

## Telaah: Pengaruh Boswellic Acid pada performa Hippocampus di otak

### Review: Effect of Boswellic Acid on Hippocampus performance in the brain

Kamila Alawiyah<sup>1\*</sup>, Hamzah Alfarisi<sup>2</sup>, Nurul Insani Shullia<sup>3</sup>, Alexander Kurniawan Sariyanto Putera<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Jurusan Biologi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Sriwijaya Jalan Palembang-Prabumulih, Km 32 Indralaya Ogan Ilir 30662; Telp. 0711-580067/Faks.0711-580067

<sup>2</sup> Sekolah Kedokteran dan Biomedis, IPB University, Bogor, 16680; Telp. 0251-862 5933/Faks.0251-862 5933

<sup>3</sup> Program Studi Pendidikan Biologi, Fakultas Keguruan dan Ilmu Pendidikan, Universitas Jember, Jawa timur, 68121; Telp. 0331-330224/Faks. 0331- 333-147

<sup>4</sup> Program Studi Pendidikan Biologi, Fakultas Keguruan dan Ilmu Pendidikan, Universitas Sulawesi Barat; Telp. 0422-22559/Faks. . 0422-270059

\* Penulis korespondensi

E-mail: [kamilaalawiyah@mipa.unsri.ac.id](mailto:kamilaalawiyah@mipa.unsri.ac.id) (Kamila Alawiyah)

Telaah sejawat di bawah tanggung jawab Jurusan Biologi FMIPA Universitas Sriwijaya

#### Abstract (English):

*Frankincense gum with the genus Boswellia has long been used traditionally in several diseases. One of the components of Boswellia is boswellic acid. Boswellic acid has neuroprotective and anti-inflammatory activity. Several types of boswellic acid that have been most studied regarding pharmacological effects are 11-keto- $\beta$ -boswellic acid (KBA), acetyl-11-keto- $\beta$ -boswellic acid (AKBA), and  $\beta$ -boswellic ( $\beta$ BA).  $\beta$ BA has a permeable effectiveness in the Blood Brain Barrier (BBB) compared to other types of boswellic acids. Therefore,  $\beta$ BA has greater potential in its effect on the brain, especially on the hippocampus. This review aims to provide complete information and discuss the effect of boswellic acid on the performance of the hippocampus in the brain, especially the effect on cognitive function, pharmacological effects in vivo and in vitro studies, as well as molecular mechanisms. The information described in this review is expected to help design future studies and conduct further research. Boswellic acid has neuroprotective and anti-inflammatory effects on the hippocampus. Oral administration of boswellic acid has the effect in inhibit cell apoptosis in the hippocampus, increasing nerve cell viability, and improving learning and memory, and cognitive abilities through anti-inflammation. Some of the molecular mechanisms of boswellic acid that can affect hippocampal performance are 5-Lipoxygenase (5-LOX), increased erythroid nuclear factor 2-related factor 2 (Nrf2), suppression of acetylcholinesterase (AChE) activity, and regulation of Ca (2+/-) and mitogen-activated protein kinase (MAPK). However, research on the effect of boswellic acid on hippocampal performance is limited, and further research is required, especially in humans.*

*Keywords: Boswellic acid,  $\beta$ -boswellic, Hippocampus, Frankincense gum*

#### Abstrak (Indonesia)

Getah kemenyan dengan genus *Boswellia* telah lama digunakan secara tradisional pada beberapa penyakit. Kandungan *Boswellia* salah satunya adalah asam boswellic. Asam boswellic memiliki aktivitas neuroprotektif dan antiinflamasi. Beberapa jenis asam boswellic yang paling banyak diteliti mengenai efek farmakologi adalah asam 11-keto- $\beta$ -boswellic (KBA), asam asetil-11-keto- $\beta$ -boswellic (AKBA), dan  $\beta$ -boswellic ( $\beta$ BA).  $\beta$ BA diteliti memiliki efektivitas permeabel terhadap *Blood Brain Barrier* (BBB) dibandingkan jenis asam boswellic lainnya. Oleh karena itu,  $\beta$ BA memiliki potensi yang lebih besar dalam pengaruhnya pada otak terutama hippocampus. Review ini bertujuan untuk memberikan informasi lengkap dan membahas mengenai pengaruh boswellic acid pada performa hippocampus di otak terutama efek pada fungsi kognitif, efek farmakologis pada studi in vivo dan invitro, serta mekanisme molekuler sehingga diharapkan dapat menjadi pengetahuan sebagai acuan dalam melakukan penelitian lanjutan. Pemberian asam boswellic memberikan efek neuroprotektif dan antiinflamasi pada hippocampus sehingga dapat bekerja menghambat apoptosis sel di hippocampus, meningkatkan viabilitas sel saraf, dan meningkatkan kemampuan learning dan memori serta kognitif melalui anti-inflamasi. Beberapa mekanisme molekuler asam boswellic yang dapat mempengaruhi performa hippocampus adalah 5-Lipoxygenase (5-LOX), peningkatan Nuclear factor erythroid 2-related factor 2 (Nrf2), penekanan aktifitas acetylcholinesterase (AChE), dan pengaturan Ca (2+/-) dan protein kinase teraktivasi mitogen (MAPK). Akan tetapi, penelitian mengenai pengaruh boswellic acid pada performa hippocampus masih sangat terbatas dan perlu dilakukan penelitian lebih lanjut terutama pada manusia.

*Kata Kunci : Boswellic acid,  $\beta$ -boswellic, Hippocampus, Getah Kemenyan*

*Diterima: 2 Januari 2023, Disetujui: 1 April 2023*

# 1. Pendahuluan

Otak merupakan organ yang sensitif terhadap proses penuaan. Proses penuaan dapat menurunkan performa otak dalam memproses informasi, pembelajaran, terutama dalam konsolidasi memori. Hal ini diatur dalam sistem fungsi kognitif otak. Bagian otak yang berperan dalam fungsi kognitif dalam proses pembelajaran dan konsolidasi memori adalah hippocampus. Hippocampus memiliki beberapa bagian yakni dentata gyrus (DG), cornu ammonis (CA) 1, CA2, dan CA3. Bagian DG merupakan salah satu tempat terjadinya proses neurogenesis. Proses neurogenesis merupakan proses dalam pembentukan neuron baru yang fungsional. Terdapat penelitian yang menunjukkan bahwa penurunan neurogenesis dapat menyebabkan penurunan kognitif, hilang ingatan, bahkan depresi. Oleh karena itu, proses neurogenesis sangat penting dalam menunjang performa hippocampus [Lugert et al., 2010; Abrous et al., 2005; Abrous & Wojtowicz, 2015). Selain sebagai tempat neurogenesis, fungsi bagian DG dan CA dapat bekerja bersinergi dalam menunjang kinerja hippocampus terutama dalam proses learning dan memori.

Performa kinerja hippocampus dipengaruhi oleh adanya cedera, gaya hidup, hipoksia, gangguan saraf, hingga konsumsi obat dan makanan (Fordyce & Wehner 1993; Juliandi et al., 2015). Konsumsi tanaman herbal juga dapat mempengaruhi kinerja hippocampus. Tanaman herbal memiliki beberapa senyawa yang dapat menunjang kinerja hippocampus dalam learning dan memori. Salah satu tanaman herbal telah terbukti dapat meningkatkan performa hippocampus yakni getah kemenyan. Getah kemenyan dipercaya oleh masyarakat lokal dapat meningkatkan kemampuan learning dan memori. Ekstrak air dari kemenyan Indonesia (*Styrax benzoin*) diketahui dapat meningkatkan kinerja hippocampus dalam learning dan memori. Jumlah percabangan dendrit DG pada hippocampus meningkat setelah diberikan ekstrak *Styrax benzoin* (Alawiyah et al., 2020). Selain *Styrax benzoin*, terdapat getah kemenyan yang sudah diteliti secara luas yakni dari genus *Boswellia*. Getah dari *Boswellia* telah lama digunakan dan dikonsumsi oleh masyarakat. Beberapa penelitian menemukan potensinya sebagai pengobatan radang sendi, asma, dan kanker (Xia et al., 2017; Gupta et al., 1998). Ekstrak *Boswellia serrata* telah diidentifikasi berperan sebagai agen antiinflamasi, antioksidan, dan antikanker. Hal ini disebabkan oleh kandungan dari *Boswellia serrata* salah satunya yakni

asam boswellic (Rashan et al., 2019; Roy et al., 2019).

Asam boswellic ini memiliki potensi besar pada peningkatan kinerja hippocampus karena dapat bekerja sebagai neuroprotektif. Akan tetapi, penelitian mengenai pengaruh asam boswellic terhadap efek farmakologis kinerja hippocampus masih perlu dikaji lebih lanjut. Informasi lengkap mengenai pengaruh boswellic acid pada performa hippocampus di otak akan dievaluasi pada review ini. Pemahaman lengkap tentang terutama efek pada fungsi kognitif, efek farmakologis pada studi in vivo dan invitro, serta mekanisme molekuler yang berpengaruh pada hippocampus ini dapat menjadi pengetahuan sebagai acuan dalam melakukan penelitian lanjutan. Oleh karena itu, review ini bertujuan untuk memberikan informasi lengkap dan membahas mengenai pengaruh boswellic acid pada performa hippocampus di otak.

## 2. Bahan dan Metode

Literatur yang digunakan dalam penulisan review ini yakni untuk mengumpulkan informasi mengenai pengaruh boswellic acid terhadap performa hippocampus. Basis data yang digunakan yakni google scholar, pubmed, dan scopus. Basis data dengan portal Google Scholar digunakan untuk melakukan pencarian informasi yang umum dan konsep penting (<https://scholar.google.com/>). Basis data pubmed dan scopus digunakan untuk melakukan Identifikasi dengan mencari database bibliografi yang terkait dengan pengaruh boswellic acid terhadap performa hippocampus.

Daftar kata kunci yang digunakan dalam pencarian adalah “*Boswellia*”, “boswellic acid”, “frankincense”, “Hippocampus”. Kriteria inklusi digunakan pada penulisan review ini bertujuan untuk membantu dalam menyaring hasil dan memilih artikel. Kriteria inklusi yang digunakan adalah artikel dengan masa studi 30 tahun (1993-2023). Penelitian secara in vivo pada hewan dan maupun manusia digunakan pada review ini. Selain itu, penelitian secara in vitro juga menjadi kriteria inklusi. Kriteria eksklusi yang digunakan yakni artikel yang tidak berkaitan dengan pengaruh boswellic acid terhadap performa hippocampus.

## 3. Hasil dan Pembahasan

### Karakteristik Asam Boswellic

Getah kemenyan dari genus *Boswellia* berasal dari timur tengah, afrika timur, india, dan somalia.

Getah kemenyan ini telah digunakan secara tradisional oleh masyarakat lokal karena dipercaya memiliki banyak manfaat. Getah kemenyan ini dapat dikonsumsi dengan cara dikunyah atau dilarutkan pada air hingga dibuat ekstrak (Safayhi & Sailer 1997). *Boswellia* memiliki beberapa komponen yang dapat ditentukan oleh ditentukan oleh spesies, letak geografis, iklim, serta kondisi saat dipanen. Komponen tersebut yaitu terdiri dari 20-23% Glikosaminoglikan atau mukopolisakarida, 67% resin, dan 5-9% minyak atsiri (Rijkers et al., 2006). Pada komponen resin terdapat senyawa kimia berupa flavonoid, fenolik, terpenoid, fenilpropanoid, serta asam boswellic (Syrovets et al., 2000; Kasali et al., 2002; Ayub et al., 2018).

Asam boswellic merupakan kelompok dari triterpene. Jenis asam boswellic yang telah ditemukan adalah Asam  $\alpha$ -boswelik ( $\alpha$ BA), Asam  $\beta$ -boswelik ( $\beta$ BA), asam asetil- $\alpha$ -boswellic (A $\alpha$ BA), asam asetil- $\beta$ -boswellic (A $\beta$ BA), asam 11-keto- $\beta$ -boswelik (KBA), asam asetil-11-keto- $\beta$ -boswelik (AKBA), dan lain-lain. Secara umum, terdapat lebih dari 12 jenis asam boswellic yang telah ditemukan. Akan tetapi, hanya beberapa jenis saja yang telah diteliti memiliki efek farmakologis. KBA dan turunannya yakni AKBA diketahui memiliki efek antiinflamasi yang kuat sehingga memiliki potensi sebagai agen neuroprotektif. Disisi lain, jenis asam boswellic lain seperti  $\alpha$ BA, dan A $\alpha$ BA,  $\beta$ BA, dan A $\beta$ BA diketahui memiliki kadar yang lebih tinggi pada plasma dan otak setelah pemberian secara oral. Jenis asam boswellic yang paling tinggi kadanya setelah pemberian secara oral di dalam plasma dan otak adalah  $\beta$ BA. Hal ini menunjukkan adanya *Blood Brain Barrier* (BBB) yang lebih permeabel terhadap  $\beta$ BA dibandingkan jenis asam boswellic lainnya (Gerbeth et al., 2013). Oleh karena itu, hal ini menjadi acuan penting untuk dijadikan dasar dalam melakukan penelitian lanjutan yang lebih spesifik pada pengaruhnya pada otak terutama hippocampus.

Efektivitas permeabel pada BBB pada senyawa  $\beta$ BA ini dapat menjadi potensi penting dalam menunjang kinerja otak terutama bagian hippocampus. Selain itu, penelitian mengenai keamanan penggunaan ekstrak *Boswellia* telah banyak diteliti. Penggunaan ekstrak *Boswellia* dengan dosis tertentu tidak menunjukkan adanya efek toksisitas. Akan tetapi, setiap penggunaan dosis ekstrak *Boswellia* harus disesuaikan dengan berat badan, spesies, dan umur. Studi menunjukkan penggunaan ekstrak *Boswellia* dengan dosis 500 mg/kg pada tikus tidak menunjukkan adanya efek samping toksisitas (Singh et al., 2012;

Devi et al., 2012). Disisi lain, dosis yang aman dan tidak menimbulkan efek samping untuk *zebrafish* adalah 300  $\mu$ g/ml (Rashan et al., 2023). Pemberian ekstrak *Boswellia* dengan dosis <30  $\mu$ g/ml menunjukkan hasil yang baik pada *cell line* neuron dopaminergik dari manusia. Akan tetapi, sel tersebut menjadi rusak dan viabilitas sel turun saat pemberian ekstrak dengan dosis >30  $\mu$ g/ml (Kazmi et al., 2011). Oleh karena itu, penggunaan dosis ekstrak *Boswellia* serrata perlu diperhatikan dan dilakukan penelitian lanjutan terutama penelitian pada manusia.

### **Efek Farmakologis Boswellic Acid pada Hippocampus secara In Vivo**

Penelitian praklinis tentang senyawa asam boswellic (BA) dan turunannya seperti acetyl-11-keto- $\beta$ -boswellic acid (AKBA), 11-Keto- $\beta$ -Boswellic Acid (KBA), dan beta boswellic acid (BBA) pada hippocampus hewan model telah banyak dilaporkan. Tabel 1 menampilkan penelitian efek BA dan turunannya pada studi *in vivo* dan *in vitro* yang berkaitan dengan hippocampus, baik berupa perilaku, biokimia, seluler dan molekuler. Penelitian pemberian ekstrak *Boswellia* pada model tikus yang mengalami masa gestasi menunjukkan hasil yang positif pada anak turunannya. Hasil penelitian menunjukkan bahwa terdapat peningkatan yang signifikan daya belajar dan peningkatan memori jangka pendek serta memori jangka panjang pada tikus yang induknya mendapat ekstrak air *Boswellia* secara oral selama masa gestasi (Sharifabad et al., 2004). Tikus muda yang induknya diberikan ekstrak *Boswellia* serata menunjukkan cabang dendritik di CA3 (cornu ammonis) neuron pyramidal yang lebih banyak dibandingkan tikus yang induknya tidak diberikan ekstrak *Boswellia* (Sharifabad & Esfandiari, 2007).

Penelitian mengenai pengaruh pemberian *Boswellia* terhadap hewan model normal menunjukkan hasil yang positif. Fraksi senyawa BA yang diisolasi dari *Boswellia papyrifera* yang diberikan pada tikus normal dengan dosis 100, 200, dan 300 mg/kg bb selama 2 minggu mampu meningkatkan retensi pembelajaran (learning) dan memori spasial. Kemampuannya tersebut dibuktikan dengan uji Morise Water Maze (MWM) yang mampu menurunkan waktu latensi (escape latency) dan menurunkan jarak tempuh (distance traveled) menuju platform yang tersembunyi (hidden platform) (Mahmoudi et al., 2011). Penelitian *in vivo* lainnya menggunakan hewan model stroke. Hewan model stroke yang diberikan AKBA pada dosis 50 mg/kg bb setelah induksi middle cerebral artery

occlusion (MCAO) mampu menurunkan kondisi stres oksidatif, menghambat apoptosis sel neuron dan melindungi cedera akibat ischemia-reperfusion (IR) serebral pada tikus (Forouzanfar et al., 2016). Penelitian sebelumnya melaporkan bahwa kerusakan neuron akibat luka IR pada tikus ditemukan pada area hippocampus dan korteks yang menyebabkan kekurangan neuron (Islam et al., 2013). Bahkan, senyawa AKBA pada 50 mg/kg bb memiliki kemampuan yang sama dengan ekstrak etanol dan air *Boswellia serrata* pada dosis 500 mg/kg bb dalam menjaga aktivitas superoksida dismutase (SOD) dan glutathione (GSH) serta menurunkan peroksidasi lipid (malondialdehid, MDA). Aktivitas SOD dan kadar MDA dapat digunakan sebagai indikator kondisi stres oksidatif pada jaringan. Peningkatan aktivitas SOD dan penurunan kadar MDA mengindikasikan penurunan kondisi stres oksidatif (Alfarisi et al., 2022).

Efek pemberian BA pada hewan model dengan gangguan kognitif seperti demensia memberikan hasil yang baik pada performa hippocampus. Pemberian senyawa BA pada tikus model gangguan kognitif yang diinduksi dengan trimethyltin (TMT) dengan dosis 160 mg/kg bb selama 21 hari mampu meningkatkan fungsi kognitif pada uji MWM. Peningkatan fungsi kognitif ditunjukkan dengan peningkatan persentase jarak dan lama waktu pada target (probe) yang dihilangkan pada fase pengujian uji MWM. Efek perbaikan tersebut diduga melalui perbaikan kondisi stres oksidatif melalui penurunan MDA dan peningkatan antioksidan glutathione (GSH). Selain itu, kadar asetilkolintransferase (AChE) menurun pada tikus model dengan gangguan kognitif setelah pemberian senyawa BA (Ebrahimpour et al., 2017).

Senyawa AKBA yang diberikan kepada tikus model demensia yang diinduksi dengan scopolamine pada dosis 5, 10, dan 15 mg/kg bb selama 7 hari mampu menurunkan kerusakan memori yang dibuktikan pada uji MWM, Y-Maze dan Novel object recognition (Gunasekaran et al., 2021). Pada hippocampus tikus, penurunan pengerutan sel (cell shrinkage) dan gliosis ditemukan. Khasiat tersebut didukung dengan peningkatan ekspresi gen PPAR $\gamma$ , MMP-2, dan MMP-9 pada hippocampus. Peningkatan PPAR $\gamma$  pada hippocampus meningkatkan pembelajaran dan memori spasial jangka pendek (short-term) (Hajjar et al., 2012). Sedangkan gen MMP-2 dan MMP-9 berperan dalam meningkatkan fungsi kognitif (Bobińska et al., 2016).

Kerusakan pembelajaran dan memori pada tikus atau mencit model inflamasi yang diinduksi

lipopolisakarida (LPS) menurun setelah pemberian AKBA pada dosis 5 dan 10 mg/kg bb selama 7 hari (Sayed et al., 2017). Penelitian lain juga melaporkan hasil yang sama bahwa pemberian senyawa AKBA pada dosis 5 mg/kg bb selama 7 hari mampu meningkatkan pembelajaran dan memori spasial pada tikus model inflamasi (Marefati et al., 2020). Pada uji perilaku, pemberian AKBA mampu meningkatkan memori spasial jangka pendek (short term) dengan uji Y-Maze termodifikasi dan MWM, menurunkan kecemasan pada uji Elevated Plus Maze dan Passive Avoidance, serta meningkatkan aktivitas motorik pada uji Ladder rung (Sayed et al., 2017; Marefati et al., 2020).

Efek antiinflamasi ditunjukkan oleh AKBA melalui modulasi penurunan ekspresi mi-RNA155 dan meningkatkan ekspresi gen targetnya, yaitu suppressor of cytokine signaling 1 (SOCS-1) (Sayed et al., 2017). mi-RNA155 diketahui menarget SOCS-1 yang berperan sebagai protein antiinflamasi pada mikroglia, yang menyebabkan peningkatan regulasi beberapa jalur inflamasi (Guedes et al., 2013). Selain itu, efek neuroprotektif dari AKBA ditunjukkan dengan penurunan apoptosis melalui penurunan caspase-3 yang didukung dengan penurunan kondisi stres oksidatif melalui peningkatan SOD, glutathione peroksidase (GPx), dan katalase serta penurunan MDA pada hippocampus (Marefati et al., 2020). Parameter biokimia lain yang mendukung AKBA adalah peningkatan brain-derived neurotrophic factor (BDNF) pada hippocampus, yang berperan penting dalam pembelajaran dan memori baik pada kondisi normal dan patologis (Miranda et al., 2019).

Pemberian KBA pada hewan model ekstoksisitas dengan dosis 10 dan 50 mg/kg bb sebanyak satu kali sebelum induksi asam kianic pada tikus mampu menghambat pelepasan glutamate pada hippocampus (Lu et al., 2020). Peningkatan konsentrasi glutamate berlebih (atau disebut eksitosis glutamate) menyebabkan aktivasi reseptor glutamate berlebih yang kemudian menyebabkan kerusakan dan kematian neuron (Bano & Ankarcona, 2018). Eksitoksisitas glutamate ditemukan di berbagai penyakit otak seperti epilepsi, stroke, ischemia, dan penyakit nerodegeneratif (Lewerenz & Maher, 2015). Kemampuan KBA dalam menghambat pelepasan glutamate dari hippocampus adalah dengan menekan kanal Ca<sup>2+</sup> tipe N dan P/Q, dan menekan aktivitas protein kinase A (Lu et al., 2020).

Penyakit degenerative yang masih terus diteliti dan ditelusuri pengobatannya salah satunya adalah Alzheimer. Penyakit Alzheimer dapat mempengaruhi



kemampuan otak, terutama pengaruh pada ingatan. Selain itu, penyakit ini dapat menurunkan peforma kemampuan kognitif dan perilaku sehari-hari. Hal ini dapat dipengaruhi oleh bagian otak yakni hippocampus. Terdapat penelitian mengenai pengaruh senyawa BA terhadap penyakit Alzheimer. Senyawa BA yang diberikan pada tikus model Alzheimer dengan dosis 250 mg/kg selama 3 minggu mampu meningkatkan defisiensi kolinergik (El-Keiy et al., 2019). Kemampuan BA dibuktikan dengan peningkatan kandungan dopamine dan asetilkolin, serta menurunkan kandungan asetilkolinesterase pada hippocampus. Asetilkolin berperan penting dalam proses kognitif, sehingga peningkatan asetilkolin dan penurunan asetilkolinesterase pada tikus model Alzheimer memberikan efek positif terhadap sistem kolinergik yang menjadi faktor penting penyakit demensia (Ferreira-Vieira et al., 2019). Selain itu, senyawa BA juga mampu meningkatkan kandungan antioksidan SOD, GPx, dan katalase serta menurunkan peroksidasi lipid pada hippocampus (Mohamed et al., 2021). Penurunan ekspresi gen GLUT2 dan protein tau pada mitokondria hippocampus ditemukan pada tikus model Alzheimer yang diberikan BA. Protein tau merupakan komponen utama neurofibrillary tangle pada penyakit Alzheimer, sedangkan ekspresi GLUT2 juga meningkat dan diduga berkaitan dengan perkembangan penyakit Alzheimer (Schliebs & Arendt, 2006; Li et al., 2003).

Pemberian senyawa BBA (35 µg/kg bb) dan AKBA (5 mg/kg bb selama 3 bulan) pada tikus/mencit model Alzheimer menunjukkan peningkatan kemampuan pembelajaran dan memori pada uji MWM, dan uji Passive Avoidance (Wei et al., 2020; Shasaltaneh et al., 2021). Senyawa AKBA mampu menurunkan stres oksidatif dengan meningkatkan SOD dan GSH serta menurunkan MDA. Selain itu, efek antiinflamasi dibuktikan dengan menurunkan sitokin IL-6, IL-1β, dan TNF-α dan menurunkan astrogliosis dan microgliosis pada hippocampus (Wei et al., 2020). Senyawa AKBA juga memiliki efek neuroprotektif pada neuron di hippocampus melalui peningkatan jalur Nrf2/HO-1 dan penghambatan jalur inhibits NF-κB. Efek neuroprotektif didukung dengan penurunan jumlah plak dan sebaran plak pada hippocampus. Akan tetapi, kemampuan BBA dalam meningkatkan pembelajaran dan memori melalui efek antiinflamasi yang ditunjukkan dengan penurunan jumlah astrosit pada are CA1 dan CA3 hippocampus (Shasaltaneh et al., 2021). Senyawa BBA mampu meningkatkan protein reelin. Reelin merupakan glikoprotein yang

terlibat dalam neurotransmisi sinaps dan plastisitas serta memori (Förster et al., 2010).

Selain pada hewan model, ekstrak *Boswellia* telah diteliti pengaruhnya pada otak manusia dengan penyakit Alzheimer. Penyakit Alzheimer ini dapat menurunkan fungsi hippocampus. Keadaan hippocampus pada pasien Alzheimer menunjukkan adanya jaringan yang hilang secara cepat dan pemutusan fungsional dengan bagian lain dari otak. Formulasi ekstrak dengan basis *Boswellia* diketahui dapat meningkatkan kognitif dan gejala perilaku pada penyakit Alzheimer. Penelitian secara klinis dengan 3 bulan pemberian ekstrak herbal dengan basis *Boswellia* menunjukkan peningkatan setelah pengujian dengan *mini-mental state examination* (MMSE) dan *neuropsychiatric inventory* (PI). Efek paling baik yakni pada orientasi, registrasi, memori kerja, keterlambatan mengingat, dan bahasa tes MMSE (Panahishokouh et al., 2022). Akan tetapi, studi mengenai pengaruh BA terhadap hippocampus pada manusia masih sangat terbatas. Oleh karena itu, diperlukan penelitian lanjutan terkait hal ini.

### **Efek Farmakologis Boswellic Acid pada Hippocampus secara In vitro**

Pengaruh pemberian ekstrak *Boswellia serrata* pada penelitian in vitro pada sel Neuron dopaminergik menunjukkan efek neuroprotektif. sel Neuron dopaminergik dapat berasal dari locus coeruleus yang dapat menginervasi hippocampus ventral. sel Neuron dopaminergic memainkan peranan penting dalam fungsi kognitif dan penyimpanan memori (Lisman & Grace, 2005). Pemberian ekstrak *Boswellia serrata* 10µg/ pada sel line Neuron dopaminergik dari manusia yakni SK-N-SH memberikan efek neurotropik dan menginduksi pertumbuhan neurit. Selain itu, pemberian ekstrak *Boswellia serrata* dapat menurunkan kematian sel yang diinduksi oleh MPP+ pada sel line Neuron dopaminergik yakni SK-N-SH. MPP+ dapat menginduksi stress oksidatif yang menyebabkan kematian sel (Kazmi et al., 2011). Pemberian βBA pada sel primer jaringan hippocampus menunjukkan adanya peningkatan pertumbuhan neurit, percabangan, dan stabilitas mikrotubulus. Adanya peningkatan stabilitas mikrotubulus menyebabkan peningkatan panjang aksonal dan mencegah degenerasi aksonal. Adanya perbaikan aksonal dapat menjadi indikasi peningkatan fungsi neuron. Hal ini menjadi indikasi potensi βBA sebagai alternatif pengobatan gangguan neurodegeneratif dan kehilangan memori (Karima et al., 2010).

**Tabel 1** Pengaruh *Boswellia* terhadap Performa Hippocampus

Model	Komponen Bioaktif	Dosis dan Durasi	Efek Kesehatan	Hasil Analisis Perilaku	Hasil Analisis sel/jaringan	Hasil Analisis Biokimia	Hasil Analisis Molekular	Ref
Tikus normal	Fraksi Boswellic acid (BA)	100, 200, 300 mg/kg bb; 2 minggu	Meningkatkan retensi pembelajaran ( <i>learning</i> ) dan memori spasial	<ul style="list-style-type: none"> <li>Menurunkan waktu latensi pada uji Morise Water Mize (MWM)</li> <li>Menurunkan jarak tempuh pada uji MWM</li> </ul>	-	-	-	(Mahmoudi et al., 2011)
Tikus model stroke	Acetyl-11-keto- $\beta$ -boswellic acid (AKBA)	50 mg/kg bb, sekali setelah induksi stroke	<p>menurunkan stres oksidatif menghambat apoptosis sel di hippocampus; melindungi cedera <i>ischemia-reperfusion</i> (IR) serebral pada tikus</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Menurunkan waktu latensi uji MWM</li> <li>Meningkatkan persentase jarak dan lama waktu (<i>spent time</i>) pada area target (probe)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Menurunkan kerusakan neuron akibat stroke di area <i>middle cerebral artery occlusion</i> (MCAO), yang termasuk area hippocampus</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Meningkatkan aktivitas superoksida dismutase (SOD)</li> <li>Menurunkan peroksidasi lipid (MDA)</li> </ul>	-	(Forouzanfar et al., 2016)
Tikus model gangguan kognitif	Boswellic acid (BA)	160 mg/kg bb; 21 hari	Meningkatkan fungsi kognitif melalui aktivitas antioksidan	<ul style="list-style-type: none"> <li>Menurunkan waktu latensi uji MWM</li> <li>Meningkatkan persentase jarak dan lama waktu (<i>spent time</i>) pada area target (probe)</li> </ul>	-	<ul style="list-style-type: none"> <li>Menurunkan kadar MDA dan aktivitas asetilkoesterase</li> <li>Meningkatkan antioksidan glutatation</li> </ul>	-	(Ebrahimpour et al., 2017)
Tikus model demensia	3-O-Acetyl-11-keto- $\beta$ -boswellic acid (AKBA)	5, 10, 15 mg/kg bb; 7 hari	Menurunkan kerusakan memori	<ul style="list-style-type: none"> <li>Menurunkan waktu retensi dan meningkatkan waktu pada kuadran target serta meningkatkan "no-crossing" pada uji MWM</li> <li>Menurunkan waktu latensi pada uji Y-Maze</li> <li>Meningkatkan jumlah kontak <i>time spent</i>, dan waktu tempuh dengan objek baru (<i>novel object</i>) dan menurunkan jumlah kontak, <i>time spent</i>, dan waktu tempuh sampai dengan objek yang familier</li> </ul>	Menurunkan sel shringkage dan gliosis pada hippocampus	<ul style="list-style-type: none"> <li>Menurunkan aktivitas enzim asetilkolinesterase, glutamate dan GABA</li> </ul>	Meningkatkan ekspresi gen PPAR $\gamma$ , MMP-2, dan MMP-9	(Gunasekaran et al., 2021)

Model	Komponen Bioaktif	Dosis dan Durasi	Efek Kesehatan	Hasil Analisis Perilaku	Hasil Analisis sel/jaringan	Hasil Analisis Biokimia	Hasil Analisis Molekular	Ref
Mencit Model Neuroinflamasi	AKBA	5 mg/kg bb; 7 hari	Memberikan efek antiinflamasi dan neuroprotektif	<ul style="list-style-type: none"> <li>Meningkatkan lama waktu pada lengan baru (<i>novel arm</i>) pada uji Y-Maze, dan terbuka (<i>open arm</i>) pada uji <i>Elevated Plus Maze</i></li> <li>Menurunkan rata-rata kesalahan langkah (<i>stepping error</i>) pada uji <i>Ladder rung</i></li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>Meningkatkan SOD, GPx, dan Katalase pada hippocampus</li> <li>Menurunkan MDA pada hippocampus</li> <li>Meningkatkan GFAP dan BDNF pada hippocampus</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Menurunkan protein inhibitor forforilasi (P-IkB-<math>\alpha</math>, miRNA-155)</li> <li>Menekan ekspresi protein anti-inflamasi (SOCS-1)</li> </ul>	(Mahmoudi et al., 2011)
Tikus model inflamasi	acetyl-11-keto- $\beta$ -boswellic acid (AKBA)	5 dan 10 mg/kg bb; 6 hari	Menurunkan gangguan <i>learning</i> dan memory serta meningkatkan BDNF	<ul style="list-style-type: none"> <li>Meningkatkan waktu dan jarak tempuh pada platform tersembunyi dan kuadran target pada uji MWM</li> <li>Meningkatkan waktu kelambatan (<i>delay</i>) dan lama waktu pada ruang bercahaya serta menurunkan waktu dan jumlah masuk pada ruang gelap pada uji <i>passive avoidance</i></li> </ul>				(Forouzanfar et al., 2016)
Tikus model eksitosis glutamate	11-Keto- $\beta$ -Boswellic Acid (KBA)	10 dan 50 mg/kg bb; satu kali sebelum induksi epilepsi	Menghambat pelepasan glutamate dari hippocampus		Menurunkan kadar glutamate pada hippocampus		<ul style="list-style-type: none"> <li>Menghambat pelepasan glutamate dengan menekan kanal Ca<sup>2+</sup>-tipe N- dan P/Q – dan protein kinase A (PKA)</li> </ul>	(Ebrahimpour et al., 2017)
Tikus model Alzheimer	Boswellic acid (BA)	250 mg/kg bb; 3 minggu	Meningkatkan defisiensi kolinerjik pada penyakit Alzheimer			<ul style="list-style-type: none"> <li>Meningkatkan kandungan dopamine dan asetilkoline pada hippocampus</li> <li>Menurunkan kandungan asetilkolinesterase pada hippocampus</li> </ul>		(Gunasekaran et al., 2021)

Model	Komponen Bioaktif	Dosis dan Durasi	Efek Kesehatan	Hasil Analisis Perilaku	Hasil Analisis sel/jaringan	Hasil Analisis Biokimia	Hasil Analisis Molekular	Ref
Mencit model Alzheimer	Acetyl-L-1-keto-β-boswellic acid (AKBA)	5 mg/kg bb; 3 bulan	<ul style="list-style-type: none"> <li>Menjaga neuron dari kondisi stres oksidatif dan inflamasi pada Alzheimer</li> <li>Memiliki efek neuroprotektif melalui persinyalan Nrf2/HO-1 dan NF-κB</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Meningkatkan lama waktu pada kuadran target pada uji MWM</li> <li>Meningkatkan waktu latensi pada uji <i>Passive Avoidance</i></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Menurunkan jumlah plak yang berbau per area dan sebaran plak pada hippocampus</li> <li>Menurunkan astrogliosis dan microgliosis pada hippocampus</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Meningkatkan SOD dan glutathione peroksidase</li> <li>Menurunkan MDA, IL-6, IL-1β, dan TNF-α</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Mekanisme disfungsi sinaps melalui peningkatan ekspresi protein sinaps (SYP/β-actin dan PSD95/β-actin).</li> <li>Menurunkan produksi Ameloid Beta melalui inhibisi ekspresi BACE1 (sAPPβ/β-actin dan BACE1/β-actin)</li> <li>Mekanisme neuroprotektif neuron pada hippocampus melalui peningkatan Nrf2/His H3, HO-1/β-actin, p-IKBα, dan p-p65/p65</li> </ul>	(Wei et al., 2020)
Tikus model Alzheimer	Boswellic acid (BA)	250 mg/kg bb; 3 minggu	Meningkatkan kandungan antioksidan dan kompleks mitokondria pada Alzheimer	Menurunkan degenerasi pada hippocampus	<ul style="list-style-type: none"> <li>Meningkatkan SOD, GPx, dan katalase pada hippocampus</li> <li>Menurunkan MDA pada hippocampus</li> <li>Meningkat kadar dopamine dan asetilkolin serta menurunkan aktivitas asetilkolinesterase</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Menurunkan ekspresi gen GLUT2, dan protein tau pada hippocampus mitokondria</li> <li>Meningkatkan ekspresi gen enzim-enzim pada kompleks mitokondria (I-IV)</li> </ul>	(Mohamed et al., 2021)	
Tikus model Alzheimer	beta boswellic acid (BBA)	35 μg/kg bb	Meningkatkan kemampuan learning dan memori melalui anti-inflamasi	<ul style="list-style-type: none"> <li>Meningkatkan jarak tempuh dan waktu latensi <i>escape</i> pada uji MWM</li> <li>Meningkatkan persentase waktu pada kuadran target pada uji MWM</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Menurunkan jumlah neuron hippocampus</li> <li>Menurunkan jumlah hiperfosforilasi protein tau dan jumlah astrosit pada area CA1 dan CA3 hippocampus</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Menurunkan ekspresi protein tau pada dua residu Ser396 dan Ser404</li> <li>Meningkatkan ekspresi reelin 410KDa dan 180 KDa</li> </ul>	(Shasalaneh et al., 2021)	



Model	Komponen Bioaktif	Dosis dan Durasi	Efek Kesehatan	Hasil Analisis Perilaku	Hasil Analisis sel/jaringan	Hasil Analisis Biokimia	Hasil Analisis Molekular	Ref
Mencit model Alzheimer	Acetyl-L-keto-boswellic acid (AKBA)	5 mg/kg bb; 3 bulan	<ul style="list-style-type: none"> <li>Menjaga neuron dari stres oksidatif dan inflamasi pada Alzheimer</li> <li>Efek neuroprotektif melalui persinyalan Nrf2/HO-1 dan NF-kB</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Meningkatkan lama waktu pada kuadran target pada uji MWM</li> <li>Meningkatkan waktu latensi pada uji <i>Passive Avoidance</i></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Menurunkan jumlah plak yang beratur per area dan sebaran plak pada hippocampus</li> <li>Menurunkan astrogliosis dan mikroglia pada hippocampus</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Meningkatkan SOD dan glutathione peroksidase</li> <li>Menurunkan MDA, IL-6, IL-1<math>\beta</math>, dan TNF-<math>\alpha</math></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Mekanisme disfungsi sinaps melalui peningkatan ekspresi protein sinaps (SYT/ <math>\beta</math>-actin dan PSD95/ <math>\beta</math>-actin).</li> <li>Menurunkan produksi Ameloid Beta melalui inhibisi ekspresi BACE1 (sAPP<math>\beta</math>/<math>\beta</math>-actin dan BACE1/<math>\beta</math>-actin)</li> <li>Mekanisme neuroprotektif neuron pada hippocampus melalui peningkatan Nrf2/His H3, HO-1/ <math>\beta</math>-actin, p-IK<math>\beta</math>, dan p-p65/p65)</li> </ul>	(Weiet al., 2020)
Tikus model Alzheimer	Boswellic acid (BA)	250 mg/kg bb; 3 minggu	<ul style="list-style-type: none"> <li>Meningkatkan kandungan antioksidan dan kompleks mitokondria pada Alzheimer</li> </ul>	Menurunkan degenerasi pada hippocampus	<ul style="list-style-type: none"> <li>Meningkatkan SOD, GPx, dan katalase pada hippocampus</li> <li>Menurunkan MDA pada hippocampus</li> <li>Meningkatkan kadar dopamine dan asetilkolin serta menurunkan aktivitas asetilkolinesterase</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Menurunkan ekspresi gen GLUT2, dan protein tau pada hippocampus mitokondria</li> <li>Meningkatkan ekspresi gen enzim-enzim pada kompleks mitokondria (I-IV)</li> </ul>	(Mohamed et al., 2021)	
Tikus model Alzheimer	beta boswellic acid (BBA)	35 $\mu$ g/kg bb	<ul style="list-style-type: none"> <li>Meningkatkan kemampuan learning dan memori melalui anti-inflamasi</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Meningkatkan jarak tempuh dan waktu latensi <i>escape</i> pada uji MWM</li> <li>Meningkatkan persentase waktu pada kuadran target pada uji MWM</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Menurunkan jumlah neuron pada hippocampus</li> <li>Menurunkan jumlah hipofosforilasi protein tau dan jumlah astrosit pada area CA1 dan CA3 hippocampus</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Menurunkan ekspresi protein tau pada dua residu Ser396 dan Ser404</li> <li>Meningkatkan ekspresi reelin 410KDa dan 180 KDa</li> </ul>	(Shasaltaneh et al., 2021)	

Model	Komponen Bioaktif	Dosis dan Durasi	Efek Kesehatan	Hasil Analisis Perilaku	Hasil Analisis sel/jaringan	Hasil Analisis Biokimia	Hasil Analisis Molekular	Ref
Sel line Neuron dopaminergik manusia (SK-N-SH)	<i>Boswellia</i> resin	10µg/ml	Melindungi sel dopaminergik manusia ini terhadap MPP+	-	Menurunkan apoptosis sel dan meningkatkan viabilitas sel	-	-	(Kazmi et al., 2011)
Sel primer jaringan hippocampus	βBA	10,20,30 nM	Efek stabilisasi mikrotubulus	-	Meningkatkan pertumbuhan neurit, percabangan, dan dinamika polimerisasi tubulin	-	Meningkatkan laju polimerisasi protein mikrotubulus	(Karima et al., 2010)
Pasien Alzheimer disease (Manusia)	Formulasi <i>Boswellia sacra</i> Flueck	1500 mg/hari; 3 bulan	Meningkatkan kognitif dan menurunkan gejala perilaku	Efek positif pada orientasi, registrasi, memori kerja, keterlambatan mengingat, dan bahasa	-	-	-	(Panahishkoush et al., 2022)

## Mekanisme Molekuler Asam Boswellic pada Performa Hippocampus di Otak

Asam boswellic telah lama digunakan sebagai agen anti-inflamasi dan neuroprotektif otak, dan studi mengenai mekanisme pada penderita Alzheimer telah berhasil dirangkum). Mekanisme molekuler penting yang telah diselidiki sebagai target biologis asam boswellic adalah 5-Lipoxygenase (5-LOX), peningkatan Nuclear factor erythroid 2-related factor 2 (Nrf2), maupun dengan menekan aktifitas acetylcholinesterase (AChE). Selain itu, asam boswellic diketahui mengatur Ca (2+/-) dan protein kinase teraktivasi mitogen (MAPK) yang juga terlibat dalam jalur peradangan dan perkembangan tumor (Sailer et al., 1996; Safayhi et al., 1997; Poeckel & Werz, 2006). Berikut dijelaskan mengenai beberapa jalur molekul target asam boswellic untuk penanganan penyakit neurodegeneratif yang memiliki potensi dalam mempengaruhi performa hippocampus.

### Jalur 5-Lipoxygenase (5-LOX)

Proses inflamasi diawali dengan aktivasi *arachidonic acid cascade* yang dibantu oleh enzim phospholipase A2 (PLA2) memproduksi mediator inflamasi seperti IFN- $\gamma$  (interferon- $\gamma$ ), TNF $\alpha$  (tumor necrosis factor  $\alpha$ ), IL-1, dan IL-6. Enzim cyclooxygenase (COX-2) dan 5-Lipoxygenase (5-LOX) bertanggung jawab untuk memproduksi prostaglandin (PGs) dan leukotrien (LTs), yang keduanya akan menghasilkan gejala spesifik peradangan (Ammon, 2016). Enzim 5-LOX membantu dalam katalisis arachidonic acid menjadi LTA4, yang selanjutnya diubah menjadi Leukotriene B4 atau C4 (LTB4, LTC4) (Werz, 2002). Ketika disimpan di otak, leukotrien ini memainkan peran penting dalam mengubah patologi jaringan otak (Di Gennaro et al., 2004).

Pada penderita Alzheimer, diketahui mengalami peningkatan proinflammatory enzim 5-LOX pada hippocampus dibandingkan dengan otak pada orang normal, dan distribusi enzim ini bergantung pada susunan sekuen asam amino target antibodi 5-LOX (Ikonovic et al., 2008). Keberadaan 5-LOX sangat berasosiasi dengan struktur neurofibrillar dan Ab-containing plaques yang kemungkinan meningkat karena adanya aktifitas stress oksidatif (Pratico & Delanty, 2000). Penggunaan asam boswellic berpotensi dapat digunakan untuk terapi penyakit Alzheimer dengan menghambat aktivitas 5-LOX pada hippocampus saat terjadinya proses inflamasi. Studi mengenai struktur acetyl-11-keto-beta-boswellic acid

(AKBA), memperlihatkan bahwa struktur cincin pentacyclic triterpene merupakan bagian yang krusial untuk proses pengikatan pada selektif efektor (Sailer et al., 1996). Studi ini juga memperlihatkan bahwa grup fungsional seperti 11-keto yang ditambahkan pada grup hidrofilik pada C4 cincin A merupakan struktur yang penting untuk menghambat aktifitas enzim 5-LOX. Struktur triterpen penta dan tetrasiklik dari spesies *Boswellia* juga telah terbukti dapat menghambat sintesis prostaglandin dengan menghambat aksi inflamasi enzim COX (Verhoff et al., 2014). Selain itu, studi menggunakan docking molecular untuk mengetahui pengikatan obat pada reseptor, dan berhasil memperlihatkan bahwa senyawa asam boswellic memiliki aktifitas pengikatan dengan enzim COX1 dan COX2 (Seimoneit et al., 2008). Pada studi tersebut juga diketahui bahwa aktifitas pengikatan asam boswellic lebih tinggi pada COX1 daripada COX2.

### Jalur Nuclear factor erythroid 2-related factor 2 (Nrf2)

Acetyl-11-keto- $\beta$ -boswellic acid (AKBA) merupakan senyawa asam boswellic yang diketahui dapat meningkatkan proses belajar dan memori, menurunkan cerebral amyloid- $\beta$  (A $\beta$ ) dan pembentukan plak, penurunan stress oksidatif dan inflamasi, dan reduksi sel glia pada tikus APPswe/PS1dE9 (Wei et al., 2020). Mekanisme yang dapat dijelaskan dari studi tersebut adalah AKBA memodulasi rekasi antioksidan dan anti-inflamasi dengan meningkatkan ekspresi nuclear erythroid 2-related factor 2 (Nrf2) dan heme oxygenase-1 (HO-1), serta menurunkan fosforilasi dari nuclear factor-kappa B alpha (I $\kappa$ B $\alpha$ ) dan p65. Nrf2 sendiri diketahui dapat meregulasi reaksi redok homeostatis dengan mengaktivasi molekul antioksidan dan anti inflamasi (Sandberg et al., 2014; Sajja et al., 2015), seperti like heme oxygenase-1 (HO-1), glutathione S-transferase (GST), superoxide dismutase (SOD), dan menghambat pembentukan IL-6 pada awal proses inflamasi (Silva-Palacios et al., 2018). Berdasarkan studi Wei et al. (2020), AKBA diketahui dapat meningkatkan molekul antioksidan berupa SOD dan GSH pada hippocampus dan kortek cerebral, sehingga dapat meningkatkan proses memori dan belajar pada tikus pada tikus APPswe/PS1dE9 (Wei et al., 2020). Studi tersebut juga menunjukkan adanya penurunan ekspresi TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6 dan MDA pada otak. Selain itu AKBA berpotensi untuk mencegah demyelinasi pada tikus yang terpapar Methylmercury (MeHg) dan meningkatkan performa perilaku, neurochemical, dan karakter patologi otak dengan meningkatkan ekspresi

Nrf2/HO-1 pada jaringan otak (Minj et al., 2021).

#### **Jalur kolinergik yang bersifat anti-inflamatori**

Jalur kolinergik yang bersifat anti-inflamatori merupakan mekanisme yang menghambat dihasilkan TNF dan pro-inflamatori sitokin dengan perantara saraf vagus dan reseptor  $\alpha 7$  dan mengontrol inflamasi. Neuron setelah teraktivasi membutuhkan kolin untuk Kembali pada fase istirahat, sehingga kolin diproduksi dengan menghidrolisis ACh pada reaksi acetylcholinesterase (AChE) (Williams et al., 2011). Pada penderita Alzheimer, aktifitas AChE diketahui meningkat dikarenakan adanya penurunan ACh dan menyebabkan terhambatnya komunikasi antar sel saraf (Syad & Devi, 2014). Studi yang menggunakan asam Boswelik pada mencit model Alzheimer, menunjukkan adanya penurunan aktifitas AChE, sehingga penurunan ACh dapat diatasi (Sandberg et al., 2014). Hasil penelitian memperlihatkan adanya peningkatan aktifitas AChE dan menurunnya satu setengah kali acetylcholine neurotransmitters pada hipokampus hewan coba dengan Alzheimer dibandingkan dengan hewan kontrol. Konsentrasi acetylcholine pada hewan coba yang di treatment dengan asam boswelik menunjukkan peningkatan sebesar satu setengah kali dibandingkan dengan hewan coba dengan Alzheimer. Dari studi tersebut dapat diketahui bahwa asam boswelik secara signifikan dapat menghambat aktifitas dari AChE. Peningkatan dosis asam boswellic pada rodentia dengan Alzheimer dapat meningkatkan Kesehatan sel saraf di hipokampus dan bagian korteks (Ebrahimpour et al., 2017).

#### **4. Kesimpulan**

Kandungan asam boswellic pada *Boswellia* memiliki efek neuroprotektif dan antiinflamasi sehingga berpotensi menjadi agen dalam pengobatan neurodegeneratif. Penelitian pemberian *Boswellia* terhadap peforma hippocampus secara in vivo dan in vitro, serta manusia memberikan efek positif. Asam boswellic bekerja menghambat apoptosis sel di hippocampus, meningkatkan viabilitas sel saraf, dan meningkatkan kemampuan learning dan memori serta kognitif melalui anti-inflamasi. Umumnya, mekanisme molekuler yang dipengaruhi oleh asam boswellic adalah 5-Lipoxygenase (5-LOX), peningkatan Nuclear factor erythroid 2-related factor 2 (Nrf2), penekanan aktifitas acetylcholinesterase (AChE), dan pengaturan Ca (2+/-) dan protein kinase

teraktivasi mitogen (MAPK). Selain itu, terdapat peningkatan fungsi aksonal sel saraf pada sel hippocampus setelah pemberian *Boswellia* secara invitro. Peningkatan fungsi kognitif dan penurunan gejala pada pasien Alzheimer ditunjukkan setelah pemberian boswellic selama 3 bulan. Akan tetapi, penelitian pengaruh *Boswellia* terhadap hippocampus secara klinis terhadap manusia masih sangat terbatas dan perlu dilakukan penelitian lebih lanjut. Jenis asam boswellic yang memiliki efektivitas permeable terhadap *Blood Brain Barrier* (BBB) adalah  $\beta$ -boswellic dibandingkan jenis asam boswellic lainnya. Pemberian asam boswellic pada dosis tertentu tidak memiliki efek samping dan efek toksisitas. Akan tetapi, dosis dan jenis asam boswellic yang tepat dan berpengaruh secara ekstensif pada hippocampus masih perlu diteliti sehingga dapat menjadi pengobatan dalam gangguan terhadap hippocampus.

#### **Referensi**

- Abrous, D.N., Koehl, M., Moal, M.L. (2005). Adult neurogenesis: from precursors to network and physiology. *Phys Re.*, 85,523-569.
- Abrous, D.N., Wojtowicz, J. M. (2015). Interaction between neurogenesis and hippocampal memory system: new vistas. *Cold Spring Harbor perspectives in biology*. 7(6), a018952.
- Alawiyah, K., Juliandi, B., Boediono, A., & Sasai, N. (2020). Oral administration of incense resin (Styrax benzoin) extract enhances spatial learning, memory, and dendrite complexity of mice. *Brazilian Archives of Biology and Technology*, 63.
- Alfarisi, H., Wresdiyati, T., Sadiyah, S., Juliandi, B. (2022). Nanoextract of *Acalypha hispida* leaves increases antioxidant defense and suppresses microstructure damage in liver and kidney of diabetic rats. *J. Appl. Pharm. Sci*, 12(10), 99–108.
- Ammon, H. P. (2016). Boswellic acids and their role in chronic inflammatory diseases. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 928,291-327.
- Ayub, M., Hanif, M., Sarfraz, R. et al. (2018). Biological activity of *Boswellia serrata* Roxb. oleo gum resin essential oil: effects of extraction by supercritical carbon dioxide and traditional methods. *Int J Food Prop*, 21,808–820
- Bano, D., Ankarcrona, M. (2018). Beyond the critical point: An overview of excitotoxicity, calcium overload and the downstream consequences. *Neurosci. Lett*, 663 (2017), 79–85.

- Bobińska, K., Szemraj, J., Gałecki, P., Talarowska, M. (2016). The role of MMP genes in recurrent depressive disorders and cognitive functions. *Acta Neuropsychiatr*, 28(4), 221–231.
- Devi, P.S., Adilaxmamma, K., Rao, G., Srilatha, C., Raj, M. (2012). Safety evaluation of alcoholic extract of *Boswellia ovalifoliolata* stem bark in rats. *Toxicology International*, 19(2), 115.
- Di Gennaro, A., Carnini, C., Buccellati, C., Ballerio, R., Zarini, S., Fumagalli, F., Viappiani, S., Librizzi, L., Hernandez, A., Murphy, R.C., Constantin, G., De Curtis, M., Folco, G., and Sala, A. (2004). Cysteinyl-leukotriene receptor activation in brain inflammatory reactions and cerebral edema formation: a role for transcellular biosynthesis of cysteinyl leukotrienes. *The FASEB Journal*, 18 (7), 842–844.
- Ebrahimpour, S., Fazeli, M., Mehri, S., Taherianfard, M., dan Hosseinzadeh, H. (2017). Boswellic acid improves cognitive function in a rat model through its antioxidant activity: neuroprotective effect of boswellic acid. *Journal of Pharmacopuncture*, 20 (1), 10–1.
- Ebrahimpour, S., Fazeli, M., Mehri, S., Taherianfard, M., Hosseinzadeh, H. (2017). Boswellic acid improves cognitive function in a rat model through its antioxidant activity: Neuroprotective effect of boswellic acid. *J. Pharmacopuncture*, 20(1), 10–17.
- El-Keiy, M., Youssef, M.A., Bakry, A., Mohamed, T. (2019). Effect of boswellic acid in Alzheimer's disease in experimental rat. *J. Biosci. Appl. Res.* 5(3), 278-284. ,
- Ferreira-Vieira, H., Guimaraes, I., Silva, F., Ribeiro, F. (2016). Alzheimer's Disease: Targeting the Cholinergic System. *Curr. Neuropharmacol*, 14, 101–115.
- Fordyce, D.E., Wehner, J.M. (1993). Physical activity enhances spatial learning performance with an associated alteration in hippocampal protein kinase C activity in C57BL/6 and DBA/2 mice. *Brain Res.* 619, 111-119.
- Forouzanfar, F., Hosseinzadeh, H., Ebrahimzadeh, A., Bideskan, Sadeghnia, H.R. (2016). Aqueous and Ethanolic Extracts of *Boswellia serrata* Protect Against Focal Cerebral Ischemia and Reperfusion Injury in Rats. *Phyther. Res.* 30(12), 1954–1967.
- Förster, E., Bock, H., Herz, J., Chai, X., Frotscher, M., Zhao, S. (2010). Emerging Topics in Reelin Function. *Eur. J. Neurosci.* 31(9), 1511-1518.
- Gerbeth, K., Hüsich, J., Fricker, G., Werz, O., Schubert-Zsilavec, M., & Abdel-Tawab, M. (2013). In vitro metabolism, permeation, and brain availability of six major boswellic acids from *Boswellia serrata* gum resins. *Fitoterapia*, 84, 99–106.
- Guedes, J., Cardoso, A. L. C., Pedrosa De Lima, M. C. (2013). Involvement of MicroRNA in microglia-mediated immune response. *Clin. Dev. Immuno*, 2013.
- Gunasekaran, V., Avarachan, J., Augustine, A., Khayum, A. (2021). 3-O-Acetyl-11-keto- $\beta$ -boswellic acid ameliorates acquired, consolidated and cognitive memory deficits through the regulation of hippocampal PPAR  $\gamma$ , MMP9 and MMP2 genes in dementia model. *Heliyon*, 7(12), p. e08523.
- Gupta, I., Gupta, V., Parihar, A., Gupta, S., Lüdtkke, R., Safayhi, H., & Ammon, H. P. (1998). Effects of *Boswellia serrata* gum resin in patients with bronchial asthma: results of a double-blind, placebo-controlled, 6-week clinical study. *European journal of medical research*, 3(11), 511-514
- Hajjar T., et al. (2012). Omega 3 polyunsaturated fatty acid improves spatial learning and hippocampal Peroxisome Proliferator Activated Receptors (PPAR $\alpha$  and PPAR $\gamma$ ) gene expression in rats. *BMC Neurosci*, 13(1)
- Ikonovic, M. D., Abrahamson, E. E., Uz, T., Manev, H., & DeKosky, S. T. (2008). Increased 5-lipoxygenase immunoreactivity in the hippocampus of patients with Alzheimer's disease. *Journal of Histochemistry & Cytochemistry*, 56(12), 1065-1073.
- Islam, F., et al. (2013). *Centella asiatica* attenuates the neurobehavioral, neurochemical and histological changes in transient focal middle cerebral artery occlusion rats. *Neurol. Sci*, 34(6), 925–933.
- Juliandi, B., Tanemura, K., Igarashi, I., Tominaga, T., Furukawa, Y., Otsuka, M., Moriyama, N., Ikegami, D., Abematsu, M., Sanosaka, T. et al. (2015). Reduced adult hippocampal neurogenesis and cognitive impairments following prenatal treatment of the antiepileptic drug valproic acid. *Stem Cell Reports*. 5(6), 996–1009.
- Karima, O., Riazi, G., Yousefi, R., & Movahedi, A. A. M. (2010). The enhancement effect of beta-boswellic acid on hippocampal neurites outgrowth and branching (an in vitro study). *Neurological*



- Sciences*, 31, 315-320.
- Kasali, A.A., Adio, A.M., Oyedeji, A.O., Eshilokun, A.O., Adefenwa, M. (2002). Volatile constituents of *Boswellia serrata* Roxb. (Burseraceae) bark. *Flavour Fragr J*, 17, 462-4.
- Kazmi, S., Kafami, L., Ebrahimi, A., Jameie, B., & Joghataiee, M. T. (2011). The effects of *Boswellia* resin extract on dopaminergic cell line, SK-N-SH, against MPP<sup>+</sup>-induced neurotoxicity. *Basic and Clinical Neuroscience*, 3(1), 16-21.
- Lewerenz, J., Maher, P. (2015). Chronic glutamate toxicity in neurodegenerative diseases-What is the evidence?. *Front. Neurosci*, 9, 1–20.
- Li, B., Xi, X., Roane, D. S., Ryan, D. H., Martin, R. J. (2003). Distribution of glucokinase, glucose transporter GLUT2, sulfonyleurea receptor-1, glucagon-like peptide-1 receptor and neuropeptide Y messenger RNAs in rat brain by quantitative real time RT-PCR. *Mol. Brain Res*, 113(1-2),139-142.
- Lisman, J. E., and Grace, A. A. (2005). The hippocampal-VTA loop: controlling the entry of information into long-term memory. *Neuron*, 46, 703–713. doi: 10.1016/j.neuron.2005.05.002
- Lu, C. W., Lin, T. Y., Wang, S. J. (2020). 11-Keto- $\beta$ -Boswellic Acid Attenuates Glutamate Release and Kainic Acid-Induced Excitotoxicity in the Rat Hippocampus. *Planta Med*, 86(06), 434–441.
- Lugert, S., et al. (2010). Quiescent and active hippocampal neural stem cell with distinct morphologies respond selectively to physiological and pathological stimuli and aging. *Cell Stem Cell*, 6, 445-456.
- Mahmoudi, A. et al. (2011). Evaluation of systemic administration of *Boswellia papyrifera* extracts on spatial memory retention in male rats. *J. Nat. Med*, 65(3–4), 519–525.
- Marefati, N., et al. (2020). The effects of acetyl-11-keto- $\beta$ -boswellic acid on brain cytokines and memory impairment induced by lipopolysaccharide in rats. *Cytokine*, 131: 155107.
- Minj, E., Upadhyay, S., dan Mehan, S. (2021). Nrf2/HO-1 Signaling Activator Acetyl-11-keto-beta Boswellic Acid (AKBA)-Mediated Neuroprotection in Methyl Mercury-Induced Experimental Model of ALS. *Neurochemical Research*, 46, 2867–2884.
- Miranda, Morici, J.F., Zanoni, M.B. Bekinschtein, P. (2019). Brain-Derived Neurotrophic Factor: A Key Molecule for Memory in the Healthy and the Pathological Brain. *Front. Cell. Neurosci*, 13, 1–25.
- Mohamed, T. M., Youssef, M. A. M., Bakry, A. A., El-Keiy, M.M. (2021). Alzheimer's disease improved through the activity of mitochondrial chain complexes and their gene expression in rats by boswellic acid. *Metab. Brain Dis*, 36(2), 255-265.
- Panahishokouh, M., Noroozian, M., Mohammadian, F., Khanavi, M., Mirimoghaddam, M., Savar, S. M., ... & Mohebbi, N. (2022). Evaluation of the effectiveness of an herbal formulation of *Boswellia sacra* Flueck. In improving cognitive and behavioral symptoms in patients with cognitive impairment and alzheimer's disease. *Journal of Research in Pharmacy Practice*, 11(3), 91.
- Poeckel, D., dan Werz, O. (2006). Boswellic acids: biological actions and molecular targets. *Current Medicinal Chemistry*, 13 (28), 3359–3369.
- Pratico D, Delanty N (2000) Oxidative injury in diseases of the central nervous system: focus on Alzheimer's disease. *Am J Med* 109: 577–585.
- Rashan, L., Efferth, T., Bishir, M., Hediya, T. A., Essa, M. M., & Babu, S. (2023). Acute, genetic, and target organ toxicity profiling of Frankincense essential oil from *Boswellia sacra* in zebrafish (*Danio rerio*). *Archives of Clinical Toxicology*, 5(1), 12-21.
- Rashan, L., Hakkim, F.L., Idrees, M. et al. (2019). *Boswellia* gum resin and essential oils: potential health benefits—an evidence based review. *Int J Nutr Pharmacol Neurol Dis*, 9:53–71
- Rijkers, T., Ogbazghi, W., Wessel, M., Bongers, F. (2006). The effect of tapping for frankincense on sexual reproduction in *Boswellia papyrifera*. *J Appl Ecol*, 43, 1188-95.
- Roy, N.K., Parama, D., Banik, K., Bordoloi, D., Devi, A.K. et al. (2019). An update on pharmacological potential of boswellic acids against chronic diseases. *Int J Mol Sci*, 20(17),4101.
- Safayhi, H., Rall, B., Sailer, E. R., dan Ammon, H.P. (1997). Inhibition by boswellic acids of human leukocyte elastase. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 281(1),460-463
- Safayhi, H., Sailer, E.R. Anti-inflammatory actions of pentacyclic triterpenes. (1997). *Planta Med*, 63,487-493.
- Sailer, E.R., Subramanian, L.R., Rall, B., Hoernlein, R. F., Ammon, H.P.T., dan Safayhi, H. (1996). Acetyl-11-keto- $\beta$ -boswellic acid (AKBA): structure requirements for binding and 5-lipoxygenase inhibitory activity. *British Journal of*

- Pharmacology*, 117 (4), 615–618.
- Sajja, R.K., Green, K.N., dan Cucullo, L. (2015). Altered nrf2 signaling mediates hypoglycemia-induced blood–brain barrier endothelial dysfunction in vitro. *PLoS One*, 10(3), 0122358.
- Sandberg, M., Patil, J., D’Angelo, B., Weber, S.G., Mallard, C. (2014). NRF2-regulation in brain health and disease: implication of cerebral inflammation. *Neuropharmacology*, 79, 298–306.
- Sayed, A.S., Gomaa, I.E.O., Bader, M., El Sayed, N. S. E. D. (2017). Role of 3-Acetyl-11-Keto-Beta-Boswellic Acid in Counteracting LPS-Induced Neuroinflammation via Modulation of miRNA-155. *Mol. Neurobiol.* 55(7), 5798–5808.
- Schliebs, R., Arendt, T. (2006). The significance of the cholinergic system in the brain during aging and in Alzheimer’s disease. *J. Neural Trans*, 113(11),1625-1644.
- Sharifabad, M.H., Esfandiari, E. (2007). A morphometric study on CA3 hippocampal field in young rats following maternal administration of *Boswellia Serrata* resin during gestation. *Iran J Basic Med Sci*, 10,176 82.
- Sharifabad, M.H., Esfandiari, E., Alaei, H. (2004). Effects of frankincense aqueous extract during gestational period on increasing power of learning and memory in adult offsprings. *J Isfahan Med Sch*, 21,16 20.
- Shasaltaneh, M. D., Naghdi, N., Ramezani, S., Alizadeh, L., Riazi, G. H. (2021). Protection of Beta Boswellic Acid against Streptozotocin-induced Alzheimer’s Model by Reduction of Tau Phosphorylation Level and Enhancement of Reelin Expression. *Planta Med*, 88(05),367–379.
- Siemoneit, U., Hofmann, B., Kather, N., Lamkemeyer, T., Madlung, J., Franke, L., Schneider, G., Jauch, J., Poeckel, D., dan Werz, O. (2008). Identification and functional analysis of cyclooxygenase-1 as a molecular target of boswellic acids. *Biochemical Pharmacology*, 75 (2), 503–513.
- Silva-Palacios, A. Ostolga-Chavarría, M., Zazueta, C., dan K’önigsberg, M. (2018). Nrf2: molecular and epigenetic regulation during aging. *Ageing Research Reviews*, 47, 31–40.
- Singh, P., Chacko, K.M., Aggarwal, M.L., Bhat, B., Khandal, R.K., Sultana, S., Kuruvilla, B.T. et al. (2012). A-90 day gavage safety assessment of *Boswellia serrata* in rats. *Toxicology International* 19(3),273.
- Syad, A.N., dan Devi, K.P. (2014). Botanic: a potential source of new therapies for Alzheimer’s disease?. *Botanics: Targets and Therapy*, 4, 11–26.
- Syrovets, T., Büchele, B., Gedig, E., Slupsky, J.R., Simmet, T. (2000). Acetyl-boswellic acids are novel catalytic inhibitors of human topoisomerases I and IIa. *Mol Pharmacol*, 58, 71-81.
- Verhoff, M., Seitz, S., Paul, M., Noha, S.M., Jauch, J., Schuster, D., dan Werz, O. (2014). Tetra-and pentacyclic triterpene acids from the ancient anti-inflammatory remedy frankincense as inhibitors of microsomal prostaglandin E2 synthase-1. *Journal of Natural Products*, 77 (6), 1445–1451.
- Wei, C., et al. (2020). Acetyl-11-keto-β-boswellic acid ameliorates cognitive deficits and reduces amyloid-β levels in APP<sup>swe</sup>/PS1<sup>dE9</sup> mice through antioxidant and anti-inflammatory pathways. *Free Radic. Biol. Med*, 150, 96–108.
- Werz, O. (2002). 5-lipoxygenase: cellular biology and molecular pharmacology, *Current Drug Targets - Inflammation & Allergy*, 1 (1), 23–44.
- Williams, P., Sorribas, A., & Howes M.-J.R. (2011). Natural products as a source of Alzheimer’s drug leads. *Natural Product Reports*, 28 (1), 48–77.
- Xia, D., Lou, W., Fung, K. M., Wolley, C. L., Suhail, M. M., & Lin, H. K. (2017). Cancer chemopreventive effects of *Boswellia sacra* gum resin hydrodistillates on invasive urothelial cell carcinoma: report of a case. *Integrative cancer therapies*, 16(4), 605-611.