

EFEK HEPATOTOKSIK PEMBERIAN SUBAKUT TRITERPEN TOTAL DARI *Centella asiatica* Linn. PADA TIKUS PUTIH JANTAN DEWASA GALUR WISTAR

Erjon¹, Kamaluddin², Theodorus²

¹STIFI Bhakti Pertiwi Palembang

²Fakultas Kedokteran UNSRI

Corresponding author email : erjonplg@gmail.com

Abstrak

Senyawa aktif utama dari *Centella asiatica* Linn. adalah triterpen total. *Centella asiatica* dilaporkan dapat menyebabkan nekrosis sel hati. Telah diteliti efek hepatotoksik pemberian subakut triterpen total dari *Centella asiatica* pada tikus putih jantan dewasa galur Wistar. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengevaluasi pemberian dosis tunggal triterpen total dari *Centella asiatica* terhadap gambaran histopatologi dan fungsi hati tikus. Dari hasil penelitian menunjukkan adanya peningkatan aktivitas SGOT dan SGPT yang berbeda bermakna (ANOVA one way, $p < 0,05$) pada setiap kelompok perlakuan. Peningkatan dosis pemberian triterpen total menunjukkan korelasi positif yang bermakna (Pearson Correlation, $p < 0,05$) dengan peningkatan aktivitas SGOT dan SGPT. Peningkatan aktivitas SGOT dan SGPT tidak melebihi pada batas rentang normal. Dari gambaran histopatologi, pada kelompok kontrol dan perlakuan tidak ditemukan kerusakan histopatologi sel hati.

Dari hasil penelitian disimpulkan bahwa pemberian subakut triterpen total pada dosis 21, 42, 84 mg/kgBB/hari selama 6 minggu dapat meningkatkan aktivitas SGOT dan SGPT dan belum ditemukan kelainan histopatologi sel hati.

Kata kunci : histopatologi, nekrosis, SGOT, SGPT

Hepatotoxic effect of subacute administration of the total triterpenic of Centella asiatica Linn. in the adult male white Wistar rats.

Abstract

The main active compound of the Centella asiatica Linn. is total triterpenic. Centella asiatica was reported to be causing for liver cell necrosis. Hepatotoxic effect of the total triterpenic of Centella asiatica given for 6 weeks in the adult white Wistar rats was evaluated. This research aimed to evaluate the effect of single dose administration of total triterpenic of Centella asiatica to liver histopathologic image and function in rats.

The result showed that there was a significant increase (ANOVA one way, $p < 0,05$) of SGOT and SGPT activity in each treatment of the groups. The increase activity of SGOT and SGPT was significantly dosing dependent to the total triterpenic (Pearson Correlation, $p < 0,05$). The increase of SGOT and SGPT activities did not exceed the normal range. From the histopathologic examination, in both control and treatment groups there had no found damaged in the liver cell. It could be concluded that the subacute administration of total triterpenic from Centella asiatica at dose 21, 42 and 84

mg/kgBW/day during six weeks could activate the SGOT and SGPT activity without damaging liver cell as well at that moment.

Keywords : *histopathologic, necrosis, SGOT, SGPT*

Pendahuluan

Indonesia merupakan negara kepulauan yang memiliki keanekaragaman hayati. Lebih dari 25% spesies tumbuhan berbunga yang ada di dunia tumbuh di Indonesia. Lebih dari 40 % dari spesies tersebut adalah tumbuhan asli Indonesia (Kusmana and Hikmat 2015). Sebagian dari tumbuhan tersebut digunakan sebagai bahan obat. Salah satu tumbuhan berkhasiat obat adalah *Centella asiatica* yang dikenal dengan nama pegagan (Prakash et al., 2017).

Telah dilaporkan banyak senyawa aktif dalam tumbuhan pegagan antara lain senyawa asiatikosida, isotankunisida, tankunisida, madekassosida, brahmosida, brahminosida, asam brahmat, asam madasiat, mesoinositol, centelloza, karotenoid, garam-garam mineral seperti kalium, natrium, magnesium, kalsium, besi dan tannin (Saxena and Pal 2016; Hashim et al., 2011). Senyawa glikosida triterpenoid asiatikosida mempunyai efek farmakologis seperti antiinflamasi (Park et al., 2017; Jing et al., 2018)), antioksidan dan antidiabetik (Dewi and Maryani, 2015), antihipertensi (Harwoko et al., 2014, antihiperqlikiemia (Kabir et al., 2014) dan neuroprotektif (Orhan, 2012; Gray et al., 2018), antikeloid (Bian et al., 2013), antiepilepsi (Visweswari et al., 2010), antitumor (Yingchun et al., 2019), meningkatkan fungsi memori (Binti Mohd Yusuf Yeo et al., 2018) dan

proteksi membrane peritoneal dan mencegah fibrosis peritoneal (Zhao et al., 2020).

Pada penelitian sebelumnya telah dilaporkan efek toksik penggunaan pegagan terhadap hati seperti Jorge and Jorge (2005) melaporkan bahwa tiga orang wanita didiagnosa mengalami granulotoma hepatitis setelah menggunakan *Centella asiatica*.

Triterpen dari tumbuhan lainnya juga telah dilaporkan mempunyai efek toksik diantaranya triterpen glikosida dari tanaman holothurian (*Psolus fabricii*) dapat menghambat enzim Na^+/K^+ ATPase otak tikus (Gorshkova et al., 1989). Jorge and Jorge (2005), juga melaporkan mekanisme toksik triterpen saponisida pentasiklik yaitu dapat mengubah permeabilitas membran sel dengan cara berinteraksi dengan lapisan lemak, dengan kekuatan anti ATPasanya dapat menghambat transpor natrium. Peningkatan kadar natrium di dalam sel dalam keadaan depolarisasi dapat menghambat *reuptake* glutamat dan menginduksi kematian sel (Rang et al., 2011).

Penelitian ini bertujuan untuk melihat efek hepatotoksik pemberian subakut triterpen total terhadap peningkatan aktivitas SGOT dan SGPT serta gambaran histopatologi sel hati. Kesimpulan dari penelitian ini memberikan informasi keamanan

penggunaan *Centella asiatica* pada manusia.

Metode

Alat. Alat yang digunakan berupa pisau, erlenmeyer, gelas ukur, beker glass, lumpang dan stamfer, timbangan analitik, timbangan hewan, kandang hewan, kandang metabolik, plate form, alat injeksi, dan peralatan bedah, kapas, tisu, mikrotom putar, pinset, cetakan kertas, baki objek, wadah pewarnaan, kaca objek, cover glass, mikroskop dan kamera mikroskop.

Bahan. Bahan yang digunakan adalah triterpen total dari *Centella asiatica*, larutan NaCl fisiologis, aqua destilata, NaCMC 0,5 %, larutan fiksatif bouin, zat warna hematoksin-eosin, alkohol, parafin, dan xylol.

Hewan percobaan. Hewan percobaan yang digunakan adalah tikus putih jantan yang berumur 2-3 bulan dengan berat badan 180-200 gram.

Penyiapan Hewan Percobaan. Tikus diaklimatisasi dalam ruangan penelitian selama satu minggu dan dipuaskan selama 18 jam (minum tetap diberikan) sebelum diberikan perlakuan. Tikus yang digunakan adalah tikus yang sehat yakni berat badan selama aklimatisasi tidak mengalami perubahan lebih dari 10% dan secara visual menunjukkan perilaku yang normal.

Dosis Pemberian. Dosis triterpen total dari pegagan yang digunakan adalah 20, 40, dan 80 mg /kgbb.

Pembuatan Sediaan Uji. Triterpen total dari pegagan dilarutkan dalam air yang telah ditambahkan surfaktan tween 20 sebanyak 2% dari volume sediaan pada pH 7.

Pengelompokan Perlakuan pada Tikus dan Lama Pemberian. Sebelum diberikan perlakuan, tikus dipuaskan selama 18 jam, dan dikelompokkan secara acak menjadi 4 kelompok (1 kelompok kontrol dan 3 kelompok perlakuan). Triterpen total dengan dosis 20, 40 dan 80 mg/kgBB diberikan peroral pada kelompok perlakuan sekali sehari selama 6 minggu dan kelompok kontrol diberi dengan air suling.

Pemeriksaan SGPT dan SGOT. Darah tikus yang diambil melalui pembuluh darah vena lateralis disentrifuge pada kecepatan 3000 rpm sampai serum terpisah. Kadar SGOT dan SGPT ditentukan dengan FotometerBioSystem Pointe-360, dinyatakan dalam U/l (P Sharma, 2014).

Pegamatan Sediaan Histopatologis. Pengamatan dilakukan pada pembesaran 100 sampai 1000 kali terhadap perubahan yang terjadi pada sel hati meliputi nekrosis dan pelemakan sel hati (Maulina, 2018).

Parameter Pengukuran. Parameter yang diteliti meliputi jumlah sel yang mengalami nekrosis, jumlah perlemakan sel hati, kadar enzim SGOT dan SGPT.

Analisis Data. Analisis data yang berupa jumlah perlemakan, nekrosis sel hati, kadar SGOT dan SGPT dalam darah secara statistik dengan ANOVA *one way* dan *Pearson Correlation* dengan tingkat kemaknaan 95%.

HASIL dan PEMBAHASAN

Hasil

Hasil penelitian meliputi kenaikan kadar SGOT dan SGPT dan kelainan histopatologi hati yang meliputi nekrosis dan perlemakan sel hati. Nilai SGOT dan SGPT dapat dilihat pada Tabel 1, sedangkan kelainan histopatologi hati dapat dilihat pada Tabel 2 dan Gambar 1.

Tabel 1. Nilai kadar SGOT dan SGPT darah tikus putih jantan dewasa galur Wistar setelah 6 minggu pemberian air suling, triterpen total dari *Centella asiatica* dengan 21, 42 dan 84 mg/kgBB/hari.

Dosis Triterpen total (mg/kgBB/hari)	SGOT (U/L)	SGPT (U/L)
0	79,83 ± 6,676 ^a	72,17 ± 3,545 ^a
21	90,17±7,859 ^{ab}	86,83±7,859 ^{ab}
42	146,17± 5,076 ^{ab}	143,83 ± 6,463 ^{ab}
84	178,33 ± 13,292 ^{ab}	170,17 ± 7,679 ^{ab}

Sumber : Hasil pemeriksaan di Laboratorium Kesehatan Daerah Sumatera Selatan

Keterangan :

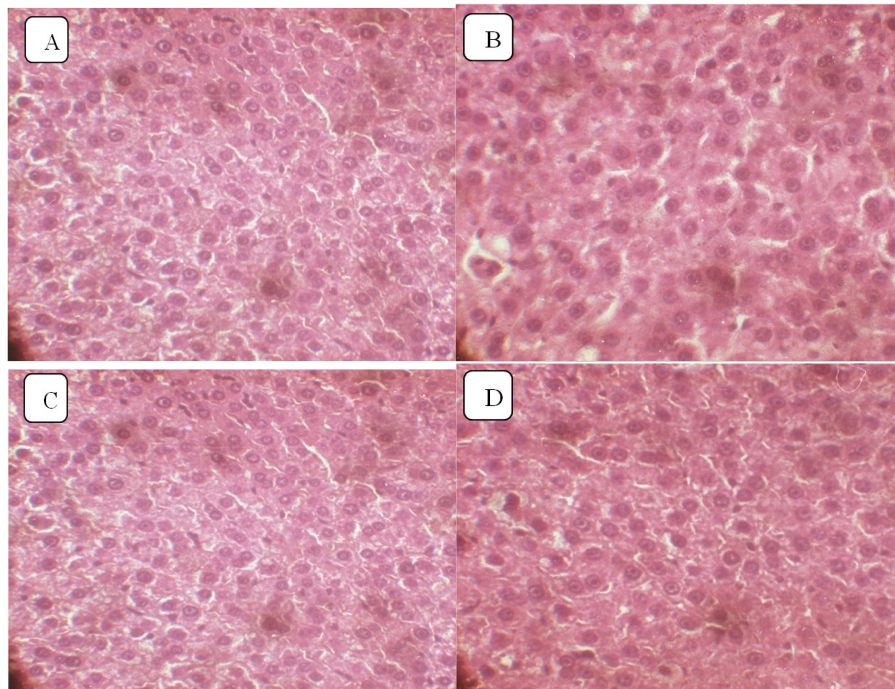
a : kontrol berbeda bermakna dengan semua dosis pemberian triterpen total

b : pemberian triterpen total berbeda bermakna untuk setiap dosis pemberian triterpen total

Tabel 2. Gambaran histopatologi sel hati tikus putih jantan dewasa galur Wistar setelah 6 minggu pemberian air suling, triterpen total dari *Centella asiatica* dengan 21, 42 dan 84 mg/kgBB/hari

Pemeriksaan	Kontrol	21 mg/kgBB	42 mg/kgBB	84 mg/kgBB
Jumlah sel nekrosis	Tidak ada	Tidak ada	Tidak ada	Tidak ada
Jumlah perlemakan	Tidak ada	Tidak ada	Tidak ada	Tidak ada
Sebukan limfosit	Sedikit diantara hepatosit dan vena sentralis	Sedikit disekitar vena sentralis	Sedikit dekat segitiga portal	Sedikit sekitar vena sentralis dan duktus biliaris
Hepatosit dengan sitoplasma jernih	Tersebar ditepi jaringan	Tersebar ditepi jaringan	Tersebar ditepi jaringan	Tersebar ditepi jaringan

Sumber : Hasil pemeriksaan di Laboratorium Patologi Anatomi RSMH Palembang



Gambar 1. Histopatologi sel hati tikus (pembesaran 400 kali) setelah 6 minggu pemberian A. Air suling. B. triterpen total dengan dosis 21mg/kgBB, C. triterpen total dengan dosis 42 mg/kgBB dan D. triterpen total dengan dosis 84 mg/kgBB (tidak terlihat adanya nekrosis dan perlemakan sel hati

Pembahasan

Kadar serum glutamat oksaloasetat transaminase (SGOT) dan serum glutamat piruvat transaminase (SGPT).

Pemberian triterpen total dengan dosis 21, 42 dan 84 mg/kgBB/hari selama 6 minggu pada tikus putih jantan dewasa galur Wistar menyebabkan adanya peningkatan kadar SGOT sebesar 223% dan SGPT sebesar 236% . Terjadinya peningkatan kadar SGOT dan SGPT ini diduga berhubungan dengan efek toksis triterpen total terhadap sel

hati . Efek timbulnya peradangan ringan pada sel hati sehingga enzim glutamat oksaloasetat transaminase dan enzim glutamat piruvat transaminase dikeluarkan dari depositnya dan masuk ke dalam sirkulasi darah sehingga terjadi peningkatan enzim ini di dalam darah.

Jika dibandingkan dengan harga normal aktivitas SGOT yaitu 70–400 U/L dan aktivitas SGPT adalah 25-200 U/L (Shayne, 1992), maka semua kelompok perlakuan yang diberi triterpen total dengan 21, 42 dan 84 mg/kgBB/hari selama 6 minggu kadar

SGOT dan SGPT masih berada pada rentang harga normal.

Dari hasil uji statistik ANOVA satu arah terlihat perbedaan bermakna semua kelompok perlakuan dengan kelompok kontrol maupun sesama kelompok perlakuan terhadap peningkatan aktivitas SGOT dan SGPT ($p < 0,05$).

Peningkatan dosis triterpen total dari dosis 21, 42 dan 84 mg/kgBB/hari selama 6 minggu yang meningkatkan kadar SGOT sebesar $90,17 \pm 7,859$ U/L, $146,17 \pm 5,076$ U/L dan $178,33 \pm 13,292$ dan aktivitas SGPT sebesar $86,17 \pm 7,859$ U/L, $143,83 \pm 6,463$ U/L dan $170,17 \pm 7,679$ U/L. Dari analisa statistik dengan *Pearson Correlation* terlihat korelasi positif ($r=0,916$) yang signifikan dari peningkatan dosis terhadap peningkatan aktivitas SGOT dan SGPT ($p < 0,05$).

Gambaran histopatologi sel hati tikus.

Setelah pemberian triterpen total dengan dosis 21 mg/kgBB, 42 mg/kgBB dan 84 mg/kgBB selama 6 minggu pada tikus putih jantan dewasa galur wistar walaupun terjadi peningkatan aktivitas SGOT dan SGPT dari tikus yang diberikan air suling sebagai kontrol. Hati tikus secara histopatologi masih berada dalam keadaan normal tidak menunjukkan terjadinya nekrosis maupun perlemakan sel hati yang diberi air suling maupun yang diberi triterpen total dengan dosis 21, 42 dan 84 mg/kgBB/hari.

Dengan demikian pemberian triterpen total pada dosis tersebut tidak mengganggu keutuhan sel hati tikus atau tidak menimbulkan kelainan histopatologi sel hati. Hal ini terlihat dari hasil pemeriksaan histopatologi sel hati.

Terjadinya peningkatan kadar SGOT dan SGPT tersebut diduga karena adanya peradangan ringan yang bersifat reversibel pada sel hati sehingga stabilitas sel akan terganggu. Gangguan

stabilitas sel akan menyebabkan peningkatan permeabilitas membran sel. Dengan peningkatan permeabilitas membran sel, enzim GOT dan GPT yang terdapat di sitoplasma akan keluar dari sel hati masuk ke dalam sirkulasi darah. Maka akan terlihat peningkatan aktivitas SGOT dan SGPT pada darah.

Mekanisme kerjanya diperkirakan berhubungan dengan metabolit dan atau nonmetabolit dari senyawa triterpen total yang dapat menghambat enzim Na^+/K^+ ATPase (Gorshkova et al., 1989). Pada keadaan normal kanal Na^+/K^+ ATPase berfungsi mengatur pertukaran ion Na^+ di dalam sel dengan ion K^+ di luar sel (*efluks Na^+* dan *influks K^+*). Gangguan enzim Na^+/K^+ ATPase oleh metabolit dan atau non metabolit triterpen total maka fungsi kanal Na^+/K^+ ATPase akan terhambat, *efluks* ion Na^+ dan *influks* ion K^+ akan terganggu. Akibatnya konsentrasi ion Na^+ di dalam sel akan tetap meningkat. Peningkatan kadar ion Na^+ di dalam sel pada saat depolarisasi bisa menghambat reuptake glutamat. Glutamat pada konsentrasi rendah berfungsi sebagai transporter protein. Pada konsentrasi yang tinggi glutamat dapat menyebabkan gangguan pada sel (Rang et al., 2011).

Peningkatan konsentrasi ion Na^+ di dalam sel juga diikuti dengan peningkatan konsentrasi air dan menyebabkan peningkatan osmotik sel. Sel akan mengalami edema (peradangan) dan permeabilitas membran sel akan lebih meningkat. Mitokondria, retikulum endoplasmik dan sistim intrasel lainnya mengalami dilatasi dengan fungsi yang menurun. Gangguan pada mitokondria, retikulum endoplasmik dan sistim intrasel lainnya ini tidak dapat diamati dengan mikroskop biasa. Sehingga sel hati tikus secara seluler masih terlihat utuh.

Di samping itu akan menyebabkan inaktivasi enzim Ca^{+2} transporting

ATPase. Enzim Ca^{+2} transporting ATPase ini terdapat pada membran plasma dan retikulum endoplasma yang berfungsi untuk memelihara keseimbangan Ca^{+2} . Konsentrasi Ca^{+2} di dalam sel adalah $0,1 \mu\text{mol/L}$ lebih rendah dari di luar sel yang besarnya 1 mmol/L . Dengan inaktivasi enzim Ca^{+2} transporting ATPase akan mengakibatkan gangguan pada kanal ion $\text{Ca}^{+2}/\text{Na}^{+}$ exchange, sehingga ion Ca^{+2} di dalam sel tidak dapat exchange dengan ion Na^{+} yang berada di luar sel. Konsentrasi ion Ca^{+2} di dalam sel akan tetap meningkat. Peningkatan konsentrasi ion Ca^{+2} di dalam sel dapat dapat memacu aktivasi enzim degradasi yang tergantung terhadap kalsium seperti fosfolipase, endonuklease. Aktivasi enzim fosfolipase akan mendegradasi fosfolipid membran sel (Rang et al., 2011).

Pada penelitian ini diperkirakan aktivasi enzim fosfolipase tidak sampai mendegradasi membran sel hanya menimbulkan peradangan ringan yang bersifat reversibel.

Kesimpulan

Dari hasil penelitian yang telah dilakukan tentang pemberian triterpen total dari *Centella asiatica* dapat disimpulkan bahwa pemberian triterpen total dari *Centella asiatica* selama 6 minggu dengan dosis 21, 42 dan 84 mg/kgBB/hari dapat meningkatkan aktivitas SGOT dan SGPT dibandingkan dengan kontrol dan menunjukkan korelasi positif antara peningkatan dosis dengan peningkatan aktivitas SGOT dan SGPT. Berdasarkan gambaran histopatologi pemberian triterpen total dari *Centella asiatica* selama 6 minggu pada dosis 21, 42 dan 84 mg/kgBB/hari belum ditemukan kelainan histopatologi sel hati.

Daftar Pustaka

- Bian, D., Zhang, J., Wu, X., Dou, Y., Yang, Y., Tan, Q., Xia, Y., Gong, Z., & Dai, Y. (2013). Asiatic acid isolated from *Centella asiatica* inhibits TGF- β 1-induced collagen expression in human keloid fibroblasts via PPAR- γ activation. *International Journal of Biological Sciences*, 9(10), 1032–1042.
<https://doi.org/10.7150/ijbs.7273>
- Binti Mohd Yusuf Yeo, N. A., Muthuraju, S., Wong, J. H., Mohammed, F. R., Senik, M. H., Zhang, J., Yusof, S. R., Jaafar, H., Adenan, M. Ilham, Mohamad, H., Tengku Muhammad, T. S., & Abdullah, J. M. (2018). Hippocampal amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid GluA1 (AMPA GluA1) receptor subunit involves in learning and memory improvement following treatment with *Centella asiatica* extract in adolescent rats. *Brain and Behavior*, 8(9), 1–14.
<https://doi.org/10.1002/brb3.1093>
- Dewi, R. T., & Maryani, F. (2015). Antioxidant and α -Glucosidase Inhibitory Compounds of *Centella Asiatica*. *Procedia Chemistry*, 17, 147–152.
<https://doi.org/10.1016/j.proche.2015.12.130>
- Jorge, O. A., & Jorge, A. D. (2005). Hepatotoxicity associated with the ingestion of *Centella asiatica*. *Revista Española de Enfermedades Digestivas*, 97(2), 115–124.
<https://doi.org/10.4321/s1130-01082005000200006>
- Gorshkova, I. A., Gorshkov, B. A., & Stonik, V. A. (1989). Inhibition of rat brain $\text{Na}^{+}\text{-K}^{+}$ -ATPase by triterpene glycosides from holothurians. *Toxicol*, 27(8), 927–936.

- [https://doi.org/10.1016/0041-0101\(89\)90104-9](https://doi.org/10.1016/0041-0101(89)90104-9)
- Gray, N. E., Zweig, J. A., Caruso, M., Martin, M. D., Zhu, J. Y., Quinn, J. F., & Soumyanath, A. (2018). *Centella asiatica* increases hippocampal synaptic density and improves memory and executive function in aged mice. *Brain and Behavior*, 8(7), 1–11.
<https://doi.org/10.1002/brb3.1024>
- Harwoko, Pramono, S., & Nugroho, A. E. (2014). Triterpenoid-rich fraction of centella asiatica leaves and in vivo antihypertensive activity. *International Food Research Journal*, 21(1), 149–154
- Hashim, P., Sidek, H., Helan, M. H. M., Sabery, A., Palanisamy, U. D., & Ilham, M. (2011). Triterpene composition and bioactivities of *centella asiatica*. *Molecules*, 16(2), 1310–1322.
<https://doi.org/10.3390/molecules16021310>
- Jing, L., Haitao, W., Qiong, W., Fu, Z., Nan, Z., & Xuezheng, Z. (2018). Anti inflammatory effect of asiaticoside on human umbilical vein endothelial cells induced by ox-LDL. *Cytotechnology*, 70(2), 855–864.
<https://doi.org/10.1007/s10616-018-0198-4>
- Kabir, A. U., Samad, M. B., D’Costa, N. M., Akhter, F., Ahmed, A., & Hannan, J. M. A. (2014). Anti-hyperglycemic activity of *Centella asiatica* is partly mediated by carbohydrase inhibition and glucose-fiber binding. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 14.
<https://doi.org/10.1186/1472-6882-14-31>
- Kusmana, C. and Hikmat, A. (2015) “Keanekaragaman hayati flora di Indonesia. *Journal of Natural Resources and Environmental Management*, 5(2), p. 187. doi: 10.29244/jpsl.5.2.187
- Maulina M. (2018). *Zat yang mempengaruhi histopatologi hepar*, Cetakan pertama Unimal Press
- Orhan, I. E. (2012). *Centella asiatica* (L.) Urban: From traditional medicine to modern medicine with neuroprotective potential. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2012.
<https://doi.org/10.1155/2012/946259>
- Park, J. H., Choi, J. Y., Son, D. J., Park, E. K., Song, M. J., Hellström, M., & Hong, J. T. (2017). Anti-inflammatory effect of titrated extract of *Centella asiatica* in phthalic anhydride-induced allergic dermatitis animal model. *International Journal of Molecular Sciences*, 18(4), 1–14.
<https://doi.org/10.3390/ijms18040738>
- Prakash, V., Jaiswal, N., & Srivastava, M. (2017). A review on medicinal properties of *Centella asiatica*. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, 10(10), 69–74.
<https://doi.org/10.22159/ajpcr.2017.v10i10.20760>
- P Sharma, O. (2014). Clinical Biochemistry of Hepatotoxicity. *Journal of Clinical Toxicology*, 04(01). <https://doi.org/10.4172/2161-0495.s4-001>
- Rang, H.P., M.M, Dale and J. M Ritter. (2011), *Pharmacology*, 7th. Ed. Churcill Livingstones, Edinburgh
- Saxena, R., & Pal, Y. (2016). Pharmacognostic review and phytochemical screening of *Centella asiatica* Linn. *Journal of Medicinal Plants Studies JMPS*, 132(44), 132–135.
- Shayne, (1992). *Animal Models In Toxicology*. New York : Marcel Dekker, Inc.,
- Visweswari, G., Siva Prasad, K., Lokanatha, V., & Rajendra, W.

- (2010). The antiepileptic effect of *Centella asiatica* on the activities of Na⁺/K⁺, Mg²⁺ and Ca²⁺-ATPases in rat brain during pentylenetetrazol-induced epilepsy. *Indian Journal of Pharmacology*, 42(2), 82–86. <https://doi.org/10.4103/0253-7613.64504>
- Yingchun, L., Huihan, W., Rong, Z., Guojun, Z., Ying, Y., & Zhuogang, L. (2019). Antitumor activity of asiaticoside against multiple myeloma drug-resistant cancer cells is mediated by autophagy induction, activation of effector caspases, and inhibition of cell migration, invasion, and stat-3 signaling pathway. *Medical Science Monitor*, 25, 1355–1361. <https://doi.org/10.12659/MSM.913397>
- Zhao, J., Shi, J., Shan, Y., Yu, M., Zhu, X., Zhu, Y., Liu, L., & Sheng, M. (2020). Asiaticoside inhibits TGF-β1-induced mesothelial-mesenchymal transition and oxidative stress via the Nrf2/HO-1 signaling pathway in the human peritoneal mesothelial cell line HMrSV5. *Cellular and Molecular Biology Letters*, 25(1). <https://doi.org/10.1186/s11658-020-00226-9>