

Potensi Koleksi Kebun Raya Purwodadi sebagai Agen Neuroproteksi

ELOK RIFQI FIRDIANA

Pusat Penelitian Konservasi Tumbuhan dan Kebun Raya, Lembaga Ilmu Pengetahuan Indonesia
Jl. Ir. H. Juanda No. 13 Bogor, Indonesia. 16122
Email: elok.firdiana@gmail.com

ABSTRACT

Neurodegenerative diseases have affected millions of people worldwide with an increasing incidence. To date, there is no therapeutic approach to stop the progression of these neurodegenerative diseases. On the other hand, natural products, especially those of plant origin, have compounds with anti-neurodegenerative activity. Purwodadi Botanical Garden (PBG), as one of the *ex situ* plant conservation institutions, is thought to have a wealth of germplasm with the potential to be neuroprotection agents. This writing aims to inventory the PBG living collections having the potential as a neuroprotection agent through literature studies and search the PBG catalog. The result shows that as many as 53 species from 21 families cultivated in PBG have the potential as neuroprotection agents. Five of them have more than one active compounds, namely *Intsia bijuga* (resveratrol & dihydromyricetin), *Syzygium cumini* (kaempferol & dihydromyricetin), *Curcuma aeruginosa*, *C. xanthoriza* (curcumin & β -caryophyllene), and *Punica granatum* (amurensin, kaempferol, & dihydromyricetin). In addition, three plants collected in PBG have been shown to have anti-neurodegenerative activity, namely *Centella asiatica*, *Sophora tomentosa*, and *Zingiber zerumbet*.

Keywords: active compound; medicinal potential; neurodegenerative; neuroprotection; Purwodadi Botanic Garden

INTISARI

Penyakit-penyakit neurodegeneratif telah menjangkiti jutaan orang di seluruh dunia dengan angka kejadian yang semakin meningkat. Hingga saat ini belum ada pendekatan terapeutik untuk menghentikan perkembangan penyakit-penyakit neurodegeneratif tersebut. Di sisi lain, produk-produk alami, terutama yang berasal dari tumbuhan, memiliki senyawa-senyawa dengan aktivitas anti-neurodegeneratif. Kebun Raya Purwodadi (KRP), sebagai salah satu lembaga konservasi tumbuhan *ex situ*, diduga menyimpan kekayaan plasma nutfah yang berpotensi sebagai agen neuroproteksi. Penulisan ini bertujuan untuk menginventarisasi koleksi KRP yang berpotensi sebagai agen neuroproteksi melalui studi literatur dan penelusuran katalog KRP. Hasil inventarisasi menunjukkan bahwa sebanyak 53 jenis koleksi KRP dari 21 suku berpotensi sebagai agen neuroproteksi. Lima di antaranya memiliki senyawa aktif lebih dari satu, yaitu *Intsia bijuga* (resveratrol & dihydromyricetin), *Syzygium cumini* (kaempferol & dihydromyricetin), *Curcuma aeruginosa*, *C. xanthoriza* (curcumin & β -caryophyllene), dan *Punica granatum* (amurensin, kaempferol, & dihydromyricetin). Selain itu, tiga tumbuhan koleksi KRP sudah terbukti memiliki aktivitas anti-neurodegeneratif, yaitu *Centella asiatica*, *Sophora tomentosa*, dan *Zingiber zerumbet*.

Kata kunci: Kebun Raya Purwodadi; neurodegeneratif; neuroproteksi; potensi obat; senyawa aktif

PENDAHULUAN

Penyakit-penyakit neurodegeneratif merupakan salah satu masalah kesehatan paling serius yang menjangkiti jutaan orang di seluruh dunia. Angka kejadiannya meningkat secara dramatis seiring dengan bertambahnya usia (Erkkinen *et al.*, 2018). Penyakit-penyakit tersebut bersifat kronis, progresif, dan heterogen yang ditandai dengan kematian sel-sel neuron secara bertahap pada sistem saraf pusat sehingga menyebabkan penurunan fungsi otak tertentu. Beberapa contoh penyakit neurodegeneratif yang paling sering ditemui adalah Alzheimer (AD), Parkinson (PD), *amyotrophic lateral sclerosis*, *multiple*

sclerosis, dan Huntington. Meskipun penyebab spesifik penyakit neurodegeneratif tidak diketahui, namun diketahui bahwa sebagian besar memiliki karakteristik molekuler dan seluler yang sama, yang meliputi stres oksidatif, disfungsi mitokondria, kesalahan pelipatan protein, eksitotoksisitas, disregulasi pada homeostasis kalsium, dan inflamasi (Ilieva *et al.*, 2009; Taylor *et al.*, 2016; Magalingam *et al.*, 2018; Zeng *et al.*, 2018).

Saat ini tidak ada pendekatan terapeutik untuk menyembuhkan atau bahkan menghentikan perkembangan penyakit neurodegeneratif, sedangkan sebagian besar pengobatan masih bersifat paliatif. Di sisi lain,

produk-produk alami memiliki spektrum aktivitas farmakologis dan biologis yang luas yang sangat beragam sehingga dianggap sebagai alternatif yang menjanjikan sebagai terapi untuk penyakit-penyakit neurodegeneratif karena dapat berperan dalam pengembangan dan penemuan obat. Sejumlah penelitian menunjukkan bahwa penggunaan produk alami berpotensi sebagai terapi potensial untuk neurodegenerasi (Tarozzi *et al.*, 2013; Bui & Nguyen, 2017; Calis *et al.*, 2019). Produk-produk alami telah lama dikenal dan digunakan terkait kemampuan pengobatan yang dimilikinya dan hal ini menginspirasi para ilmuwan masa kini untuk terus mengkaji dan mengeksplorasi senyawa-senyawa aktifnya dan potensinya untuk kesehatan, termasuk untuk mengobati penyakit neurodegeneratif (Sairazi & Sirajudeen, 2020). Senyawa-senyawa kimia yang berasal dari produk alami dilaporkan memiliki beragam aktivitas biologis yang berbeda seperti antioksidan, antiinflamasi, dan antiapoptosis (Flanagan *et al.*, 2018; Angeloni *et al.*, 2019). Selain itu, senyawa-senyawa kimia tersebut terbukti dapat menghambat terjadinya kesalahan lipatan pada protein dan memodulasi aktivitas autofagi dan proteasome (Gan *et al.*, 2010; Perrone *et al.*, 2019). Seperti halnya hasil *review* oleh Wang *et al.* (2017) yang menunjukkan bahwa senyawa-senyawa kimia yang berasal dari tumbuhan seperti resveratrol dan curcumin bekerja melalui jalur autofagi-lisosom.

Berdasarkan hal tersebut, dapat diketahui bahwa terdapat tumbuh-tumbuhan tertentu berpotensi sebagai agen neuroproteksi karena kandungan senyawa aktifnya. Di sisi lain, Kebun Raya Purwodadi (KRP) merupakan

salah satu lembaga konservasi tumbuhan *ex situ* yang menyimpan kekayaan plasma nutfah yang cukup banyak, yakni sebanyak 2.098 jenis tumbuhan yang di antaranya diduga memiliki kandungan senyawa aktif dengan aktivitas neuroproteksi. Dengan demikian, penulisan ini bertujuan untuk menginventarisasi koleksi tumbuhan KRP yang berpotensi sebagai agen neuroproteksi. Pengungkapan potensi ini diharapkan dapat meningkatkan kemanfaatan tumbuhan sehingga upaya konservasinya juga akan semakin terdorong.

METODE PENELITIAN

Penulisan dilakukan melalui studi literatur yang diawali dengan pencarian tumbuhan atau senyawa-senyawa aktif yang terbukti memiliki aktivitas menghambat terjadinya neurodegenerasi. Setelah itu, jenis-jenis tumbuhan yang mengandung senyawa aktif tersebut diketahui melalui situs knapsack.com dan ditelusuri keberadaannya sebagai koleksi KRP pada Katalog Tumbuhan Koleksi KRP. Dengan demikian diperoleh data inventarisasi tumbuhan koleksi KRP yang berpotensi sebagai agen neuroproteksi.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil penelusuran literatur dan katalog KRP menunjukkan bahwa sebanyak 53 jenis tumbuhan dari 21 suku koleksi KRP memiliki kandungan senyawa yang berperan dalam menghambat neurodegenerasi (Tabel 1). Zingiberaceae dan Rutaceae merupakan dua suku dengan anggota terbanyak pada koleksi KRP yang memiliki aktivitas neuroproteksi, yakni masing-masing 7 dan 6 jenis.

Tabel 1. Koleksi KRP yang berpotensi sebagai agen neuroproteksi

No.	Jenis	Suku	Kandungan senyawa	Referensi
1	<i>Acanthus ilicifolius</i>	Acanthaceae	Verbascoside	Sabti <i>et al.</i> , 2019
2	<i>Barleria lupulina</i>	Acanthaceae	Verbascoside	Sabti <i>et al.</i> , 2019
3	<i>Barleria prionitis</i>	Acanthaceae	Verbascoside	Sabti <i>et al.</i> , 2019
4	<i>Mangifera indica</i>	Anacardiaceae	β -caryophyllene	Ojha <i>et al.</i> , 2016
5	<i>Annona squamosa</i>	Annonaceae	β -caryophyllene	Ojha <i>et al.</i> , 2016
6	<i>Cananga odorata</i>	Annonaceae	β -caryophyllene	Ojha <i>et al.</i> , 2016
7	<i>Nerium oleander</i>	Apocynaceae	Kaempferol	Filomeni <i>et al.</i> , 2012
8	<i>Acorus calamus</i>	Araceae	Curcumin	Liu <i>et al.</i> , 2011; Jiang <i>et al.</i> , 2013

9	<i>Phoenix dactylifera</i>	Arecaceae	Resveratrol	Wu <i>et al.</i> , 2011; Ferretta <i>et al.</i> , 2012; Lin <i>et al.</i> , 2014; Guo <i>et al.</i> , 2016
10	<i>Solidago canadensis</i>	Asteraceae	β -caryophyllene	Ojha <i>et al.</i> , 2016
11	<i>Kigelia africana</i>	Bignoniaceae	Verbascoside	Sabti <i>et al.</i> , 2019
12	<i>Casuarina equisetifolia</i>	Casuarinaceae	Kaempferol	Filomeni <i>et al.</i> , 2012
13	<i>Casuarina junghiana</i>	Casuarinaceae	Kaempferol	Filomeni <i>et al.</i> , 2012
14	<i>Garcinia dulcis</i>	Clusiaceae	Isogarcinol	Wang <i>et al.</i> , 2016
15	<i>Elateriospermum tapos</i>	Euphorbiaceae	Kaempferol	Filomeni <i>et al.</i> , 2012
16	<i>Intsia bijuga</i>	Fabaceae	Resveratrol, dihydromyricetin	Wu <i>et al.</i> , 2011; Ferretta <i>et al.</i> , 2012; Lin <i>et al.</i> , 2014; Guo <i>et al.</i> , 2016; Ren <i>et al.</i> , 2016
17	<i>Cassia fistula</i>	Fabaceae	Kaempferol	Filomeni <i>et al.</i> , 2012
18	<i>Adenanthera pavonina</i>	Fabaceae	Dihydromyricetin	Ren <i>et al.</i> , 2016
19	<i>Gnetum gnemon</i>	Gnetaceae	Resveratrol	Guo <i>et al.</i> , 2016; Lin <i>et al.</i> , 2014; Ferretta <i>et al.</i> , 2012; Wu <i>et al.</i> , 2011
20	<i>Gnetum latifolium</i>	Gnetaceae	Resveratrol	Wu <i>et al.</i> , 2011; Ferretta <i>et al.</i> , 2012; Lin <i>et al.</i> , 2014; Guo <i>et al.</i> , 2016
21	<i>Mentha arvensis</i>	Lamiaceae	β -caryophyllene	Ojha <i>et al.</i> , 2016
22	<i>Vitex negundo</i>	Lamiaceae	β -caryophyllene	Ojha <i>et al.</i> , 2016
23	<i>Cinnamomum camphora</i>	Lauraceae	β -caryophyllene	Ojha <i>et al.</i> , 2016
24	<i>Helicteres isora</i>	Malvaceae	Rosmarinic acid	Wang <i>et al.</i> , 2012
25	<i>Morus alba</i>	Moraceae	Resveratrol	Wu <i>et al.</i> , 2011; Ferretta <i>et al.</i> , 2012; Lin <i>et al.</i> , 2014; Guo <i>et al.</i> , 2016
26	<i>Musa acuminata</i>	Musaceae	Kaempferol	Filomeni <i>et al.</i> , 2012
27	<i>Eugenia edulis</i>	Myrtaceae	Kaempferol	Filomeni <i>et al.</i> , 2012
28	<i>Syzygium cumini</i>	Myrtaceae	Kaempferol, dihydromyricetin	Filomeni <i>et al.</i> , 2012, Ren <i>et al.</i> , 2016
29	<i>Pimenta dioica</i>	Myrtaceae	Dihydromyricetin	Ren <i>et al.</i> , 2016
30	<i>Psidium guajava</i>	Myrtaceae	β -caryophyllene	Ojha <i>et al.</i> , 2016
31	<i>Fraxinus griffithii</i>	Oleaceae	Verbascoside	Sabti <i>et al.</i> , 2019
32	<i>Osmanthus fragrans</i>	Oleaceae	Verbascoside	Sabti <i>et al.</i> , 2019
33	<i>Plantago major</i>	Plantaginaceae	Verbascoside	Sabti <i>et al.</i> , 2019
34	<i>Punica granatum</i>	Punicaceae	Amurensin, kaempferol, dihydromyricetin	Filomeni <i>et al.</i> , 2012; Ren <i>et al.</i> , 2016; Wang <i>et al.</i> , 2017
35	<i>Morinda citrifolia</i>	Rubiaceae	Kaempferol	Filomeni <i>et al.</i> , 2012
36	<i>Hamelia patens</i>	Rubiaceae	Rosmarinic acid	Wang <i>et al.</i> , 2012
37	<i>Aegle marmelos</i>	Rutaceae	Auraptene	Jang <i>et al.</i> , 2019
38	<i>Citrus aurantifolia</i>	Rutaceae	β -caryophyllene	Ojha <i>et al.</i> , 2016
39	<i>Citrus grandis</i>	Rutaceae	β -caryophyllene	Ojha <i>et al.</i> , 2016
40	<i>Citrus hystrix</i>	Rutaceae	β -caryophyllene	Ojha <i>et al.</i> , 2016
41	<i>Murraya exotica</i>	Rutaceae	β -caryophyllene	Ojha <i>et al.</i> , 2016
42	<i>Murraya paniculata</i>	Rutaceae	β -caryophyllene	Ojha <i>et al.</i> , 2016
43	<i>Manilkara zapota</i>	Sapotaceae	Dihydromyricetin	Ren <i>et al.</i> , 2016
44	<i>Typha angustifolia</i>	Typhaceae	Kaempferol	Filomeni <i>et al.</i> , 2012

45	<i>Lantana camara</i>	Verbenaceae	β -carryophyllene	Ojha <i>et al.</i> , 2016
46	<i>Cissus quadrangularis</i>	Vitaceae	Resveratrol	Wu <i>et al.</i> , 2011; Ferretta <i>et al.</i> , 2012; Lin <i>et al.</i> , 2014; Guo <i>et al.</i> , 2016;
47	<i>Curcuma aeruginosa</i>	Zingiberaceae	Curcumin, β -carryophyllene	Liu <i>et al.</i> , 2011; Jiang <i>et al.</i> , 2013; Ojha <i>et al.</i> , 2016
48	<i>Curcuma domestica</i>	Zingiberaceae	Curcumin	Liu <i>et al.</i> , 2011; Jiang <i>et al.</i> , 2013
49	<i>Curcuma heyneana</i>	Zingiberaceae	Curcumin	Liu <i>et al.</i> , 2011; Jiang <i>et al.</i> , 2013
50	<i>Curcuma mangga</i>	Zingiberaceae	Curcumin	Liu <i>et al.</i> , 2011; Jiang <i>et al.</i> , 2013
51	<i>Curcuma xanthoriza</i>	Zingiberaceae	Curcumin, β -carryophyllene	Liu <i>et al.</i> , 2011; Jiang <i>et al.</i> , 2013; Ojha <i>et al.</i> , 2016
52	<i>Curcuma zedoaria</i>	Zingiberaceae	Curcumin	Liu <i>et al.</i> , 2011; Jiang <i>et al.</i> , 2013
53	<i>Alpinia galanga</i>	Zingiberaceae	β -carryophyllene	Ojha <i>et al.</i> , 2016

Beberapa di antara tumbuh-tumbuhan koleksi KRP memiliki dua senyawa yang terbukti sebagai neuroproteksi, yaitu *Intsia bijuga* (*resveratrol*, *dihydromyricetin*), *Syzygium cumini* (*kaempferol*, *dihydromyricetin*), *Curcuma aeruginosa*, dan *C. xanthoriza* (*curcumin*, β -*carryophyllene*). Bahkan, salah satu tumbuhan koleksi KRP, *Punica granatum*, memiliki tiga senyawa aktif yang menghambat neurodegenerasi, yaitu *amurensin*, *kaempferol*, dan *dihydromyricetin*. *Resveratrol*, *amurensin*, *curcumin*, dan *kaempferol* memiliki aktivitas yang serupa, yaitu menginduksi terjadinya autofagi untuk mendegradasi α -*synuclein* walaupun dengan jalur yang berbeda-beda. *Resveratrol* meningkatkan autofagi melalui aktivasi AMPK dan sirtuin 1 (Wu *et al.*, 2011; Ferreta *et al.*, 2014); *curcumin* merestorasi autofagi melalui penghambatan jalur mTOR untuk mendegradasi agregat A53T α -*synuclein* (Jiang *et al.*, 2013); *amurensin* menginduksi autofagi melalui jalur *Beclin-1-dependent* (Ryu *et al.*, 2013); sedangkan *kaempferol* meningkatkan autofagi melalui pergantian mitokondria (Filomeni *et al.*, 2012). Selain melalui peningkatan autofagi, *curcumin* juga menunjukkan efek neuroprotektif lain seperti menghambat terjadinya stres oksidatif dan inflamasi serta menghambat agregasi dan fibrilasi α -*synuclein* (Ji & Shen, 2014).

Adapun *dihydromyricetin* dan β -*carryophyllene* memiliki aktivitas anti-neurodegeneratif yang berbeda. *Dihydromyricetin* menghambat terjadinya kematian neuron dopaminergis, meningkatkan aktivitas eksploratoris dan lokomosi,

menurunkan kadar *reactive oxygen species* (ROS) intrasel, dan menghambat hilangnya potensial membran mitokondria (Ren *et al.*, 2016). β -*carryophyllene* selain dapat menghambat terjadinya kematian neuron dopaminergis, juga dapat memulihkan enzim-enzim antioksidan dan menghambat peroksidasi lipid (Ojha *et al.*, 2016). Dengan demikian, tumbuh-tumbuhan koleksi KRP yang mengandung lebih dari satu senyawa anti-neurodegeneratif memiliki potensi yang lebih besar sebagai agen neuroprotektif.

Selain melalui penelusuran senyawa aktifnya, terdapat tiga tumbuhan koleksi KRP yang telah terbukti sebagai agen neuroprotektif, yaitu:

1. *Centella asiatica*

Tumbuhan ini memiliki nama lokal Pegagan dan telah banyak digunakan oleh masyarakat Sasak-Lombok, Jawa, dan Bengkulu terutama untuk mengobati penurunan daya ingat (Mughtaromah & Umami, 2016). Secara empiris, Chiroma *et al.* (2019) mengamati bahwa ekstrak *C. asiatica* dapat mengurangi defisit kognitif pada model neurodegenerasi dan juga mencegah terjadinya abrasi morfologi pada region CA1 hipokampus. Selain itu, ekstrak tumbuhan ini juga menghambat apoptosis karena meningkatkan kadar mRNA Bcl-2. Tumbuhan yang termasuk dalam suku Apiaceae ini merupakan koleksi KRP yang ditanam pada vak V.A.V dan XIV.G.I.

2. *Sophora tomentosa*

Belum ada literatur yang menyebutkan kegunaan tumbuhan ini terkait dengan optimalisasi sistem syaraf. Namun, masyarakat

Marind di Papua menggunakan daunnya untuk mengobati sakit batuk dan paru-paru basah serta menyebutnya sebagai Talombo (Haryanto *et al.*, 2009). Penelitian eksperimental membuktikan bahwa tumbuhan yang termasuk ke dalam suku Fabaceae ini dapat memulihkan kadar dopamin dan aktivitas enzim antioksidan serta mengurangi peroksidasi lipid dan ekspresi α -synuclein (Chang *et al.*, 2019). Sebagai koleksi KRP, tumbuhan ini ditanam pada vak XII.G.

3. *Zingiber zerumbet*

Tumbuhan ini dikenal luas oleh masyarakat Jawa sebagai lempuyang dan rimpangnya bermanfaat untuk tonikum, obat luar, anti kejang, dan penambah nafsu makan (Rukmana, 2004). Terkait dengan aktivitas neuroprotektif, tumbuhan yang berkerabat dekat dengan jahe dalam suku Zingiberaceae ini dapat menghambat peroksidasi lipid dan oksidasi protein, meningkatkan aktivitas enzim-enzim antioksidan, serta mencegah terjadinya kerusakan neuron (Ibrahim *et al.*, 2018). Tumbuhan ini merupakan koleksi KRP yang terdapat pada vak V.E.I.

Dengan banyaknya tumbuhan koleksi KRP yang berpotensi sebagai agen neuroproteksi, terutama yang memiliki senyawa dengan aktivitas anti-neurodegeneratif lebih dari satu, maka untuk selanjutnya tumbuh-tumbuhan tersebut dapat lebih dimanfaatkan dalam bentuk ramuan sehingga akan lebih efektif. Hal ini karena adanya efek target terapeutik multifungsional yang terdapat dalam ramuan agen neuroproteksi sehingga pencegahan perkembangan terjadinya neurodegenerasi dapat lebih optimal.

KESIMPULAN

Tumbuhan koleksi Kebun Raya Purwodadi (KRP) yang berpotensi sebagai agen neuroproteksi sebanyak 53 jenis dari 21 suku dan lima di antaranya memiliki senyawa aktif lebih dari satu, yaitu *Intsia bijuga* (*resveratrol* & *dihydromyricetin*), *Syzygium cumini* (*kaempferol* & *dihydromyricetin*), *Curcuma aeruginosa*, *C. xanthoriza* (*curcumin* & β -*carryophyllene*), dan *Punica granatum* (*amurensin*, *kaempferol*, & *dihydromyricetin*). Selain itu, tiga tumbuhan koleksi KRP sudah

terbukti memiliki aktivitas anti-neurodegeneratif, yaitu *Centella asiatica*, *Sophora tomentosa*, dan *Zingiber zerumbet*.

DAFTAR PUSTAKA

- Angeloni C, Giusti L, and Hrelia S. 2019. New neuroprotective perspectives in fighting oxidative stress and improving cellular energy metabolism by oleocanthal. *Neural Regen. Res.* vol 14: 1217–1218. doi: 10.4103/1673-5374.251327.
- Bui TT and Nguyen TH. 2017. Natural product for the treatment of Alzheimer's disease. *J. Basic Clin. Physiol. Pharmacol.* vol 28: 413–423. doi: 10.1515/jbcpp-2016-0147.
- Calis Z, Mogulkoc R, and Baltaci AK. 2019. The roles of flavonoles/flavonoids in neurodegeneration and neuroinflammation. *Mini Rev. Med. Chem.* vol 20(15): 1475-1488. doi: 10.2174/1389557519666190617150051.
- Chang HC, Liu KF, Teng CJ, Lai SC, Yang SE, Ching H, and Wu CR. 2019. *Sophora Tomentosa* extract prevents MPTP-induced Parkinsonism in C57BL/6 mice via the inhibition of GSK-3 β phosphorylation and oxidative stress. *Nutrients*.vol 11(2): 252. doi: 10.3390/nu11020252.
- Chiroma SM, Hidayat Baharuldin MT, Mat Taib CN, Amom Z, Jagadeesan S, Adenan MI, and Mohd Moklas MA. 2019. Protective effect of *Centella asiatica* against D-galactose and aluminium chloride induced rats: Behavioral and ultrastructural approaches. *Biomed. Pharmacother.* vol 109: 853–864. doi: 10.1016/j.biopha.2018.10.111.
- Erkkinen MG, Kim MO, and Geschwind MD. 2018. Clinical neurology and epidemiology of the major neurodegenerative diseases. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology.* vol 10(4): a033118. doi: 10.1101/cshperspect.a033118.
- Ferretta A, Gaballo A, Tanzarella P, Piccoli C, Capitanio N, Nico B, Annese T, Di Paola M, Dell'aquila C, De Mari M, Ferranini E, Bonifati V, Pacelli C, and Cocco T. 2014. Effect of resveratrol on mitochondrial function: implications in parkin-associated familial Parkinson's disease. *Biochimica et biophysica acta.* vol 1842(7): 902–915. doi: 10.1016/j.bbadis.2014.02.010.
- Filomeni G, Graziani I, De Zio D, Dini L, Centonze D, and Rotilio G. 2012. Neuroprotection of kaempferol by autophagy in models of rotenone-mediated acute toxicity: possible implications for Parkinson's disease. *Neurobiol Aging.* vol 33(4): 767–785. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2010.05.021.
- Flanagan E, Müller M, Hornberger M, and Vauzour D. 2018. Impact of flavonoids on cellular and molecular mechanisms underlying age-related cognitive decline and neurodegeneration. *Curr.*

- Nutr. Rep.* vol 7: 49–57. doi:10.1007/s13668-018-0226-1.
- Gan N, Wu YC, Brunet M, Garrido C, Chung FL, Dai C, and Mi L. 2010. Sulforaphane activates heat shock response and enhances proteasome activity through up-regulation of Hsp27. *J. Biol. Chem.* vol 285: 35528–35536. doi: 10.1074/jbc.M110.152686.
- Guo YJ, Dong SY, Cui XX, Feng Y, Liu T, and Yin M, et al. 2016. Resveratrol alleviates MPTP-induced motor impairments and pathological changes by autophagic degradation of α -synuclein via SIRT1-deacetylated LC3. *Molecular nutrition & food research.* vol 60(10): 2161–2175. doi:10.1002/mnfr.201600111.
- Haryanto D, Tanjung RHR, and Kameubun KMB. 2009. Pemanfaatan tumbuhan obat masyarakat Marind yang bermukim di Taman Nasional Wasur, Merauke. *Jurnal Biologi Papua.* vol 1(2): 58–64.
- Ibrahim F, Zainudin UN, Latif MA, and Hamid A. 2018. Neuroprotective effects of ethyl acetate extract of *Zingiber zerumbet* (L.) Smith against oxidative stress on paraquat-induced parkinsonism in rats. *Sains Malaysiana.* vol 47: 2337–2347. doi: 10.17576/jsm-2018-4710-10.
- Ilieva H, Polymenidou M, and Cleveland DW. 2009. Non-cell autonomous toxicity in neurodegenerative disorders: ALS and beyond. *J. Cell Biol.* vol 187: 761–772. doi: 10.1083/jcb.200908164.
- Jang Y, Choo H, Lee MJ, Han J, Kim SJ, and Ju X, Cui J, Yu LL, Ryu MJ, Oh ES, Choi SY, Chung W, Kweon GR, and Heo JY. 2019. Auraptene mitigates Parkinson's disease-like behavior by protecting inhibition of mitochondrial respiration and scavenging reactive oxygen species. *Int. J. Mol. Sci.* vol 20(14): 3409. doi:10.3390/ijms20143409.
- Ji HF and Shen L. 2014. The multiple pharmaceutical potential of curcumin in Parkinson's disease. *CNS Neurol Disord Drug Targets.* vol 13(2): 369–373. doi: 10.2174/18715273113129990077.
- Jiang TF, Zhang YJ, Zhou HY, Wang HM, Tian LP, Liu J, Ding JQ, and Chen SD. 2013. Curcumin ameliorates the neurodegenerative pathology in A53T α -synuclein cell model of Parkinson's disease through the downregulation of mTOR/p70S6K signaling and the recovery of macroautophagy. *Journal of neuroimmune pharmacology: the official journal of the Society on NeuroImmune Pharmacology.* vol 8(1): 356–369. doi: 10.1007/s11481-012-9431-7.
- Lin TK, Chen SD, Chuang YC, Lin HY, Huang CR, and Chuang JH, Wang PW, Huang ST, Tiao MM, Chen JB, and Liou CW. 2014. Resveratrol partially prevents rotenone-induced neurotoxicity in dopaminergic SH-SY5Y cells through induction of heme oxygenase-1 dependent autophagy. *International journal of molecular sciences.* vol 15(1): 1625–1646. doi: 10.3390/ijms15011625.
- Liu Z, Yu Y, Li X, Ross CA, and Smith WW. 2011. Curcumin protects against A53T alpha-synuclein-induced toxicity in a PC12 inducible cell model for Parkinsonism. *Pharmacological Research.* vol 63(5): 439–444. doi: 10.1016/j.phrs.2011.01.004.
- Magalingam KB, Radhakrishnan A, Ping NS, and Haleagrahara N. 2018. Current concepts of neurodegenerative mechanisms in Alzheimer's Disease. *Biomed. Res. Int.* 3740461: 1-20. doi: 10.1155/2018/3740461.
- Mohd Sairazi, NS and Sirajudeen K. 2020. Natural products and their bioactive compounds: neuroprotective potentials against neurodegenerative diseases. *Evidence-based complementary and alternative medicine: eCAM.* 6565396: 1-30. doi: 10.1155/2020/6565396
- Muchtaromah B dan Umami LR. 2016. Efek farmakologi pegagan (*Centella asiatica* (L.) Urban) sebagai suplemen pemacu daya ingat. *Prosiding seminar nasional from Basic Science to Comprehensive Education:* 262–266. Makassar, 26 Agustus 2016: Universitas Islam Negeri Alauddin Makassar
- Ojha S, Javed H, Azimullah S and Haque ME. 2016. β -Caryophyllene, a phytocannabinoid attenuates oxidative stress, neuroinflammation, glial activation, and salvages dopaminergic neurons in a rat model of Parkinson disease. *Molecular and Cellular Biochemistry.* vol 418(1-2): 59–70. doi: 10.1007/s11010-016-2733-y.
- Perrone L, Squillaro T, Napolitano F, Terracciano C, Sampaolo S, and Melone MAB. 2019. The autophagy signaling pathway: a potential multifunctional therapeutic target of curcumin in neurological and neuromuscular diseases. *Nutrients.* vol 11(8): 1881. doi:10.3390/nu11081881.
- Ren ZX, Zhao YF, Cao T, and Zhen XC. 2016. Dihydromyricetin protects neurons in an MPTP-induced model of Parkinson's disease by suppressing glycogen synthase kinase-3 beta activity. *Acta pharmacologica Sinica.* vol 37(10): 1315–1324. doi: 10.1038/aps.2016.42.
- Rukmana, HR. 2004. Temu-temuan Apotik Hidup di Pekarangan. Yogyakarta: Penerbit Kanisius.
- Ryu HW, Oh WK, Jang IS, and Park J. 2013. Amurensin G induces autophagy and attenuates cellular toxicities in a rotenone model of Parkinson's disease. *Biochem Biophys Res Commun.* vol 433(1): 121–126. doi: 0.1016/j.bbrc.2013.02.053.
- Sabti, M, Sasaki K, Gadhi C, and Isoda H. 2019. Elucidation of the molecular mechanism underlying *Lippia citriodora* (Lim.)-induced relaxation and anti-depression. *Int. J. Mol. Sci.* vol 20(14): 3556. doi: 10.3390/ijms20143556.
- Tarozzi A, Angeloni C, Malaguti M, Morroni F, Hrelia S, and Hrelia P. 2013. Sulforaphane as a potential protective phytochemical against

- neurodegenerative diseases. *Oxid. Med. Cell Longev.* 415078. doi: 10.1155/2013/415078.
- Taylor JP, Brown RH, and Cleveland DW. 2016. Decoding ALS: From genes to mechanism. *Nature.* vol 539: 197–206. doi: 10.1038/nature20413.
- Wang J, Xu H, Jiang H, Du X, Sun P, and Xie J. 2012. Neurorescue effect of rosmarinic acid on 6-hydroxydopamine-lesioned nigral dopamine neurons in rat model of Parkinson's disease. *Journal of molecular neuroscience: MN.* vol 47(1): 113–119. doi: 10.1007/s12031-011-9693-1.
- Wang M, Xie Y, Zhong Y, Cen J, Wang L, and Liu Y *et al.* 2016. Amelioration of experimental autoimmune encephalomyelitis by isogarcinol extracted from *Garcinia mangostana* L. Mangosteen. *Journal of agricultural and food chemistry.* vol 64(47): 9012–9021. doi: 10.1021/acs.jafc.6b04145.
- Wang ZY, Liu JY, Yang CB, Malampati S, Huang YY, and Li MX, Li M, and Song JX. 2017. Neuroprotective natural products for the treatment of Parkinson's Disease by targeting the autophagy-lysosome pathway: a systematic review. *Phytotherapy research: PTR.* vol 31(8): 1119–1127. doi: 10.1002/ptr.5834.
- Wu Y, Li X, Zhu JX, Xie W, Le W, and Fan Z *et al.* 2011. Resveratrol-activated AMPK/SIRT1/autophagy in cellular models of Parkinson's disease. *Neuro-Signals.* vol 19(3): 163–174. doi: 10.1159/000328516.
- Zeng XS, Geng WS, Jia JJ, Chen L and Zhang PP. 2018. Cellular and molecular basis of neurodegeneration in Parkinson Disease. *Front. Aging Neurosci.* vol 10: 109. doi: 10.3389/fnagi.2018.00109.