

## Pengaruh kombinasi HIIT berenang dan ekstrak *Centella asiatica* terhadap kecemasan dan memori pada tikus wistar

*Effect of combined HIIT swimming and Centella asiatica extract on anxiety and memory in wistar rats*

SAGO: Gizi dan Kesehatan  
2024, Vol. 5(3b) 1037-1047  
© The Author(s) 2024



DOI: <http://dx.doi.org/10.30867/gikes.v5i3b.2007>  
<https://ejournal.poltekkesaceh.ac.id/index.php/gikes>



Poltekkes Kemenkes Aceh

Qonita Sari Bustomi<sup>1\*</sup>, Rahma Fithriyatun Nisa<sup>2</sup>, Nisrina Nabila Gunawan<sup>3</sup>,  
Marvel Lumingkewas<sup>4</sup>, Fairuz Tsuraya Ramadhani<sup>5</sup>, Nisa Kartika Komara<sup>6</sup>

### Abstract

**Background:** Neurodegenerative diseases are associated with progressive memory loss and can lead to neuronal cell damage. One consequence of neuronal cell damage is the decline in short-term memory. Changes in short-term memory can be caused by increased levels of anxiety and depression in the elderly, potentially leading to dementia. The antioxidant substances in *Centella asiatica* and the effects of physical exercise have potential in preventing the decline in anxiety levels and short-term memory.

**Objectives:** to determine the effects of combination of swimming HIIT and *Centella asiatica* oil extract on anxiety and short-term memory in adult male Wistar rats.

**Methods:** The research method used was a pre-test post-test design with a control group on male Wistar rats. The study was conducted in the Laboratory of the Faculty of Medicine, University of Palangka Raya, from April to July 2024. The sample consisted of 24 rats divided into 4 groups: Control (K1), treatment of swimming HIIT (K2), administration of *Centella asiatica* Oil Extract (K2), and the combination of swimming HIIT with *Centella asiatica* Oil (K4). Data analysis was performed using One Way ANOVA, followed by Post Hoc Test with a 95% confidence interval.

**Results:** There is a significant difference in anxiety levels and short-term memory between treatment groups ( $p < 0,001$ ). Based on these results, the group with the best outcome is the group that received the combination treatment of swimming HIIT and *Centella asiatica* oil, as evidenced by a significant difference between the combination group and the other groups ( $p = < 0,001$ ).

**Conclusion:** The combination treatment of swimming HIIT and *Centella asiatica* oil has the best potential for reducing anxiety levels and improving short-term memory in adult male Wistar rats.

### Keywords:

Centella asiatica, anxiety, short-term memory, swimming HIIT

### Abstrak

**Latar Belakang:** Penyakit neurodegeneratif dapat menyebabkan terjadinya kerusakan sel saraf adalah menurunnya memori jangka pendek. Perubahan memori jangka pendek dapat disebabkan oleh meningkatnya tingkat kecemasan dan depresi pada lansia, sehingga dapat menyebabkan terjadinya demensia. Kandungan antioksidan pada *Centella asiatica* dan efek latihan fisik memiliki potensi dalam pencegahan terhadap penurunan tingkat kecemasan dan memori jangka pendek.

**Tujuan:** Untuk mengetahui efek kombinasi swimming HIIT dan ekstrak *oil Centella asiatica* terhadap kecemasan dan memori jangka pendek pada tikus wistar jantan dewasa.

**Metode:** Metode penelitian yang digunakan adalah *pre test post test design with control group* pada tikus jantan galur wistar. Penelitian dilakukan di Laboratorium Fakultas Kedokteran Universitas Palangka Raya pada bulan april hingga juli 2024. Sampel tikus yang digunakan berjumlah 24 tikus yang terbagi menjadi 4 kelompok, yaitu Kontrol (K1), Swimming

<sup>1</sup> Faculty of Medicine, Universitas Palangka Raya, Indonesia. E-mail: [qonitasari23@gmail.com](mailto:qonitasari23@gmail.com)

<sup>2</sup> Faculty of Medicine, Universitas Palangka Raya, Indonesia. E-mail: [rahma.f.nisa@gmail.com](mailto:rahma.f.nisa@gmail.com)

<sup>3</sup> Faculty of Medicine, Universitas Palangka Raya, Indonesia. E-mail: [nisrinanabilagunawan08@gmail.com](mailto:nisrinanabilagunawan08@gmail.com)

<sup>4</sup> Faculty of Medicine, Universitas Palangka Raya, Indonesia. E-mail: [marvellumingkewass@gmail.com](mailto:marvellumingkewass@gmail.com)

<sup>5</sup> Faculty of Medicine, Universitas Palangka Raya, Indonesia. E-mail: [fairuztsr@gmail.com](mailto:fairuztsr@gmail.com)

<sup>6</sup> Department of Physiology, Faculty of Medicine, Universitas Palangka Raya, Indonesia. E-mail: [nisa.komara@med.upr.ac.id](mailto:nisa.komara@med.upr.ac.id)

### Penulis Koresponding:

**Qonita Sari Bustomi:** Faculty of Medicine, Universitas Palangka Raya, Jekan Raya, Palangka Raya City, Central Kalimantan 74874 Indonesia  
E-mail: [qonitasari23@gmail.com](mailto:qonitasari23@gmail.com)

HIIT (K2), Ekstrak Oil *Centella asiatica* (K3), dan kombinasi Swimming HIIT dengan Oil *Centella asiatica* (K4). Analisis data menggunakan *One Way ANOVA*, dilanjutkan dengan uji *Post Hoc* dengan CI 95%

**Hasil:** Terdapat perbedaan yang signifikan pada tingkat kecemasan dan memori jangka pendek antar kelompok perlakuan ( $p = <0.001$ ). Berdasarkan hasil tersebut, kelompok yang memiliki hasil paling baik adalah kelompok yang diberikan perlakuan kombinasi swimming HIIT dengan Oil *Centella asiatica* dilihat dari adanya perbedaan yang nyata antar kelompok kombinasi dengan kelompok lainnya ( $p = <0.001$ ).

**Kesimpulan:** Pemberian perlakuan kombinasi antara swimming HIIT dengan Oil *Centella asiatica* memiliki potensi yang paling baik dalam menurunkan tingkat kecemasan dan meningkatkan memori jangka pendek pada tikus wistar jantan dewasa.

**Kata Kunci:**

*Centella asiatica*, kecemasan, memori jangka pendek, swimming HIIT

## Pendahuluan

Penuaan dan berbagai penyakit neurodegeneratif pada manusia dikaitkan dengan hilangnya ingatan secara progresif dari tingkat yang rendah hingga tingkat yang parah, hingga dapat menyebabkan kerusakan pada sel saraf. Salah satu akibat terjadinya kerusakan sel saraf adalah menurunnya memori jangka pendek. Perubahan memori jangka pendek dapat disebabkan oleh meningkatnya tingkat kecemasan dan depresi pada lansia, sehingga dapat menyebabkan terjadinya demensia (Casella & Al Khalili, 2019). Prevalensi demensia di seluruh dunia diperkirakan akan mencapai 131,5 juta pada tahun 2050, dengan sebagian besar kasus terjadi di negara-negara dengan penghasilan rendah dan menengah kebawah (Anderson, 2019). Berdasarkan data yang dikumpulkan pada tahun 2021, didapatkan prevalensi demensia di Indonesia adalah 27,9% atau lebih dari 4,2 juta penduduk Indonesia yang menderita demensia (Maryam et al., 2021).

Saat ini upaya uji klinis yang dilakukan untuk pengobatan demensia menunjukkan tingkat kegagalan sebesar 99,6%. Oleh karena itu, fokus penelitian terkait penyakit neurodegeneratif dan kecemasan beralih ke arah penundaan atau pencegahan pada orang muda (Anderson, 2019). Beberapa cara yang dapat dilakukan dalam upaya pencegahan tersebut adalah dengan melakukan latihan fisik dan mengonsumsi suplemen untuk menangkai radikal bebas yang muncul seiring dengan bertambahnya usia.

Gaya hidup dengan latihan fisik yang rendah menjadi penyebab utama peningkatan angka kematian secara global dan WHO menyatakan bahwa sekitar 3,2 juta kematian per tahun di seluruh dunia terjadi karena kurangnya latihan fisik

(Saqib et al., 2020; Al Rahmad et al., 2021). Beberapa penelitian telah menunjukkan bahwa latihan fisik dapat meningkatkan memori, pembelajaran, dan memberikan perlindungan terhadap masalah ingatan di masa depan pada orang tua yang disebabkan oleh gangguan neurodegeneratif (Illesca-Matus et al., 2023). Kecemasan dan demensia menjadi salah satu penyakit yang disebabkan oleh gangguan pada neurodegeneratif. Jenis latihan fisik yang dapat dilakukan sebagai upaya pencegahan terhadap kecemasan dan demensia adalah *High Interval Intensity Training* (HIIT).

Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa latihan aerobik dapat meningkatkan fungsi memori jangka panjang dan memori spasial pada tikus jantan dewasa, sehingga dapat bermanfaat memperlambat gangguan memori akibat proses neurodegeneratif (Yolanda et al., 2020). Selain itu, kombinasi dari resveratrol dan swimming HIIT terhadap tes *Novel Object Recognition* dan *Open-field Tasks* pada tikus tua menunjukkan adanya efek protektif terhadap pengenalan memori dan perilaku kecemasan (Amirazodi et al., 2020). Hal ini yang membuat tim peneliti ingin melakukan penelitian pada tingkat kecemasan dan memori jangka pendek dengan variabel latihan swimming HIIT. Pencegahan terhadap penyakit neurodegeneratif juga dapat dilakukan dengan mengonsumsi suplemen atau obat-obatan kimia yang mampu menangkai radikal bebas yang muncul seiring dengan bertambahnya usia.

Penggunaan bahan alam dapat menjadi alternatif karena memiliki efek samping yang lebih rendah dibandingkan dengan obat-obatan kimia (Kumar et al., 2023). Salah satu bahan alam yang dapat digunakan adalah *Centella asiatica* yang banyak digunakan sebagai pengobatan tradisional untuk mengatasi gangguan neurodegeneratif. Hal

tersebut disebabkan karena *C. asiatica* memiliki beberapa kandungan metabolit sekunder, diantaranya, alkaloid, steroid, tannin, saponin, dan flavonoid. Hasil tersebut sesuai dengan penelitian sebelumnya yang menunjukkan bahwa kandungan ekstrak daun *Centella asiatica* meliputi, terpenoid, alkaloid, steroid, tannin, saponin, dan flavonoid (Syahira et al., 2023). Metabolit sekunder pada *Centella asiatica* memiliki kemampuan untuk mencegah peningkatan kadar asetilkolinesterase (AChE), inflamasi, dan aktivitas stres oksidatif (I Nyoman Gargita Ananta Guna & Putu Sanna Yustiantara, 2023). Hal ini berarti bahwa *Centella asiatica* dapat bermanfaat dalam tingkat kecemasan dan memori pada seseorang.

Oleh karena itu, sebagai salah satu upaya pencegahan, pada penelitian ini akan dilakukan kombinasi baru dari ekstrak oil *Centella asiatica* dan swimming HIIT terhadap kecemasan dan memori jangka pendek pada tikus wistar jantan dewasa. Pengkombinasain ini didasarkan pada efek positif yang telah didapatkan dari beberapa metode dengan sarannya masing-masing. Latihan aerobik dalam hal ini adalah swimming HIIT dapat meningkatkan fungsi memori jangka pendek. Sedangkan *centella asiatica* bermanfaat untuk menurunkan tingkat kecemasan. Sehingga, peneliti ingin mengkombinasikan kedua metode tersebut untuk meneliti efek pengkombinasianya. Diharapkan pada pengkombinasian swimming HIIT dan *centella asiatica* ini, didapatkan efek yang lebih maksimal untuk meningkatkan memori jangka pendek dan menurunkan tingkat kecemasan pada tikus wistar jantan dewasa.

Urgensi penelitian ini adalah dapat dijadikan sebagai bentuk upaya pencegahan dan penanggulangan tingkat kecemasan dan fungsi memori jangka pendek, sehingga dapat menurunkan angka kejadian demensia ataupun penyakit neurodegeneratif lainnya di Kalimantan. Terutama Kalimantan. Karena berdasarkan data prevalensi di kalimantan tahun 2020 terdapat sebanyak 6,22% atau 3,77 juta penduduk lansia dan hasil prevalensi data lansia penderita demensia di provinsi kalimantan terdapat sebanyak 4,02% (kemenkes, 2020). Penelitian ini juga mengangkat tentang potensi dari *Centella asiatica* dan fungsi latihan Swimming HIIT yang nantinya mudah diterapkan dengan mudah pada manusia.

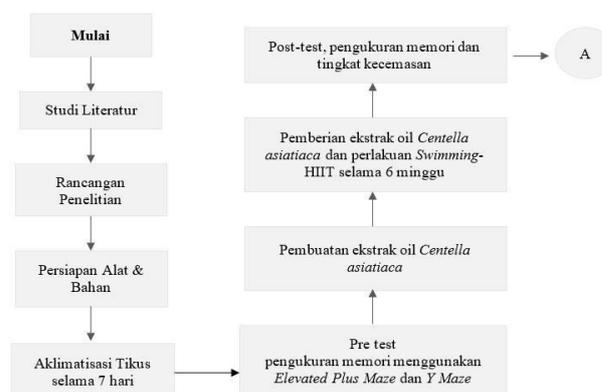
Hipotesis pada penelitian ini adalah adanya efek baik pada pengkombinasian swimming HIIT

dan ekstrak oil *centella asiatica* terhadap tingkat kecemasan dan memori jangka pendek pada tikus wistar jantan dewasa. Dengan hipotesis tersebut, diharapkan dapat memenuhi tujuan dari riset ini yaitu mengetahui efek kombinasi Swimming HIIT dengan ekstrak oil *Centella asiatica* terhadap tingkat kecemasan dan memori jangka pendek pada tikus wistar jantan dewasa.

## Metode

Riset ini didesain dengan eksperimen murni, dan pelaksanaan riset ini dilaksanakan selama 4 bulan dari bulan April hingga juli tahun 2024 di Laboratorium Fakultas Kedokteran Universitas Palangka Raya. Riset ini telah mendapatkan izin etik dari Komite Etik Fakultas Kedokteran Universitas Palangka Raya dengan No: 14/UN24.9/LL/2024.

Alat dan bahan yang digunakan dalam penelitian ini dibagi menjadi beberapa bagian sesuai dengan fungsinya. Untuk alat destilasi *Centella asiatica* digunakan alat destilasi, labu erlemeyer, beaker glass, corong pisah, sarung tangan, gunting, blender, timbangan, dan daun pegangan, pelarut n-heksana, dan aluminium foil. Alat dan bahan untuk pemeliharaan yaitu kandang, tikus wistar, spidol, pakan tikus standar, air bersih, roll tissue, sekam. Alat dan bahan untuk swimming HIIT yaitu ring gantungan kunci, kolam renang, hansaplas kompor, panci, handuk, air bersih, gas, dan digunakan sonde lambung tikus untuk mencekok tikus. Kemudian, digunakan Y-maze untuk mengukur tingkat memori tikus dan elevated plus maze untuk tingkat kecemasan tikus, digunakan juga alkohol 70% untuk pembersihan maze setiap selesai digunakan oleh satu tikus. Tahapan-tahapan riset yang akan dilaksanakan dapat dilihat pada Gambar 1 di bawah ini:



Gambar 1. Skema tahapan riset

### Pemeliharaan dan Aklimatisasi Tikus

Tikus wistar pada penelitian ini, dikelompokkan menjadi 4 kelompok. Pengelompokan tikus dilakukan berdasarkan penyamarataan rata-rata berat tikus pada keempat kelompok tersebut, kemudian pemilihan perlakuan pada kelompok tikus dilakukan secara random. Setiap kelompok diberi kandang yang terpisah dengan masing-masing kandang berisi empat tikus perlakuan dan diberi label sesuai dengan perlakuan, yaitu K1, K2, K3, dan K4. Suhu ruangan kandang sekitar 25°C dengan penerangan 12 jam gelap 12 jam terang. Masa aklimatisasi dilakukan selama 7 hari dan semua tikus diberi makan serta minum secara *ad libitum*.

### Pembuatan Ekstrak Oil *Centella asiatica*

Peralatan *Clevenger* sederhana digunakan untuk melakukan destilasi sampel tanaman seberat 50 g simplisia *Centella asiatica*. Proses tersebut berlangsung selama 4 jam. Pelarut yang digunakan adalah n-heksana, setelah penguapan n-heksana, lapisan natrium sulfat anhidrat digunakan untuk mengekstraksi minyak guna menghilangkan sejumlah kecil uap air yang mungkin tersisa dari proses. Setelah ekstraksi minyak, minyak disimpan dalam bejana pada suhu 4°C jika tidak langsung digunakan.

### Pemberian Perlakuan

sebanyak 24 tikus jantan berumur secara acak dibagi ke dalam sub kelompok berikut: a) Kontrol (K): tanpa intervensi, b) Swimming HIIT (K2): menjalani latihan, c). Ekstrak Oil *Centella asiatica* (K3): menerima Ekstrak Oil *Centella asiatica*, dan d) Swimming HIIT dengan Oil *Centella asiatica* (K4): menerima Oil *Centella asiatica* dengan olahraga: Swimming HIIT diberikan tiga kali seminggu selama 6 minggu berturut-turut. Pada setiap percobaan, tikus wistar dilepaskan ke dalam air secara perlahan dan menghadap ke dinding tangki, dan setelah 20 detik, tikus wistar secara perlahan dikeluarkan dari air. Selama interval istirahat 10 detik, tikus wistar dibiarkan tetap berada di kandang hewan selama 10 detik, dikeringkan dengan handuk, dan setelah istirahat, percobaan berikutnya dimulai. Air pada tangki adalah air hangat, agar tikus tetap nyaman berada pada tangki. Pada masa awal, tikus dibiarkan beradaptasi terlebih dahulu terhadap metode *swimming* HIIT dengan melakukan 3 sesi yang terdiri dari 20 detik berenang dilanjutkan 10 detik berenang, dan diulang sebanyak 3 kali. Sesi adaptasi dilanjutkan

dengan 6 sesi, 9 sesi hingga 12 sesi. Kemudian, pada sesi selanjutnya baru dihitung sebagai perlakuan *swimming* HIIT, yaitu sebanyak 14 sesi (Amirzodi, 2020). Ekstrak Oil *Centella asiatica* diberikan pada kelompok 3 dan 4 setiap pagi pada jam yang sama selama 6 minggu. Pemberian ekstrak ini diberikan berdasarkan dosis 300mg/KgBB tikus (Amirzodi, 2020).

### Uji Memori Jangka Pendek

Pengamatan parameter memori pada kelompok tikus diberikan perlakuan selama 6 minggu. Parameter memori tikus berupa uji memori Y-maze dengan cara: a) Pada setiap lengan Y-maze diberikan nama atau tanda. b) Pada uji pertama, salah satu lengan ditutup dan biarkan tikus pada maze dan menjelajahi 2 lengan maze selama 5 menit. c) Setelah uji pertama, kembalikan tikus pada kandang selama 30 menit. d) Pada uji kedua, buka semua lengan pada Y-maze dan biarkan tikus menjelajahi seluruh maze selama 5 menit, pada uji inilah yang perlu kita perhatikan waktunya dan dibandingkan saat sesi pretest dan posttest.

Setiap urutan lengan yang dimasuki tikus perlu dicatat. Tikus dikategorikan masuk ke lengan *maze* jika keempat ekstremitas atau 80% tubuh tikus masuk ke dalam lengan *maze*. Selanjutnya pola masuk ke tiga lengan secara bergantian (*Spontaneous alternation*) dihitung. Setelah digunakan oleh tikus pertama, maze dibersihkan terlebih dahulu dengan menggunakan alcohol 70% dan tissue, begitu seterusnya hingga tikus terakhir.

### Uji Tingkat Kecemasan

Pengamatan parameter kecemasan pada kelompok tikus diberikan perlakuan selama 6 minggu. Alat uji *elevated plus maze* terdiri dari platform tengah berukuran 5 × 5 cm yang terangkat 50 cm di atas tanah dengan dua lengan terbuka, masing-masing 50 cm panjang, 10 cm lebar, dengan batas setinggi 0.5 cm, dan dua lengan tertutup, masing-masing 50 cm panjang, 10 cm lebar, dengan dinding setinggi 40 cm.

Pelaksanaan uji tingkat kecemasan, suasana harus kondusif dan dilakukan saat tikus aktif. Pada masing-masing pre test dan post test, satu persatu tikus dibiarkan selama 5 menit didalam maze dan diamati berapa lama waktu tikus untuk mengeksplorasi lengan terbuka pada *maze*, kemudian dicatat waktunya untuk dibandingkan. Perbandingan dapat diamati dengan membuat grafik batang. Setelah digunakan oleh tikus

pertama, maze dibersihkan terlebih dahulu dengan menggunakan alcohol 70% dan tissue, begitu seterusnya hingga tikus terakhir.

**Analisis Data**

Analisis data pada riset ini menggunakan aplikasi SPSS. Data di uji normalitas dengan menggunakan *Shapiro Wilk* dan dilanjutkan dengan uji homogenitas menggunakan *Levene*, kemudian data dianalisis menggunakan uji one way ANOVA dan uji *Post Hoc* Tukey untuk menentukan ada tidaknya perbedaan antar kelompok perlakuan. Uji Anova dilakukan untuk menganalisis data yang dikategorikan dalam satu faktor, dan untuk menguji perbedaan statistic antara rata-rata dua atau lebih kelompok, dalam penelitian kali ini yaitu sebanyak 4 kelompok. Hasil dianggap signifikan apabila nilai sig (*2-tailed*)  $p < 0.05$ .

Penafsiran data pada riset ini dilakukan dengan cara membandingkan hasil analisis data dengan hipotesis. Data sebelumnya didapatkan dari hasil uji *Y-maze* dan *Elevated Plus Maze*. Jika pada hasil uji *Shapiro Wilk* dan uji *Levene* didapatkan nilai  $P > 0,05$  dapat dikatakan data yang didapatkan terdistribusi normal dan homogen. Selanjutnya, jika nilai  $P < 0,05$  pada hasil uji ANOVA maka dapat dikatakan bahwa terdapat perbedaan hasil antar kelompok yang artinya sesuai dengan hipotesis. Uji dilanjutkan dengan *Post Hoc* tipe *Tukey* untuk mengetahui kelompok mana saja yang berbeda.

**Hasil**

**Hasil ekstrak oil *Centella asiatica***

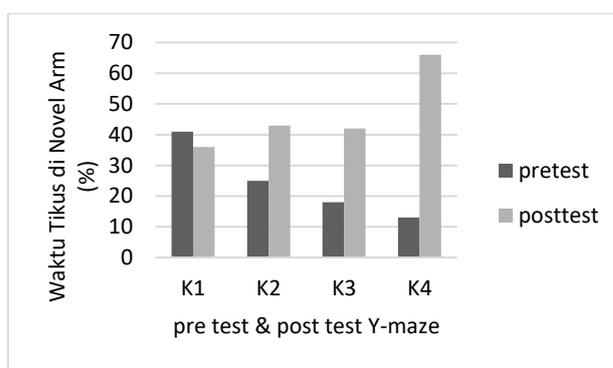
Ekstraksi minyak dari daun *Centella asiatica* dilakukan melalui proses distilasi uap dengan menggunakan pelarut n-heksana. Hasil rendemen *oil* yang didapatkan adalah 0,01%. Berdasarkan hasil uji fitokimia secara kualitatif didapatkan hasil sebagai berikut:

**Tabel 1.** Hasil uji fitokimia secara kualitatif

Parameter	Hasil
Senyawa	
Flavonoid	+
wdSaponin	+
Steroid	+
Tanin	+
Alkaloid	Meyer (-) dan Dragendorff (+)
Triterpenoid	-

**Hasil memori jangka pendek**

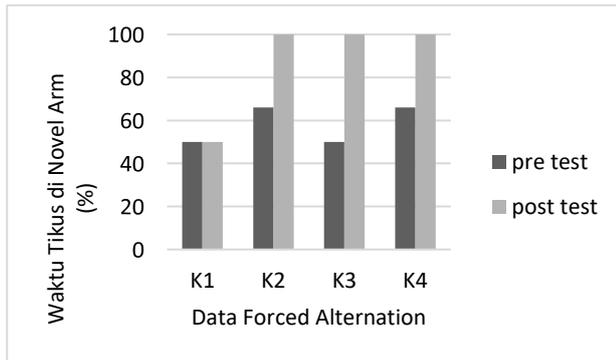
Nilai rerata memori jangka pendek pada kelompok kontrol normal sebesar 5,83; kelompok pemberian ekstrak *Centella asiatica* sebesar 19,64; kelompok perlakuan swimming HIIT sebesar 22,77 dan kelompok kombinasi pemberian ekstrak *Centella asiatica* dan swimming HIIT sebesar 51,10. Hasil tersebut menunjukkan bahwa perbedaan rata-rata tertinggi terdapat pada K4 yang diberikan perlakuan kombinasi ekstrak *Centella asiatica* dan swimming HIIT. Hasil perbedaan rata-rata *pre test* dan *post test* setiap kelompok dapat dilihat pada Gambar 1.



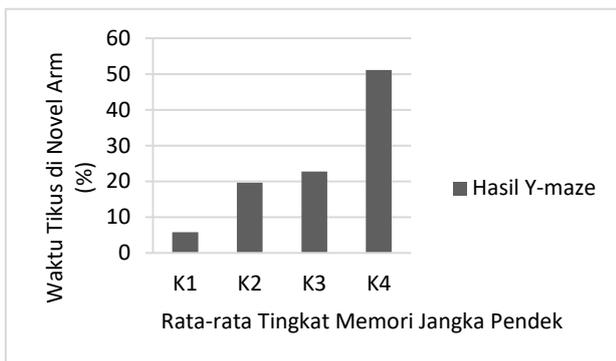
**Gambar 1.** Pre test dan post test y-maze

Hasil *forced alteration* menunjukkan bahwa pada awal perlakuan nilai *forced alteration* K1 (50%), K2 (66%), K3 (50%), dan K4 (66%). Pada akhir perlakuan nilai *forced alteration* setiap kelompok selain kontrol mengalami peningkatan menjadi 100% sedangkan kelompok K tidak berubah. Hasil *forced alteration pre test* dan *post test* setiap kelompok dapat dilihat pada Gambar 2.

Berdasarkan uji normalitas menunjukkan data terdistribusi normal, dengan nilai  $p > 0.05$ . Selanjutnya dilakukan Uji *One Way ANOVA* dengan hasil adanya perbedaan selisih rata-rata antar kelompok dengan nilai signifikansi  $p < 0.05$ . Analisis kemudian dilanjutkan dengan Uji *Post Hoc* yang menunjukkan bahwa antara kelompok normal dengan kelompok *Centella asiatica*, kelompok *swimming*, dan kelompok kombinasi terdapat perbedaan nyata memori jangka pendek ( $p < 0.05$ ). Pemberian perlakuan kombinasi memiliki efek yang paling signifikan, ditunjukkan dengan perbedaan yang nyata memori jangka pendek antara kelompok kombinasi dengan kelompok kontrol normal, kelompok *swimming*, dan kelompok *Centella asiatica* ( $p < 0.05$ ). Hasil perbedaan selisih rata-rata memori jangka pendek tiap kelompok dapat dilihat pada Gambar 3.



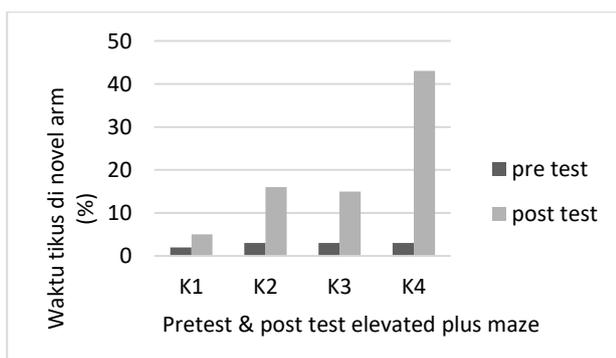
**Gambar 2.** Data forced alternation



**Gambar 3.** Nilai hasil memori jangka pendek

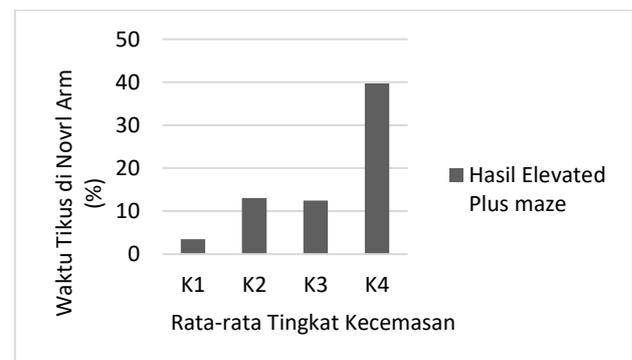
### Hasil Tingkat Kecemasan

Tingkat kecemasan pada riset ini diukur dengan menggunakan *Elevated Plus Maze*. Data yang diperoleh berupa persentase waktu tikus untuk mengeksplorasi lengan terbuka pada *maze*. Nilai rerata memori jangka pendek pada kelompok kontrol normal sebesar 3,45; kelompok pemberian ekstrak *Centella asiatica* sebesar 13,06; kelompok perlakuan swimming HIIT sebesar 12,44; dan kelompok kombinasi pemberian ekstrak *Centella asiatica* dan swimming HIIT sebesar 39,72. Hasil tersebut menunjukkan bahwa perbedaan rata-rata tertinggi terdapat pada kelompok 4 yang diberikan perlakuan kombinasi ekstrak *Centella asiatica* dan swimming HIIT. Hasil perbedaan rata-rata *pre test* dan *post test* setiap kelompok dapat dilihat pada Gambar 4.



**Gambar 4.** Pre test dan post test elevated plus maze

Berdasarkan uji normalitas menunjukkan data terdistribusi normal, dengan nilai  $p > 0.05$ . Selanjutnya dilakukan Uji *One Way Anova* dengan hasil adanya perbedaan selisih rata-rata antar kelompok dengan nilai signifikansi  $p < 0.05$ . Analisis kemudian dilanjutkan dengan Uji *Post Hoc* yang menunjukkan bahwa antara kelompok normal dengan kelompok *Centella asiatica*, kelompok *swimming*, dan kelompok kombinasi terdapat perbedaan nyata memori jangka pendek ( $p < 0.05$ ). Pemberian perlakuan kombinasi memiliki efek yang paling signifikan, yaitu ditunjukkan dengan perbedaan yang nyata memori jangka pendek antara kelompok kombinasi dengan kelompok kontrol normal, kelompok *swimming*, dan kelompok *Centella asiatica* ( $p < 0.05$ ). Hasil perbedaan selisih rata-rata tingkat kecemasan tiap kelompok dapat dilihat pada Gambar 5.



**Gambar 5.** Nilai hasil tingkat kecemasan

Hasil riset berupa tingkat kecemasan dan memori jangka pendek pada tikus wistar jantan dewasa sudah mencapai 100% dengan keseluruhan data sudah dianalisis secara statistik. Berdasarkan hasil analisis data tersebut dapat disimpulkan bahwa kombinasi swimming HIIT dengan ekstrak *oil Centella asiatica* dosis 300 mg/kg BB memiliki efek yang paling baik terhadap tingkat kecemasan dan memori jangka pendek pada tikus wistar jantan dewasa.

### Pembahasan

Hasil uji fitokimia pada Tabel 1 menunjukkan bahwa ekstrak minyak *Centella asiatica* memiliki beberapa kandungan metabolit sekunder, diantaranya, alkaloid, steroid, tannin, saponin, dan flavonoid. Hasil tersebut sesuai dengan penelitian sebelumnya yang menunjukkan bahwa kandungan ekstrak daun *Centella asiatica* meliputi,

triterpenoid, alkaloid, steroid, tannin, saponin, dan flavonoid (Syahira et al., 2023). Namun, pada ekstrak oil *Centella asiatica* yang didapatkan dalam riset ini menunjukkan kandungan triterpenoid yang negatif. Perbedaan tersebut dapat dikarenakan adanya faktor eksternal pada tempat hidup pengambilan sampel daun *Centella asiatica*. Faktor eksternal yang dimungkinkan berpengaruh terhadap perbedaan komposisi metabolit sekunder pada ekstrak oil *Centella asiatica*, diantaranya, intensitas cahaya matahari, faktor ketinggian, unsur hara dalam tanah, kelembapan, dan pH tanah (Toteles et al., 2022).

Berdasarkan data dari BMKG Kota palangka raya mengalami penurunan kelembapan yang sangat ekstrim pada bulan juni hingga agustus, yang menjadikan alasan kuat mengapa *Centella asiatica* yang kami dapatkan di kota ini tidak mengandung triterpenoid. Tingkat penurunan kelembapan paling ekstrem mencapai 15%. Sedangkan *Centella asiatica* sendiri merupakan tanaman yang tumbuh pada lingkungan dengan kelembapan tinggi (Syahira et al., 2023). Selain itu, adanya perbedaan metode yang digunakan dan cara penyimpanan sampel dapat juga memengaruhi komposisi metabolit sekunder pada ekstrak minyak *Centella asiatica* (Jasmansyah et al., 2020).

Fungsi memori jangka pendek dalam penelitian ini diukur menggunakan metode forced alteration Y-maze. Nilai forced alteration menunjukkan persentase tikus memasuki lengan baru setelah sebelumnya berada pada lengan maze yang sebelumnya belum dieksplorasi. Nilai forced alteration pada kelompok K2, K3, dan K4 mengalami peningkatan pada akhir perlakuan, sedangkan K1 memiliki nilai forced alteration yang konstan. Peningkatan nilai forced alteration yang terjadi menunjukkan tikus lebih mampu mengingat dengan memilih lengan maze yang belum dieksplorasi dalam sesi tes yang berlangsung. Hal tersebut menunjukkan bahwa telah terjadi perbaikan dalam memori jangka pendek hewan coba (Kraeuter et al., 2019). Kekurangan pada tes forced alternation adalah adanya kemungkinan tikus tua kurang motivasi dalam mengeksplorasi tempat baru diakibatkan stress berkepanjangan. Hal ini kami atasi dengan memilih tikus yang dewasa, sehingga tingkat stress pun tidak menjadi kronik.

Berdasarkan uji normalitas menunjukkan data terdistribusi normal, dengan nilai  $p > 0.05$ .

Selanjutnya dilakukan Uji *One Way ANOVA* dengan hasil adanya perbedaan selisih rata-rata antar kelompok dengan nilai signifikansi  $p < 0.05$ . Analisis kemudian dilanjutkan dengan Uji *Post Hoc* yang menunjukkan bahwa antara kelompok normal dengan kelompok *Centella asiatica*, kelompok *swimming*, dan kelompok kombinasi terdapat perbedaan nyata memori jangka pendek ( $p < 0.05$ ). Pemberian perlakuan kombinasi memiliki efek yang paling signifikan, ditunjukkan dengan perbedaan yang nyata memori jangka pendek antara kelompok kombinasi dengan kelompok kontrol normal, kelompok *swimming*, dan kelompok *Centella asiatica* ( $p < 0.05$ ). Hal tersebut sesuai dengan penelitian (Matthews et al., 2019) yang menyatakan bahwa pemberian *Centella asiatica* menunjukkan peningkatan memori yang dikaitkan dengan peningkatan ekspresi gen ARE, terutama di hipokampus yang menunjukkan pengurangan stres oksidatif. Selain itu, penelitian (Chadorneshin et al., 2021) menunjukkan latihan HIIT dapat menghasilkan lebih banyak peningkatan pada memori jangka pendek, menengah, dan panjang tikus melalui peningkatan tingkat SOD otak.

Penelitian Yolanda et al. (2020) menunjukkan bahwa terjadi peningkatan memori jangka pendek dengan dilakukannya Latihan aerobik dilihat dari peningkatan ekspresi reseptor NMDA yang terfosforilasi (pNMDAR) dan reseptor TrkB yang terfosforilasi (pTrkB). Hal tersebut dapat terjadi karena Latihan fisik meningkatkan ekspresi BDNF, yang berperan penting dalam neurogenesis, kesehatan dendritik dan sinaptik, kelangsungan hidup neuron, plastisitas, dan eksitabilitas. Peningkatan BDNF ini membantu memperbaiki fungsi kognitif dan memori, serta melindungi struktur dan fungsi sinaptik dan neuronal. Selain itu, latihan fisik dapat mengurangi produksi NO, yang dalam jumlah tinggi dapat menyebabkan kematian sel apoptotik pada neuron, sehingga merusak fungsi memori. Dengan mengurangi NO, latihan fisik membantu melindungi sel-sel otak dari kerusakan (Yolanda et al., 2020).

Salah satu kandungan minyak *Centella asiatica* dalam penelitian ini yang dapat berpengaruh terhadap memori jangka pendek adalah flavonoid. Flavonoid yang terkandung di dalam ekstrak oil *Centella asiatica* mengubah beberapa jalur yang terlibat dalam penuaan otak dan penyakit neurodegeneratif. Flavonoid dapat meningkatkan fungsi sel otak dan kelangsungan

hidup neuron dengan mengurangi stres oksidatif dan menghambat respons inflamasi. Flavonoid juga dapat meningkatkan fungsi kognitif dengan bertindak sebagai neuroprotektif terhadap neuroinflamasi dan neurodegenerasi (Maher, 2019). Mekanisme lainnya dari efek flavonoid terhadap pencegahan penurunan memori jangka pendek juga dapat disebabkan karena adanya kemampuan flavonoid dalam menghambat NO. NO diketahui dapat memicu kematian sel secara apoptosis pada sel-sel saraf, yang berujung pada kerusakan. Beberapa jalur seperti interaksi dengan reseptor asam amino eksitatorik, penurunan NAD<sup>+</sup> dalam sel, dan aktivasi kaspase berperan dalam rangkaian peristiwa yang menyebabkan apoptosis akibat NO. *Centella asiatica* juga dilaporkan mampu memperbaiki perubahan perilaku, mengurangi kerusakan oksidatif, dan menurunkan pembentukan ROS di mitokondria (Hasan et al., 2023).

Selain flavonoid metabolit sekunder lainnya yang berpengaruh dalam memori jangka pendek adalah saponin. Saponin memiliki banyak bioaktivitas, seperti pengurangan deposisi beta amiloid (A $\beta$ ) yang merupakan peptida berupa komponen utama plak senilis yang ditemukan di otak penderita AD, dengan cara memodulasi aktivitas enzim pemrosesan APP yang merupakan penghasil A $\beta$ . Sifat-sifat tersebut menjadikan saponin kandidat terapeutik yang menjanjikan untuk AD dan gangguan neurologis karena mampu meningkatkan memori (Zhang et al., 2023).

Metabolit sekunder lainnya yang memberikan pengaruh pada memori jangka pendek adalah tanin, karena dapat berperan sebagai neuroproteksi. Menurut penelitian Hussain et al. (2019) efek neuroprotektif utama tanin terkait dengan kapasitasnya untuk bertindak sebagai pemulung radikal bebas dan mengaktifkan sistem antioksidan dalam tubuh, dengan demikian termasuk perlindungan terhadap neurotoksin dan kerusakan saraf yang disebabkan oleh stres oksidatif, peradangan saraf, dan beberapa faktor lainnya. Tanin juga mampu memperbaiki gejala penyakit neurodegeneratif seperti AD dan PD dengan memperlambat patogenesisnya melalui produksi berbagai faktor sitotoksik yang dilemahkan. Seperti dalam kasus AD, galotanin menghambat akumulasi peptida A $\beta$  dan dengan demikian menawarkan peran protektif terhadap patogenesis dan perkembangan penyakit.

Tingkat kecemasan pada riset ini diukur dengan menggunakan *Elevated Plus Maze*. Data yang diperoleh berupa persentase waktu tikus untuk mengeksplorasi lengan terbuka pada *maze*. Nilai rerata memori jangka pendek pada kelompok kontrol normal sebesar 3.45; kelompok pemberian ekstrak *Centella asiatica* sebesar 13.06; kelompok perlakuan swimming HIIT sebesar 12.44; dan kelompok kombinasi pemberian ekstrak *Centella asiatica* dan swimming HIIT sebesar 39.72. Hasil tersebut menunjukkan bahwa perbedaan rata-rata tertinggi terdapat pada kelompok 4 yang diberikan perlakuan kombinasi ekstrak *Centella asiatica* dan swimming HIIT.

Berdasarkan uji normalitas menunjukkan data terdistribusi normal, dengan nilai  $p > 0.05$ . Selanjutnya dilakukan Uji *One Way Anova* dengan hasil adanya perbedaan selisih rata-rata antar kelompok dengan nilai signifikansi  $p < 0.05$ . Analisis kemudian dilanjutkan dengan Uji *Post Hoc* yang menunjukkan bahwa antara kelompok normal dengan kelompok *Centella asiatica*, kelompok *swimming*, dan kelompok kombinasi terdapat perbedaan nyata memori jangka pendek ( $p < 0.05$ ). Pemberian perlakuan kombinasi memiliki efek yang paling signifikan, yaitu ditunjukkan dengan perbedaan yang nyata memori jangka pendek antara kelompok kombinasi dengan kelompok kontrol normal, kelompok *swimming*, dan kelompok *Centella asiatica* ( $p < 0.05$ ).

Hal tersebut sesuai dengan penelitian Amanda et al. (2023) yang mengatakan bahwa Fungsi tambahan dari *Centella asiatica* adalah relaksasi dan ketenangan mental selama praktik meditasi dan mengurangi depresi serta kecemasan Selain itu, penelitian Tehuayo et al. (2021) menunjukkan bahwa aktivitas yang teratur saat latihan fisik dapat meningkatkan hubungan sosial, meningkatkan kesehatan fisik dan kesehatan mental. Hasil tersebut sesuai penelitian Hritcu et al. (2017) yang menyatakan bahwa flavonoid juga dapat bertindak sebagai antidepresan. Hal tersebut dapat terjadi karena flavonoid dapat meningkatkan kadar BDNF pada hippocampus. Mekanisme tersebut dapat terjadi melalui inhibisi jalur L-arginin-NO-cGMP. Berdasarkan penelitian sebelumnya juga menunjukkan bahwa flavonoid dapat menurunkan tingkat kecemasan melalui penggunaan NO dan peningkatan kadar enzim antioksidan CAT (Mehta et al., 2017).

Flavonoid menunjukkan efek positif dalam mengurangi ansietas melalui berbagai mekanisme seluler dan molekuler. Salah satu mekanisme utamanya adalah dengan cara bertindak sebagai antioksidan. Flavonoid mampu menetralkan radikal bebas yang dapat menyebabkan kerusakan neuron. Radikal bebas ini, termasuk spesies oksigen reaktif (ROS) dan spesies nitrogen reaktif (RNS). Flavonoid seperti quercetin juga dikenal memiliki kemampuan untuk mengurangi pertumbuhan radikal bebas yang menyebabkan peroksidasi lipid dan kerusakan sel lebih lanjut. Selain itu, flavonoid dapat mempengaruhi neurotransmitter di otak, termasuk serotonin, dopamin, dan norepinefrin, yang berperan penting dalam regulasi mood dan ansietas. Flavonoid dapat menghambat enzim monoamine oksidase (MAO) yang bertanggung jawab untuk metabolisme neurotransmitter, sehingga meningkatkan kadar neurotransmitter di otak dan mengurangi gejala ansietas. Selain itu, flavonoid juga memiliki efek neuroprotektif dengan cara meningkatkan faktor neurotropik yang berasal dari otak (BDNF), yang mendukung pertumbuhan dan diferensiasi neuron baru, serta meningkatkan plastisitas sinaptik, yang semuanya berkontribusi pada pengurangan gejala ansietas (Pannu et al., 2021).

Swimming HIIT merupakan salah satu perlakuan exercise yang dapat digunakan untuk menurunkan tingkat kecemasan. Menurut penelitian (Amirazodi et al., 2020) swimming HIIT dapat memberikan efek terhadap pencegahan penuaan dini dan penurunan tingkat kecemasan pada tikus yang dites menggunakan *elevated plus maze*. Berdasarkan penelitian tersebut menunjukkan bahwa HIIT yang dikombinasikan dengan Resveratrol dapat membalikkan efek negatif penuaan pada perilaku mirip kecemasan dan gangguan memori pengenalan. Secara umum, hasil penelitian ini menunjukkan bahwa Resveratrol dan latihan HIIT, baik sendiri-sendiri maupun dalam kombinasi, dapat memiliki efek perlindungan terhadap memori pengenalan dan perilaku mirip kecemasan pada tikus yang menua (Amirazodi et al., 2020). Pada penelitian ini terjadi limitasi pada tes yang dapat kami lakukan terhadap kandungan ekstrak *oil Centella asiatica*. Baiknya dapat dilakukan tes GC-MS untuk benar benar menganalisis dan mengetahui apa saja isi kandungan dari ekstrak *oil Centella asiatica*. Namun, pada kesempatan ini, tim peneliti terhalang dengan biaya dan juga tidak adanya tes GC-MS yang tersedia di daerah Kalimantan, yang mana penelitian ini berbasis di Kota palangka Raya, Kalimantan Tengah.

## Kesimpulan

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa pemberian ekstrak minyak *Centella asiatica* secara oral dan swimming HIIT pada tikus memiliki efek perlindungan antioksidan dalam pencegahan penurunan memori jangka pendek dan peningkatan tingkat kecemasan. Keberadaan antioksidan berupa flavonoid pada ekstrak *oil Centella asiatica* dosis 300 mg/kg BB dan perlakuan swimming HIIT mampu memberikan efek paling baik.

## Deklarasi Konflik Kepentingan

Dalam riset ini penulis atau instansi terkait tidak memiliki potensi konflik kepentingan dan penelitian telah berdasarkan nilai publikasi.

## Ucapan Terima Kasih

Peneliti mengucapkan terima kasih kepada Direktorat Pembelajaran dan Kemahasiswaan (Belmawa) dan Universitas Palangka Raya yang telah memberikan hibah dana dalam pelaksanaan riset PKM ini. Peneliti juga mengucapkan terima kasih kepada Laboratorium Fakultas Kedokteran Universitas palangka Raya serta pihak – pihak yang telah membantu dalam penelitian.

## Daftar Rujukan

- Al Rahmad, A. H., Fadjri, T. K., Fitri, Y., & Mulyani, N. S. (2021). Sosialisasi pola makan dan sedentari dalam mencegah masalah obesitas pada anak sekolah dasar di Kota Banda Aceh. *Jurnal PADE: Pengabdian & Edukasi*, 3(2), 62-66.
- Amanda Samor, V., Anggraini, S., Jusido Pratama, K., Amanda Putri Rusmiyanto Program Studi Farmasi, N., Ilmu Kesehatan, F., & Malahayati Bandar Lampung, U. (2023). Pemanfaatan Pegagan (*Centella Asiatica*) Dalam Mendukung Kesehatan Otak: Potensi Untuk Pengobatan Penyakit Neurodegeneratif Di Kelurahan Way Huwi, Lampung Selatan Utilization of Gone Central (*Centella Asiatica*) in Supporting Brain Health: Potential for Tre. *Jurnal Pengabdian Farmasi Malahayati*, 6(2), 193–199.
- Amirazodi, F., Mehrabi, A., Amirazodi, M., Parsania,

- S., Rajizadeh, M. A., & Esmaeilpour, K. (2020). The Combination Effects of Resveratrol and Swimming HIIT Exercise on Novel Object Recognition and Open-field Tasks in Aged Rats. *Experimental Aging Research*, 46(4), 336–358. <https://doi.org/10.1080/0361073X.2020.1754015>
- Anderson, N. D. (2019). State of the science on mild cognitive impairment (MCI). *CNS Spectrums*, 24(1), 78–87. <https://doi.org/10.1017/S1092852918001347>
- Aries Toteles Ap, Cicilia Maria Erna Susanti, Abdul Azis, Rafsanjani Abdul Rasyid, Isabella Weno, & Yefani T. Tahamata. (2022). Kandungan Kualitatif Senyawa Metabolit Sekunder Ekstrak Etanol Daun Pandemor (Pemphis acidula J. R. Forst. & G. Forst) Asal Pulau Biak. *Jurnal Kehutanan Papuasiasia*, 8(1), 47–54. <https://doi.org/10.46703/jurnalpapasiasia.v08.iss1.289>
- Cascella, M., & Al Khalili, Y. (2019). Short Term Memory Impairment. *StatPearls*, September.
- Hasan, S., Khatri, N., Rahman, Z. N., Menezes, A. A., Martini, J., Shehjar, F., Mujeeb, N., & Shah, Z. A. (2023). Neuroprotective Potential of Flavonoids in Brain Disorders. *Brain Sciences*, 13(9), 1–16. <https://doi.org/10.3390/brainsci13091258>
- Hritcu, L., Ionita, R., Postu, P. A., Gupta, G. K., Turkez, H., Lima, T. C., Carvalho, C. U. S., & De Sousa, D. P. (2017). Antidepressant flavonoids and their relationship with oxidative stress. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2017. <https://doi.org/10.1155/2017/5762172>
- Hussain, G., Huang, J., Rasul, A., Anwar, H., Imran, A., Maqbool, J., Razzaq, A., Aziz, N., Makhdoom, E. ul H., Konuk, M., & Sun, T. (2019). Putative roles of plant-derived tannins in neurodegenerative and neuropsychiatry disorders: An updated review. *Molecules*, 24(12), 3. <https://doi.org/10.3390/molecules24122213>
- I Nyoman Gargita Ananta Guna, & Putu Sanna Yustiantara. (2023). Potensi Pegagan (Centella asiatica) Sebagai Pengobatan Alzheimer. *Prosiding Workshop Dan Seminar Nasional Farmasi*, 2, 277–288. <https://doi.org/10.24843/wsnf.2022.v02.p2>
- Illesca-Matus, R., Ardiles, N. M., Munoz, F., & Moya, P. R. (2023). Implications of Physical Exercise on Episodic Memory and Anxiety: The Role of the Serotonergic System. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(14). <https://doi.org/10.3390/ijms241411372>
- Jasmansyah, J., Fitriyani, P., Sujono, H., & Aisyah, L. S. (2020). Uji Aktivitas Antimikroba Minyak Atsiri Tanaman Pegagan (Centella asiatica (L.) Urb). *Jurnal Kartika Kimia*, 3(1), 43–47. <https://doi.org/10.26874/jkk.v3i1.54>
- Kraeuter, A. K., Guest, P. C., & Sarnyai, Z. (2019). The Y-Maze for Assessment of Spatial Working and Reference Memory in Mice. *Methods in Molecular Biology*, 1916, 105–111. [https://doi.org/10.1007/978-1-4939-8994-2\\_10](https://doi.org/10.1007/978-1-4939-8994-2_10)
- Kumar, J., Delgado, S. A., Sarma, H., & Narayan, M. (2023). Caffeic acid recarbonization: A green chemistry, sustainable carbon nano material platform to intervene in neurodegeneration induced by emerging contaminants. *Environmental Research*, 237(P1), 116932. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2023.116932>
- Maher, P. (2019). The potential of flavonoids for the treatment of neurodegenerative diseases. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(12). <https://doi.org/10.3390/ijms20123056>
- Maryam, R. S., Sahar, J., Hastono, S. P., & Harimurti, K. (2021). Common symptoms of alzheimer's dementia that are easily recognizable by families. *Dementia e Neuropsychologia*, 15(2), 186–191. <https://doi.org/10.1590/1980-57642021dn15-020005>
- Matthews, D. G., Caruso, M., Murchison, C. F., Zhu, J. Y., Wright, K. M., Harris, C. J., Gray, N. E., Quinn, J. F., & Soumyanath, A. (2019). Centella asiatica improves memory and promotes antioxidative signaling in 5XFAD mice. *Antioxidants*, 8(12), 3. <https://doi.org/10.3390/antiox8120630>
- Mehta, V., Parashar, A., & Udayabanu, M. (2017). Quercetin prevents chronic unpredictable stress induced behavioral dysfunction in mice by alleviating hippocampal oxidative and inflammatory stress. *Physiology and Behavior*, 171, 69–78.

- <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2017.01.006>
- Pannu, A., Sharma, P. C., Thakur, V. K., & Goyal, R. K. (2021). Emerging role of flavonoids as the treatment of depression. *Biomolecules*, *11*(12).  
<https://doi.org/10.3390/biom11121825>
- Saqib, Z. A., Dai, J., Menhas, R., Mahmood, S., Karim, M., Sang, X., & Weng, Y. (2020). Physical activity is a medicine for non-communicable diseases: A survey study regarding the perception of physical activity impact on health wellbeing. *Risk Management and Healthcare Policy*, *13*, 2949–2962.  
<https://doi.org/10.2147/RMHP.S280339>
- Syahira, D., Rahayu, M. S., & Ikhsan, M. (2023). pengaruh ekstrak pegagan (*Cetella asiatica*) terhadap memori jangka pendek tikus putih (*rattus norvegicus*) jantan galur wistar yang terpapar asap rokok. *Journal of Nutrition College*, *12*(4), 296–300.  
<https://doi.org/10.14710/jnc.v12i4.39325>
- Taheri Chadorneshin, H., Nayebifar, S., Abtahi-Eivary, S.-H., & Nakhaei, H. (2021). Comparison of Effects of High-Intensity Interval Training and Continuous Training on Memory and Correlation with Antioxidant Enzyme Activity in the Rat Brain. *Annals of Military and Health Sciences Research*, *19*(2).  
<https://doi.org/10.5812/amh.113888>
- Tehuayo, S. A., Olla, M. B., & Rauf, S. (2021). Studi Literatur: Pengaruh Latihan Fisik Terhadap Penurunan Kecemasan Pada Lansia. *Jurnal Keperawatan Indonesia Timur (East Indonesian Nursing Journal)*, *1*(2), 78–88.  
<https://doi.org/10.32695/jkit.v1i2.208>
- Yolanda, S., Pamungkas, G. C., Andraini, T., Santoso, D. I. S., Sidik, S. B., & Widhowati, L. N. (2020). Effect of aerobic exercise on short-and long-term memory in adult male wistar rats. *International Journal of Applied Pharmaceutics*, *12*(Special Issue 3), 15–18.  
<https://doi.org/10.22159/ijap.2020.v12s3.39461>
- Zhang, R., Zeng, M., Zhang, X., Zheng, Y., Lv, N., Wang, L., Gan, J., Li, Y., Jiang, X., & Yang, L. (2023). Therapeutic Candidates for Alzheimer's Disease: Saponins. In *International Journal of Molecular Sciences* (Vol. 24, Issue 13).  
<https://doi.org/10.3390/ijms241310505>