). Depression. *StatPearls*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430847/>
- Golla, P., & Tirupathi, H. (2016). To evaluate and compare antidepressant activity of *Centella asiatica* in mice by using forced swimming test. *International Journal of Basic and Clinical Pharmacology*, 2017–2020. <https://doi.org/10.18203/2319-2003.ijbcp20163229>
- Jagadeesan, S., Musa Chiroma, S., Baharuldin, M. T. H., Taib, C. N. M., Amom, Z., Adenan, M. I., & Moklas, M. A. M. (2019). *Centella asiatica* prevents chronic unpredictable mild stress-induced behavioral changes in rats. *Biomedical Research and Therapy*, 6(6), 3233–3243. <https://doi.org/10.15419/bmrat.v6i6.550>
- Juruena, M. F., Bocharova, M., Agustini, B., & Young, A. H. (2018). Atypical depression and non-atypical depression: Is HPA axis function a biomarker? A systematic review. *Journal of Affective Disorders*, 233, 45–67. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2017.09.052>
- Jyothsna, B., Nikitha, T., Namitha, B., Dandamudi, S. P., Thippani, M., Bakshi, V., & Mounika, N. (2024). Anti-depressant and anti-inflammatory activities of *Centella asiatica* Stem. *Biochemical and Cellular Archives*, 24(2). <https://doi.org/10.51470/bca.2024.24.2.2481>
- Kalyan, P. M., Sridhar, Y., Neelam, I., & Kumar, V. (2025). Evaluation Of Antidepressant Activity Of Ethanolic Extract Of *Centella asiatica* Linn On Swiss Albino Mice. *International Journal of Scientific Development and Research (IJS DR)*, 10(10). www.ijedr.org
- Kemenkes. (2023). *Depresi pada Anak Muda di Indonesia*.
- Nathasya, H., Nuraini, P., Zahara, S., Thohiroh, A., Salma, T., & Rozzaqyah, F. (2024). Analisis Tingkat Dan Faktor Penyebab Depresi Se Asia Tenggara. *Jurnal Edu Research*, 5(1), 70–80.
- Ningtyas, A. R., Puspitasari, I. M., & Sinuraya, R. K. (2018). Review Artikel : Farmakoterapi Depresi Dan Pengaruh Jenis Kelamin Terhadap Efikasi Antidepresan. *Farmaka*, 16, 186–201.
- Padmiswari, A. A. I. M., Wulansari, N. T., & Harditya, K. B. (2025). Efek Neuroprotektif Ekstrak Daun Pegagan (*Centella asiatica*) Terhadap Jumlah Sel Neuron Hippocampus Pada Mencit Jantan (*Mus musculus*) Yang Dipapar Stres. *Berita Biologi*, 24(3), 581–590. https://doi.org/10.55981/berita_biologi.2025.13391
- Ramadani, I. R., Fauziyah, T., & Rozzaq, B. K. (2024). Depresi, Penyebab dan Gejala Depresi. *BERSATU: Jurnal Pendidikan Bhinneka Tunggal Ika*, 2(2), 86–96. <https://doi.org/10.51903/bersatu.v2i2.618>
- Ramadhan, M. A., Rini, G. H., Azhahra, R. D., Zahra, N., Raissa, T. H., Meizora, C., & Hidayat, L. H. (2023). Uji Efektivitas Antidepresan Obat Herbal Kapsul Ekstrak Daun Pegagan (*Centella asiatica* L.) Pada Mencit Dengan Metode Forced Swimming Test. *Bio Sains: Jurnal Ilmiah Biologi*, 3, 23–30. <https://uia.e-journal.id/biosains/about>
- Rhomah, E. H., & Fitriyah. (2021). Pharmacological Activities Of *Centella Asiatica*. *Jurnal Info Kesehatan*, 11(2), 450–455.
- Sari, D. C. R., Juananda, D., Ar-Rochmah, M., Romi, M., & Arfian, N. (2018). Ethanolic extract of the *Centella asiatica* (L.) Urb. leaf decreases cerebellar brain-derived neurotrophic

- factor (BDNF) levels in rats after chronic stress. *Journal of Thee Medical Sciences (Berkala Ilmu Kedokteran)*, 50, 129–139. <https://doi.org/10.19106/jmedsci005002201801>
- Sifaiya, L., Hasan, R., & Choirunniza, A. N. (2024). Kajian molekular docking, farmakokinetik dan toksisitas tanaman pegagan (*Centella asiatica* L.) terhadap target terapi antidepresan. *PHARMASIPHA: Pharmaceutical Journal of Islamic Pharmacy*, 8(2), 26–40. <https://doi.org/10.21111/pharmasipha.v8i2>
- Thakurdesai, P. A., Nimse, S. R., Kore, P. S., & Aswar, U. M. (2024). Standardized Extract from the Gotu Kola Leaves Improves Suicidal Behavior in Stressed Rats Subjected to Social Isolation. *Biomedical and Pharmacology Journal*, 17(2), 687–697. <https://doi.org/10.13005/bpj/2896>
- Wang, L., Guo, T., Guo, Y., & Xu, Y. (2020). Asiaticoside produces an antidepressant-like effect in a chronic unpredictable mild stress model of depression in mice, involving reversion of inflammation and the PKA/pCREB/BDNF signaling pathway. *Molecular Medicine Reports*, 22(3), 2364–2372. <https://doi.org/10.3892/mmr.2020.11305>
- WHO. (2023). *Depressive disorder (depression)*. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/Depression>