

**KAJIAN POTENSI ANTIOKSIDAN DARI TANAMAN HERBAL DAN
PENGARUHNYA TERHADAP PENYAKIT PARKINSON**

ARTIKEL ILMIAH

Laporan Tugas Akhir

**Indri Nuraeni Pratiwi
11171096**



**Universitas Bhakti Kencana
Fakultas Farmasi
Program Strata I Farmasi
Bandung
2021**

LEMBAR PENGESAHAN

SKRIPSI

**KAJIAN POTENSI ANTIOKSIDAN DARI TANAMAN HERBAL DAN
PENGARUHNYA TERHADAP PENYAKIT PARKINSON**

ARTIKEL ILMIAH

Laporan Tugas Akhir

Diajukan untuk memenuhi syarat kelulusan Program Strata I Farmasi

**Indri Nuraeni Pratiwi
11171096**

Bandung, 02 Agustus 2021

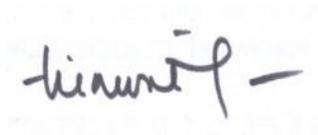
Menyetujui,

Pembimbing Utama,



(Apt. Widhya Aligita, M.Si)
NIDN. 0401018603

Pembimbing Serta,



(Dr. Apt. Marita Kaniawati, M.Si)
NIDN. 8842020016

ABSTRAK

**KAJIAN POTENSI ANTIOKSIDAN DARI TANAMAN HERBAL DAN
PENGARUHNYA TERHADAP PENYAKIT PARKINSON**

Oleh :

**Indri Nuraeni Pratiwi
11171096**

Penyakit Parkinson merupakan gangguan neurodegeneratif paling umum yang mempengaruhi lebih dari 10 juta orang di seluruh dunia. Penyakit ini ditandai dengan kerusakan neuron dopaminergik secara progresif di substansia nigra. Kerusakan tersebut dapat dipicu oleh penuaan dan adanya stres oksidatif akibat radikal bebas. Antioksidan mampu menghambat pembentukan radikal bebas dan mengurangi stres oksidatif, sehingga dapat digunakan sebagai salah satu alternatif pengobatan penyakit Parkinson. *Review* artikel ini bertujuan untuk memberikan informasi mengenai pengaruh antioksidan dari beberapa tanaman herbal terpilih terhadap penyakit Parkinson. Penelitian ini menggunakan metode studi literatur yang bersumber dari jurnal ilmiah dan *ebook* nasional maupun internasional yang diterbitkan 5 tahun terakhir (2016-2020). Pencarian literatur dilakukan dengan menggunakan *database* seperti *Google Scholar*, *PubMed*[®], *ScienceDirect*, dan Portal Garuda. Hasil studi literatur menunjukkan bahwa kandungan antioksidan yang tinggi dapat melindungi sel saraf dari kerusakan oksidatif dan mampu mengurangi gejala seperti tremor, kekakuan otot, gangguan koordinasi, dan ketidakseimbangan motorik pada hewan uji. Antioksidan alami dari tanaman herbal terbukti mampu mencegah terjadinya stres oksidatif yang diakibatkan oleh radikal bebas dan mengurangi gejala dari penyakit Parkinson.

Kata Kunci: Penyakit Parkinson, Antioksidan, Stres oksidatif

ABSTRACT

**A STUDY OF ANTIOXIDANT POTENTIAL FROM HERBAL PLANTS AND THE EFFECTS ON
PARKINSON'S DISEASE**

By :

**Indri Nuraeni Pratiwi
11171096**

Parkinson's disease is the most common neurodegenerative disorder affecting more than 10 million people worldwide. This disease is characterized by progressive dopaminergic neuron damage in the substantia nigra. This damage can be triggered by aging and the presence of oxidative stress because of free radicals. Antioxidants can inhibit the formation of free radicals and reduce oxidative stress, so they can be used as an alternative treatment for Parkinson's disease. This review article aimed to provide information about the antioxidant effects of selected herbal plants on Parkinson's disease. This study used literature study methods sourced from national and international scientific journals and ebooks published in the last 5 years (2016-2020). Literature search were carried out using databases such as Google Scholar, PubMed[®], ScienceDirect, and Garuda Portal. The results of the literature study show that high antioxidant content can protect nerve cells from oxidative damage and reduce symptoms such as tremors, muscle stiffness, impaired coordination, and motor imbalance in test animals. Natural antioxidants from herbal plants are proved to be able to prevent oxidative stress caused by free radicals and reduce the symptoms of Parkinson's disease.

Keywords: Parkinson's disease, Antioxidants, Oxidative stress

KATA PENGANTAR

Assalamu'alaikum Wr. Wb.

Alhamdulillah, puji dan syukur senantiasa penulis panjatkan kehadirat Allah SWT karena atas rahmat dan karunia-Nya, artikel ilmiah dengan judul “**KAJIAN POTENSI ANTIOKSIDAN DARI TANAMAN HERBAL DAN PENGARUHNYA TERHADAP PENYAKIT PARKINSON**” dapat diselesaikan.

Artikel ilmiah ini ditujukan untuk memenuhi salah satu syarat kelulusan program Sarjana Farmasi di Fakultas Farmasi Universitas Bhakti Kencana, Bandung. Dalam penyusunan artikel ilmiah ini, penulis banyak mendapat pelajaran, dukungan, motivasi, bantuan berupa bimbingan yang sangat berharga dari berbagai. Maka pada kesempatan yang berharga ini penulis mengucapkan terimakasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. Dr. Apt. Entris Sutrisno, MH.Kes, selaku Rektor Universitas Bhakti Kencana.
2. Dr. Apt. Patonah, M.Si, selaku Dekan Fakultas Farmasi Universitas Bhakti Kencana.
3. Apt. Aris Suhardiman, M.Si, selaku Ketua Prodi S1 Farmasi Universitas Bhakti Kencana.
4. Apt. Widhya Aligita, M.Si, selaku dosen pembimbing utama yang telah memberi dukungan, nasehat, petunjuk dan pengarahan sehingga penyusunan artikel ilmiah ini dapat terselesaikan.
5. Dr. Apt. Marita Kaniawati, M.Si, selaku dosen pembimbing serta yang telah memberikan bantuan, dorongan, nasehat, bimbingan, dan masukan yang maksimal kepada penulis demi kesempurnaan artikel ilmiah ini.
6. Apt. Ni Nyoman Sri Mas Hartini, MBA, selaku dosen wali yang selalu membimbing dan mendampingi penulis selama melaksanakan kuliah di Universitas Bhakti Kencana.
7. Seluruh Bapak dan Ibu Dosen Fakultas Farmasi Universitas Bhakti Kencana yang telah memberikan ilmu dan pengetahuan kepada penulis selama melaksanakan kuliah.
8. Seluruh staff akademik Fakultas Farmasi Universitas Bhakti Kencana yang telah banyak membantu di bidang akademik dan kemahasiswaan.
9. Keluarga tercinta, Ayahanda Hamjah, Ibunda Pipih Sumiati, dan Adikku Nisrina Mulyani yang selalu mendoakan, memberikan semangat yang luar biasa, serta memberikan dukungan baik moral maupun material kepada penulis.

10. Serta semua pihak lain yang tidak dapat disebutkan satu persatu, penulis ucapkan banyak terimakasih.

Akhir kata penulis menyadari bahwa artikel ilmiah ini masih jauh dari sempurna, dikarenakan keterbatasan pengetahuan dan kemampuan yang penulis miliki. Semoga Allah SWT memberikan balasan yang berlipat ganda kepada semua pihak yang telah turut membantu penulis dalam menyelesaikan artikel ilmiah ini. Kritik dan saran membangun senantiasa penulis nantikan guna memperbaiki artikel ilmiah ini. Semoga artikel ilmiah ini dapat bermanfaat bagi pertimbangan ilmu pengetahuan khususnya di bidang farmasi.

Wabillahittaufik walhidayah wassalamu'alaikum Wr. Wb.

Bandung, 02 Agustus 2021



Indri Nuraeni Pratiwi

DAFTAR ISI

ABSTRAK	i
ABSTRACT	ii
KATA PENGANTAR	iii
DAFTAR ISI	v
DAFTAR TABEL	viii
DAFTAR GAMBAR	ix
DAFTAR LAMPIRAN	x
DAFTAR SINGKATAN DAN LAMBANG	xi
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah.....	2
1.3 Tujuan dan Manfaat Penelitian	2
1.3.1 Tujuan Umum.....	2
1.3.2 Tujuan Khusus	2
1.3.3 Manfaat Penelitian	3
1.4 Hipotesis Penelitian	3
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	4
2.1 Definisi	4
2.2 Etiologi	4
2.3 Tanda dan Gejala	6
2.4 Patofisiologi.....	7
2.5 Terapi Non Farmakologi.....	9
2.6 Terapi Farmakologi	10
2.6.1 Levodopa (L-Dopa)	10
2.6.2 Agonis Dopamin.....	11
2.6.3 Inhibitor Monoamine Oxidase-B (MAO-B).....	12
2.6.4 Antikolinergik.....	14
2.6.5 Amantadine.....	14
2.6.6 Inhibitor Catechol-O-Methyltransferase (COMT)	15
2.7 Dopamin	16
2.8 Antioksidan.....	16
2.9 Hubungan Antioksidan, Stres Oksidatif, dan Parkinson	17
BAB III METODOLOGI PENELITIAN	19

3.1 Waktu Penelitian.....	19
3.2 Subyek Penelitian	19
3.3 Metode Pengumpulan Data.....	19
3.3.1 Rancangan Strategi Pencarian Literatur <i>Review</i>	19
3.3.2 Kriteria Literatur <i>Review</i>	19
3.3.3 Tahapan Artikel Ilmiah.....	21
3.4 Bahan	22
3.5 Analisis Data.....	22
BAB IV PROSEDUR PENELITIAN.....	23
4.1 Pemilihan Topik.....	23
4.2 Mencari Literatur yang Berkaitan dengan Topik.....	23
4.3 Mengevaluasi Literatur	23
4.4 Mengkaji dan Menganalisis Literatur	23
4.5 Mengutip Literatur dengan Benar.....	23
4.6 Membuat Tabel Ringkasan	24
4.7 Menginterpretasikan Tabel Ringkasan	24
4.8 Pengecekan Plagiarisme	24
4.9 Analisis Akhir Data	24
BAB V HASIL ARTIKEL ILMIAH LITERATUR DAN PEMBAHASAN.....	25
5.1 Hasil Kajian Literatur <i>Review</i>	25
5.2 Pembahasan	31
5.2.1 <i>Mucuna pruriens</i> L. (Biji Karabenguk).....	32
5.2.2 <i>Tinospora cordifolia</i> L. (Bratawali)	32
5.2.3 <i>Hibiscus sabdariffa</i> L. (Bunga Rosella)	33
5.2.4 <i>Camellia sinensis</i> L. (Daun Teh).....	33
5.2.5 <i>Uncaria gambir</i> Roxb. (Gambir).....	34
5.2.6 <i>Ginkgo biloba</i> L. (Ginkgo)	35
5.2.7 <i>Centella asiatica</i> L. (Herba Pegagan).....	35
5.2.8 <i>Curcuma longa</i> L. (Rimpang Kunyit)	36
5.2.9 <i>Curcuma xanthorrhiza</i> Roxb. (Rimpang Temulawak).....	36
5.2.10 <i>Apium graveolens</i> L. (Seledri).....	37
BAB VI KESIMPULAN DAN SARAN	38
6.1 Kesimpulan.....	38
6.2 Saran	38
DAFTAR PUSTAKA	39

LAMPIRAN44

DAFTAR TABEL

Tabel III.1 Literatur <i>Review</i> Terpilih.....	20
Tabel V.1 Hasil Kajian Literatur Tanaman Herbal	25

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Hasil metabolisme dopamin dalam pembentukan hidrogen peroksida (H_2O_2)	5
Gambar 2.2 (A) Jalur dopaminergik, (B) Degenerasi neuron nigrostriatal presinaptik ...	8
Gambar 2.3 Sintesis dan metabolisme dopamin di dalam neuron striatal.....	10
Gambar 3.1 Skema Pencarian Literatur.....	21

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Submit <i>Review</i> Artikel di Jurnal Ilmiah Farmasi (JIF)	44
Lampiran 2. Pemberitahuan <i>Review</i> Artikel di Revisi	45
Lampiran 3. Pemberitahuan <i>Review</i> Artikel Diterima	47
Lampiran 4. <i>Review</i> Artikel di Publikasi.....	48
Lampiran 5. Format Surat Pernyataan Bebas Plagiasi	50
Lampiran 6. Format Surat Persetujuan untuk dipublikasikan di media online	51

DAFTAR SINGKATAN DAN LAMBANG

SINGKATAN	MAKNA
6-OHDA	<i>6-Hydroxydopamine</i>
Ca ²⁺	Kalsium
CAT	<i>Catalase</i>
COMT	<i>Catechol-O-methyltransferase</i>
CYP450	<i>Cytochrome P450</i>
CYP1A2	<i>Cytochrome P1A2</i>
D ₁	<i>Dopamine receptor subtype 1</i>
D ₂	<i>Dopamine receptor subtype 2</i>
D ₃	<i>Dopamine receptor subtype 3</i>
D ₄	<i>Dopamine receptor subtype 4</i>
D ₅	<i>Dopamine receptor subtype 5</i>
DBS	<i>Deep Brain Stimulation</i>
DOI	<i>Digital Object Identifier</i>
DOPAC	<i>3,4-dihydroxyphenylacetic acid</i>
EC	<i>Epicatechin</i>
ECG	<i>Epicatechin-3-gallate</i>
EGb	Ekstrak <i>Ginkgo biloba</i>
EGC	<i>Epigallocatechin</i>
EGCG	<i>Epigallocatechin-3-gallate</i>
ER	<i>Extended Release</i>
ERT	Ekstrak Rimpang Temulawak
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
Fe ²⁺	Ferro
Fe ³⁺	Ferri
GABA	<i>Γ-aminobutyric acid</i>
GFAP	<i>Glial Fibrillary Acidic Protein</i>
GI	<i>Gastrointestinal</i>
GPe	<i>Globus Pallidus externa</i>
GPI	<i>Globus Pallidus interna</i>
GSH	<i>Glutathione</i>
GSH-Px	<i>Glutathione Peroksidase</i>
GSSG	<i>Glutathione Disulfide</i>
H ⁺	Proton
H ₂ O	<i>Water</i>
H ₂ O ₂	Hidrogen peroksida
HO*	Hidroksil
HOO*	Hidroperoksil
HVA	<i>Homovanillic acid</i>
iNOS	<i>inducible Nitric Oxide Synthase</i>
L-AAD	<i>L-aromatic amino acid decarboxylase</i>
L-Dopa	<i>L-dihydroxyphenylalanine</i>
LRRK2	<i>Leucin-rich repeat kinase 2</i>
MAO	<i>Monoamine Oxidase</i>
MAO-A	<i>Monoamine Oxidase-A</i>

MAO-B	<i>Monoamine Oxidase-B</i>
MDA	<i>Malondialdehyde</i>
Mp	<i>Mucuna Pruriens</i>
MPTP	<i>1-Methyl-4-phenyl-1,2,3,6- tetrahydropyridine</i>
NMDA	<i>N-methyl-D-aspartate</i>
NO	Oksida nitrat
NO ₂	Nitrogen dioksida
O ²⁻	Anion superoksida
ODT	<i>Orally Disintegrating Tablet</i>
OH ⁻	Hidroksida
ONOO ⁻	Peroksinitrit
PD	<i>Parkinson Disease</i>
PINK1	<i>PTEN-induced putative kinase 1</i>
VTA	<i>Ventral Tegmental Area</i>
REM	<i>Rapid Eye Movement</i>
RNS	<i>Reactive Nitrogen Species</i>
ROS	<i>Reactive Oxygen Species</i>
SN	<i>Substantia nigra</i>
SNpc	<i>Substantia nigra pars compacta</i>
SNpr	<i>Substantia nigra pars reticulate</i>
SOD	<i>Superoxide Dismutase</i>
SOR	<i>Superoxide Reductase</i>
SSP	Sistem Saraf Pusat
STN	<i>Subthalamic Nucleus</i>
TH	<i>Tyrosin Hidroxilase</i>

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Parkinson's Disease (PD) merupakan gangguan neurodegeneratif pada sistem saraf pusat yang disebabkan oleh hilangnya neuron dopaminergik secara progresif dalam *substantia nigra pars compacta* (SNpc) (Nofitasari *et al.*, 2019). Sel-sel saraf (neuron) di daerah tersebut bertugas untuk memproduksi neurotransmitter dopamin (Anitasari *et al.*, 2017), yaitu mediator yang dibutuhkan otak untuk mengkoordinasikan dan mengatur gerakan normal. Jika sel saraf dopaminergik pada bagian otak rusak, maka akan terjadi gangguan sistem koordinasi gerakan yang disebabkan oleh penurunan produksi dopamin (Ardhianta *et al.*, 2019). Sel saraf dopaminergik dapat mengalami kerusakan karena proses penuaan atau banyaknya radikal bebas dalam sel-sel otak sehingga terjadi oksidasi atau stres oksidatif yang berlebihan (Anitasari *et al.*, 2017).

Prevalensi PD meningkat seiring bertambahnya usia, mempengaruhi kurang dari 0,5% orang berusia 60-an dan 2,5% dari usia di atas 80 tahun (DiPiro *et al.*, 2020). Secara keseluruhan PD lebih banyak ditemukan pada laki-laki daripada perempuan dengan perbandingan 3:2 (Muliawan *et al.*, 2018). Pada tahun 2018 terdapat sekitar 6 juta penderita PD di seluruh dunia, 1% diantaranya berusia diatas 60 tahun (Banjari *et al.*, 2018) dan 4-5% berusia 80-85 tahun (Chonpathompikunlert *et al.*, 2018). Prevalensinya diprediksi akan meningkat dua kali lebih banyak pada tahun 2030 (Banjari *et al.*, 2018) dan lima kali lebih banyak pada tahun 2050 (Savica *et al.*, 2016). Dampak yang akan terjadi jika PD tidak terobati yaitu dapat mengganggu aktivitas sehari-hari, kualitas hidup menurun, usia harapan hidup pendek, serta membutuhkan lebih banyak biaya untuk perawatan (Anitasari *et al.*, 2017).

Faktor dasar munculnya PD yaitu adanya kerusakan neuron dopaminergik secara progresif lebih dari 60% di SNpc. Berkurangnya kadar dopamin hingga di bawah batas fisiologis terjadi karena sel tersebut mengalami kerusakan. Gejala PD akan mulai muncul ketika jumlah neuron dopaminergik yang hilang lebih dari 70% (Gunawan *et al.*, 2017). Gejala motorik atau gejala fisik pada penderita PD yang sering muncul yaitu tremor, sulit memulai pergerakan (*bradykinesia*), dan kekakuan otot (*catalepsy*) (Kuang *et al.*, 2018). Sedangkan untuk gejala non motorik yaitu gangguan tidur, kelainan sensorik (bau dan rasa) (Banjari *et al.*, 2018), depresi, psikosis, dan *autonomic dysfunction* (Nofitasari *et al.*, 2019).

Levodopa, karbidopa, apomorphine, amantadine, dan selegiline merupakan obat-obatan sintesis yang umumnya digunakan sebagai terapi PD (Raza *et al.*, 2019). Namun, penggunaan obat sintesis tersebut dapat menimbulkan efek samping yang merugikan (Nofitasari *et al.*, 2019). Selain itu, dari segi ekonomi pun penggunaan obat sintesis jauh lebih mahal karena biasanya digunakan dalam rentang waktu yang lama (jangka panjang) (Ardhianta *et al.*, 2019). Antioksidan yang terkandung pada tanaman dapat dijadikan sebagai salah satu alternatif pengobatan PD. Senyawa antioksidan mampu melindungi sel-sel tubuh manusia dan mencegah terjadinya stres oksidatif yang diakibatkan oleh radikal bebas (Nofitasari *et al.*, 2019).

Artikel ilmiah ini bertujuan untuk memberikan informasi mengenai potensi antioksidan dari beberapa tanaman herbal terpilih yang berpengaruh terhadap PD. Terdapat 10 tanaman herbal yang akan dibahas pada artikel ilmiah ini, yaitu *Mucuna pruriens* L. (Biji Karabenguk), *Tinospora cordifolia* L. (Bratawali), *Hibiscus sabdariffa* L. (Bunga Rosella), *Camelia sinensis* L. (Teh Hijau), *Uncaria Gambir* Roxb. (Gambir), *Ginkgo biloba* L. (Ginkgo), *Centella asiatica* L. (Herba Pegagan), *Curcuma longa* L. (Rimpang Kunyit), *Curcuma xanthorrhiza* Roxb. (Rimpang Temulawak), dan *Apium graveolens* L. (Seledri). Tanaman herbal tersebut diharapkan dapat menjadi alternatif pengobatan PD dengan efek samping yang relatif lebih rendah dan harga yang lebih murah dari obat-obatan sintesis.

1.2 Rumusan Masalah

Apakah ada pengaruh pemberian senyawa antioksidan terhadap penyakit Parkinson?

1.3 Tujuan dan Manfaat Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mengkaji dan menganalisis potensi antioksidan dari beberapa tanaman herbal yang berpengaruh terhadap penyakit Parkinson.

1.3.2 Tujuan Khusus

Mengetahui potensi dan pengaruh antioksidan terhadap penyakit Parkinson

1.3.3 Manfaat Penelitian

Meningkatkan pemanfaatan tanaman herbal sebagai alternatif pengobatan penyakit Parkinson. Artikel ilmiah ini juga diharapkan dapat menjadi dasar pengembangan, sumber informasi mengenai potensi antioksidan dari beberapa tanaman herbal yang berpengaruh terhadap penyakit Parkinson.

1.4 Hipotesis Penelitian

Antioksidan dari tanaman herbal berpotensi dan efektif untuk dijadikan alternatif pengobatan atau pencegahan pada penyakit Parkinson.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Definisi

PD pertama kali dilaporkan oleh James Parkinson pada tahun 1817 di London (Adi *et al.*, 2018) sebagai *shaking palsy* dan disebut *paralysis agitans* oleh Marshal Hall pada tahun 1841 (Gunawan *et al.*, 2017). PD dianggap sebagai penyakit neurodegeneratif progresif yang paling umum dan terdapat di seluruh dunia (Rai *et al.*, 2017).

PD ditandai dengan hilangnya neuron dopaminergik di SNpc (Adi *et al.*, 2018) dan penurunan tingkat dopamin di dalam striatum (Rai *et al.*, 2017). Hilangnya neuron nigrostriatal secara progresif di ganglia basal (Birla *et al.*, 2019) akan menyebabkan defisiensi dopamin, yang menyebabkan gangguan gerakan seperti bradikinesia, kekakuan otot, tremor dan gangguan gaya berjalan (Rai *et al.*, 2017).

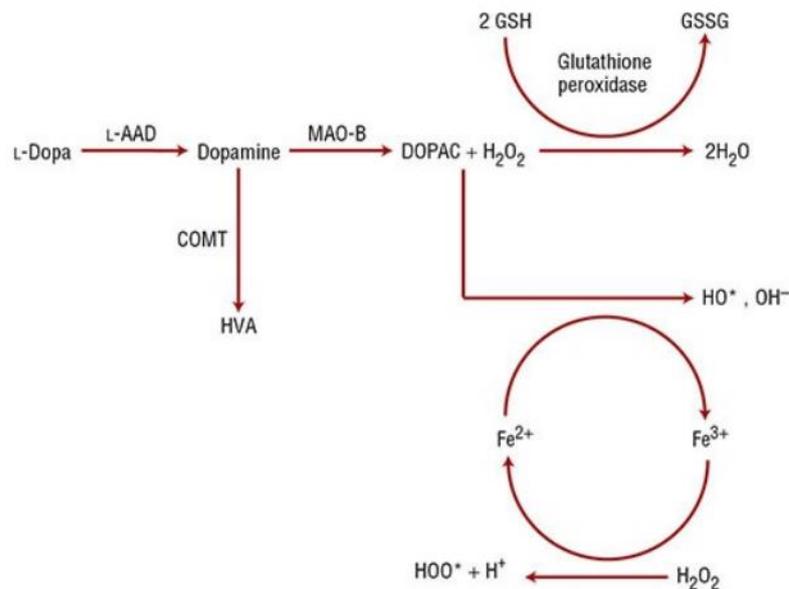
2.2 Etiologi

Umumnya, sebagian besar kasus PD memiliki etiologi yang tidak diketahui dan terjadi secara sporadis (Kim *et al.*, 2019). Sekitar 10% kasus PD ditemukan dipicu oleh mutasi pada *alpha-synuclein*, *leucin-rich repeat kinase 2* (LRRK2), *Parkin*, *PTEN-induced putative kinase 1* (PINK1), dan beberapa gen lainnya. Sedangkan untuk 90% kasus PD lainnya yang bersifat sporadis, efek gabungan dari paparan lingkungan dan kerentanan genetik diyakini memainkan peran sentral dalam perkembangan penyakit (Banjari *et al.*, 2018).

Selain itu, neuron di ganglia otonom, sistem saraf enterik, sistem limbik, bola olfaktorius, sumsum tulang belakang, dan neokorteks juga terpengaruh. Mekanisme yang terjadi berhubungan dengan keterlibatan reaksi biokimia toksik (eksitotoksisitas, toksisitas oksida nitrat [NO], stres oksidatif), jalur sinyal kematian sel, sel abnormal (apoptosis, inflamasi), organel disfungsi (lisosom, mitokondria), dan sistem degradasi protein disfungsi (*autophagy*, *ubiquitin proteasomal system*) menghasilkan akumulasi protein sitoplasma (*alpha-synuclein*) (DiPiro *et al.*, 2020).

Beberapa dari mekanisme ini mengakibatkan produksi radikal bebas yang berlebihan yang memberikan tekanan pada sel dengan merusak membran dan organel. SNpc dan striatum adalah daerah yang ditandai oleh tingkat stres oksidatif yang tinggi akibat degradasi dopamin dan reaksi fenton (Gambar 2.1). Biasanya, buffer antioksidan intrinsik (misalnya *glutathione* [GSH]) melawan stres oksidatif, tetapi pada PD, buffer ini

mungkin terganggu atau kewalahan. Temuan patologis menunjukkan adanya korelasi antara tingkat kehilangan dopamin nigrostriatal dan tingkat keparahan fitur motorik PD tertentu (misalnya, bradikinesia dan rigiditas). Pada saat onset PD, perkiraan kehilangan neuron SNpc dan kandungan dopamin striatal masing-masing adalah 30% dan 50%. Hilangnya dopamin striatal melebihi hilangnya badan sel SNpc karena degenerasi seluler dimulai di terminal akson presinaptik distal dan berlanjut seiring waktu hingga tubuh sel/soma (DiPiro *et al.*, 2020).



Gambar 2.1 Hasil metabolisme dopamin dalam pembentukan hidrogen peroksida (H₂O₂)

Dalam reaksi fenton, H₂O₂ menerima elektron dari Fe²⁺ untuk menghasilkan Fe³⁺ dan radikal hidroksil (HO*). Fe³⁺ direduksi kembali menjadi Fe²⁺ oleh molekul H₂O₂ lainnya, membentuk radikal hidroperoksil (HOO*). Radikal merusak membran sel dan organel (misalnya, mitokondria) dan juga menginduksi pensinyalan apoptosis. *Catechol-O-methyltransferase* (COMT), *3,4-dihydroxyphenylacetic acid* (DOPAC), GSH, *glutathione disulfide* (GSSG), proton (H⁺), *water* (H₂O), *homovanillic acid* (HVA), *L-aromatic amino acid decarboxylase* (L-AAD), ion hidroksida (OH⁻), *monoamine oksidase B* (MAO-B) (DiPiro *et al.*, 2020).

Penuaan, konstitusi genetik, dan faktor lingkungan kemungkinan meningkatkan risiko individu untuk PD. Penelitian epidemiologi menghubungkan faktor lingkungan (misalnya, paparan kronis terhadap pestisida) dengan risiko yang tinggi. Diketahui bahwa paparan pestisida dan bentuk genetik dari Parkinsonisme (misalnya LRRK2,

parkin, dan PINK1) berhubungan dengan disfungsi mitokondria dan stres oksidatif (DiPiro *et al.*, 2020). Contoh jenis pestisida yang dapat menyebabkan PD yaitu insektisida, herbisida, dan fungisida. Paparan pestisida dapat mengakibatkan disfungsi mitokondria, mengganggu respirasi seluler, dan menghasilkan stres oksidatif yang dapat mengganggu kadar dopamin hingga menyebabkan kematian sel (Hanriko and Anzani, 2018).

2.3 Tanda dan Gejala

Respon motorik yang abnormal terjadi karena penurunan neurotransmitter dopamin secara progresif. Faktor dasar munculnya PD yaitu adanya kerusakan neuron dopaminergik secara progresif lebih dari 60% di substansia nigra, karena kurangnya kadar dopamin hingga di bawah batas fisiologis. Gejala PD akan mulai muncul jika jumlah neuron dopaminergik yang hilang lebih dari 70% (Gunawan *et al.*, 2017).

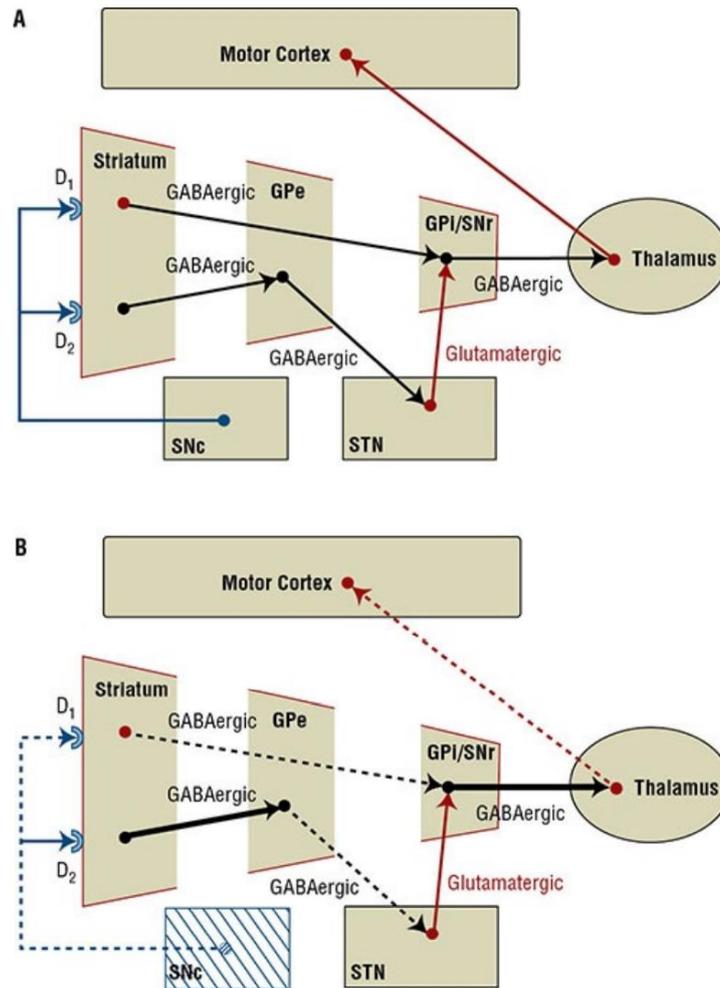
Gejala klinis PD terdiri dari gejala motorik dan non motorik. Gejala motorik yang dominan yaitu tremor, rigiditas (kekakuan otot), bradikinesia, dan hilangnya refleks postural tubuh (Oktariza *et al.*, 2019), yang terjadi ketika deplesi dopamin striatal kira-kira 80% (Chonpathompikunlert *et al.*, 2018). Gejala non motorik seperti perubahan kognitif, disfungsi otonom, gangguan tidur, dan gangguan psikiatrik (Muliawan *et al.*, 2018), kelainan sensorik (rasa dan bau), depresi (Campolo *et al.*, 2016), kecemasan, halusinasi, delusi, kesulitan berbicara dan menelan (Oktariza *et al.*, 2019), serta disfungsi gastrointestinal. Untuk beberapa gejala awal PD muncul jauh sebelum timbulnya penyakit (Banjari *et al.*, 2018). Umumnya tidak semua gejala ini muncul secara bersamaan. Awalnya mungkin hanya satu atau dua gejala yang dikeluhkan oleh pasien. (Musadir, 2019).

Pada gejala motorik, pasien mengalami gerakan hipokinetik, disartria (bicara cadel), disfagia (kesulitan menelan), hipomimia (animasi wajah berkurang), hipofonia (volume suara berkurang), dan mikrografi. Gejala otonomi dan sensorik yaitu disfungsi kandung kemih, konstipasi, diaphoresis, kelelahan, gangguan penciuman, intoleransi ortostatik, nyeri, paresthesia, pembilasan pembuluh darah paroksismal, seborrhea, disfungsi seksual, dan sialorrhea (air liur). Pasien juga dapat mengalami perubahan status mental seperti kecemasan, apatis, bradifrenia (lambatnya proses berpikir), gangguan kognitif, depresi, dan halusinasi/psikosis. Gangguan tidur pada pasien yaitu kantuk di siang hari yang berlebihan, insomnia, dan *rapid eye movement* (REM) (DiPiro *et al.*, 2020).

Tremor unilateral adalah gejala yang paling sering dialami oleh pasien PD, terutama tremor utamanya bertumpu pada ekstremitas atas di daerah distal. Frekuensi tremor berkisar dari 4 dan 6 Hz. Tremor di tangan menyerupai *supination-pronation (pill-rolling)* dan dapat menyebar dari satu tangan ke tangan lainnya. Bradikinesia adalah kelambatan dalam memulai gerakan, di mana gerakan fisik lebih lambat dari biasanya dalam keadaan normal. Rigiditas adalah bentuk kekakuan tendon. Ketegangan dan kekakuan otot yang dapat menyebabkan kesulitan bergerak dan menunjukkan ekspresi wajah. Ketidakstabilan postural sering dialami pada tahap akhir PD dan merupakan penanda penyakit progresif. Ketidakstabilan postural sering menghasilkan ketidakseimbangan berulang (jatuh) dan dapat menyebabkan cedera (Musadir, 2019).

2.4 Patofisiologi

Fungsi ganglia basal (terdiri dari struktur subkortikal termasuk substansia nigra, striatum, globus pallidus, dan nukleus subthalamik) adalah untuk mengatur gerakan. Substantia nigra terdiri dari dua bagian, yaitu SNpc dan *substantia nigra pars reticulata* (SNpr). Proyeksi neuronal dari SNpc ke striatum disebut sebagai jalur nigrostriatal. Striatum menyampaikan sinyal ke SNpr, melalui jalur dopamin 1 (D₁) langsung dan dopamin 2 (D₂) tidak langsung (Gambar 2.2 A). SNpr (yang terkait erat dengan *globus pallidus interna* [GPi]) menerima sinyal dari striatum dan menyampaikan sinyal akhir yang diproses ke talamus, yang berfungsi sebagai "pintu gerbang" ke korteks motorik. Reseptor D₁ striatal digabungkan dengan adenilat siklase dan memediasi depolarisasi postsinaptik; dengan demikian, aktivasi reseptor D₁ menghasilkan stimulasi neuron GABAergic striatal. Sebaliknya, reseptor D₂ striatal digabungkan dengan protein pengikat guanosa trifosfat dan menengahi hiperpolarisasi postsinaptik; dengan demikian, aktivasi reseptor D₂ menghasilkan penghambatan neuron GABAergic striatal. Pada PD, aktivasi dopaminergik yang berkurang dari reseptor D₁ dan D₂ dan efek hilir berurutan pada jalur pensinyalan menghasilkan penghambatan di talamus (Gambar 2.2 B). Terapi dopaminergik membantu memulihkan aktivitas fungsional dalam jalur D₁ dan D₂ dengan yang terakhir terutama bertanggung jawab untuk memediasi perbaikan (DiPiro *et al.*, 2020).



Gambar 2.2 (A) Jalur dopaminergik, (B) Degenerasi neuron nigrostriatal presinaptik

(A) Jalur dopaminergik dari *basal ganglia-thalamocortical circuit*. Aktivasi reseptor D₁ dan D₂ menghasilkan depolarisasi dan hiperpolarisasi, masing-masing, pada neuron postsinaptik. (Titik dan garis merah mewakili masukan rangsang; titik dan garis hitam mewakili masukan penghambatan) (DiPiro *et al.*, 2020).

(B) Pada PD, degenerasi neuron nigrostriatal presinaptik menyebabkan penghambatan sirkuit talamokortikal dan berkurangnya sinyal ke korteks motorik. Garis putus-putus menunjukkan pengurangan aktivitas neurotransmitter; *globus pallidus externa* (GPe), GPI, SNpc, SNpr, *subthalamic nucleus* (STN) (DiPiro *et al.*, 2020).

Dalam SNpc, gambaran histopatologi PD adalah (1) depigmentasi neuron penghasil dopamin (yaitu hilangnya neuron SNpc) dan (2) adanya badan Lewy (agregat berserabut sitoplasma yang terdiri dari protein *α-synuclein*) di neuron yang tersisa. Badan Lewy muncul terkait dengan gliosis yang berdekatan (yaitu, respons sel glial terhadap cedera) dan pembentukan serta penyebaran patologi Lewy diperkirakan terjadi secara

bertahap. Pada stadium premotor PD, badan Lewy ditemukan di medula oblongata, lokus coeruleus, inti raphe, sistem saraf enterik, dan bulbus olfaktorius. Ini memberikan korelasi anatomi dengan pengamatan bahwa suasana hati (misalnya, kecemasan, depresi) dan gejala perifer (misalnya, konstipasi, gangguan penciuman) muncul pada tahap premotor PD. Bukti menunjukkan bahwa patologi Lewy berkembang secara perifer dalam sistem saraf enterik dan sistem penciuman, sehingga dapat menyebar secara anterograd atau retrograd ke otak. Dengan perkembangan patologi Lewy di otak tengah (terutama SNpc), fitur motorik mulai muncul. Pada tahap lanjut, patologi Lewy menyebar ke korteks, dan mungkin berkorelasi dengan perubahan perilaku kognitif. Investigasi terbaru menunjukkan bahwa patologi α -synuclein dapat menyebar ke neuron sehat yang berdekatan dengan cara menginfeksi neuron tidak beracun, kemudian menghasilkan toksisitas pada neuronal berikutnya (DiPiro *et al.*, 2020).

2.5 Terapi Non Farmakologi

Terapi non farmakologi yang dapat dilakukan yaitu dengan tindakan *deep brain stimulation* (DBS). DBS merupakan jenis terapi baru yang saat ini telah menjadi pilihan utama dari prosedur operasi pada PD (Muliawan *et al.*, 2018). Terapi ini dilakukan dengan cara pembedahan stereotaktik dan tidak menghancurkan lesi di otak, sehingga relatif aman (Hanriko and Anzani, 2018). Terapi wicara dan bahasa juga mungkin berguna untuk memperbaiki disfonia dan disfagia pada pasien PD (Marumoto *et al.*, 2019).

Pembedahan merupakan pilihan bagi pasien yang membutuhkan pereda gejala tambahan atau pengendalian komplikasi motorik. (DiPiro *et al.*, 2020). Ada beberapa prosedur terapi bedah untuk PD, termasuk ablasi lesi di otak, DBS dan *brain grafting*. Alat yang digunakan pada terapi DBS mirip dengan alat pacu jantung, yaitu menggunakan elektroda yang dipasang pada beberapa pusat lesi di otak dan terhubung ke alat pemacu yang dipasang di bawah kulit dada. Terapi ini dapat mengurangi gejala motorik untuk waktu yang lebih lama dari terapi farmakologis, tetapi tidak dapat menyembuhkan penyakit. Komplikasi DBS sangat rendah, risiko stroke karena pendarahan otak selama operasi adalah 2-3% dan risiko kematian kurang dari 1% (Hanriko and Anzani, 2018)

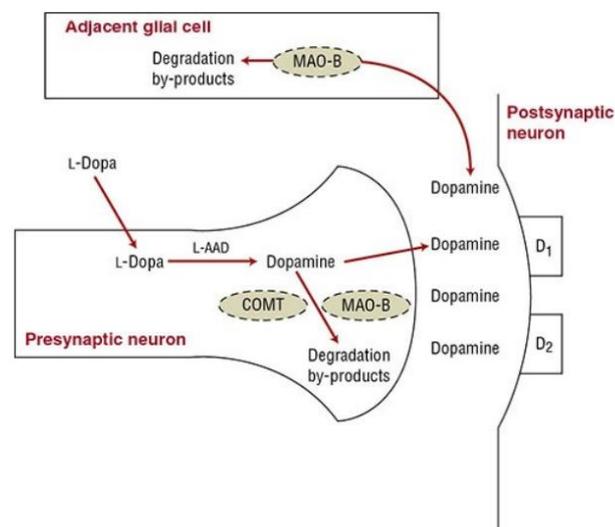
Terapi DBS dapat menunjukkan perbaikan klinis yang bermakna, yaitu berkurang hingga 50-80%. Seorang wanita (44 tahun) mengalami gejala awal PD dan telah menjalani terapi DBS sejak 8 tahun lalu (pada umur 36 tahun). Setelah menjalani terapi

DBS, pasien menunjukkan perbaikan klinis, dan peningkatan kualitas hidup (Muliawan *et al.*, 2018).

2.6 Terapi Farmakologi

2.6.1 Levodopa (L-Dopa)

Levodopa merupakan terapi *gold standard* dalam mengobati PD (Gunawan *et al.*, 2017). L-Dopa (*L-dihydroxyphenylalanine*) adalah prekursor dalam biosintesis dopamin yang dapat menembus *blood brain barrier*. Namun waktu paruhnya cukup singkat (Chonpathompikunlert *et al.*, 2018), sehingga levodopa umumnya dikombinasi dengan inhibitor dekarboksilase asam L-amino perifer (karbidopa atau benserazid). Kemampuan karbidopa dalam menghambat dekarboksilasi levodopa menjadi dopamin di sirkulasi sistemik memungkinkan distribusi levodopa lebih besar ke dalam sistem saraf pusat. Di SNpc, levodopa diubah menjadi dopamin oleh enzim L-asam amino dekarboksilase dan dinonaktifkan oleh enzim MAO dan COMT (DiPiro *et al.*, 2020).



Gambar 2.3 Sintesis dan metabolisme dopamin di dalam neuron striatal

Secara umum penggunaan levodopa memiliki efek terapi dalam memperbaiki rigiditas pada PD, namun untuk mengatasi tremor dan gangguan keseimbangan levodopa ini kurang efektif (Gunawan *et al.*, 2017). Terapi obat PD dengan levodopa memiliki efek samping yang merugikan setelah jangka waktu pengobatan yang lama. Efek samping tersebut yaitu diskinesia akibat obat, akinesia, mual, stomatitis, halusinasi, psikosis, hipotensi, gangguan tidur, kecemasan dan depresi (Chonpathompikunlert *et al.*, 2018).

2.6.2 Agonis Dopamin

Agonis dopamin terbagi dalam dua sub tipe farmakologis, yaitu agonis turunan ergot (bromocriptine) dan agonis non ergot (apomorphine, pramipexole, ropinirole, rotigotine). Agonis non ergot memiliki profil keamanan yang lebih baik dan lebih umum digunakan daripada agonis turunan ergot. Agonis dopamin secara farmakologis merangsang reseptor dopamin (misalnya, D₁, D₂, D₃) yang berguna sebagai monoterapi pada PD ringan hingga sedang, serta sebagai tambahan untuk terapi levodopa/karbidopa (DiPiro *et al.*, 2020).

Dibandingkan dengan terapi levodopa/karbidopa jangka panjang, agonis dopamin secara signifikan mengurangi risiko terjadinya komplikasi motorik (diskinesia) dengan cara menstimulasi reseptor dopamin di substansia nigra (DiPiro *et al.*, 2020). Agonis dopamin ini dapat digunakan untuk mengatasi gejala motorik PD pada tahap awal, namun kurang baik untuk mengatasi gejala motorik pada stadium akhir (Gunawan *et al.*, 2017).

Efek samping yang umum dari agonis dopamin termasuk mual, kebingungan, mengantuk, halusinasi, edema ekstremitas bawah, dan hipotensi ortostatik. Penambahan agonis dopamin ke terapi levodopa/karbidopa juga dapat menyebabkan diskinesia, terutama pada pasien dengan diskinesia yang sudah ada sebelumnya. Efek samping yang kurang umum tetapi serius termasuk perilaku impulsif dan kompulsif, delusi/psikosis, dan gangguan tidur (pola tidur yang tiba-tiba dan tidak terduga). Halusinasi dan delusi dapat dilakukan pengurangan dosis atau penghentian agonis dopamin, dan jika diperlukan, penambahan obat antipsikotik atipikal seperti clozapine, pimavanserin, atau quetiapine. Dari antipsikotik atipikal, hanya pimavanserin yang disetujui FDA untuk psikosis pada PD (DiPiro *et al.*, 2020).

Apomorphine adalah alkaloid aporphine yang aslinya berasal dari morfin, tetapi tidak memiliki sifat narkotik. Apomorphine diberikan secara subkutan karena bioavailabilitas oral yang buruk. Apomorphine diindikasikan untuk pasien dengan PD lanjut yang mengalami episode “off” intermiten meskipun terapi dioptimalkan. Setelah pemberian subkutan, apomorphine menghasilkan respons “on” dalam waktu 20 menit. Dosis efektif berkisar antara 2 sampai 6 mg per injeksi. Tempat suntikan (perut, lengan atas, dan paha atas) harus diputar untuk menghindari perkembangan nodul subkutan. Apomorphine memiliki waktu paruh eliminasi sekitar 40 menit, dengan durasi manfaat bisa hingga 100 menit. Efek samping yang umumnya muncul yaitu mual dan muntah,

sehingga sebelum penggunaan apomorphine, pasien harus diberikan obat antiemetik trimethobenzamide (DiPiro *et al.*, 2020).

Pramipexole dimulai dengan dosis 0,125 mg tiga kali sehari dan ditingkatkan setiap 5 hingga 7 hari, sesuai toleransi, hingga maksimum 1,5 mg tiga kali sehari. Formulasi pramipexole *extended-release* juga tersedia. Ropinirole *immediate-release* dimulai pada dosis 0,25 mg tiga kali sehari dan ditingkatkan 0,25 mg tiga kali sehari setiap minggu hingga maksimum 24 mg/hari. Formulasi ropinirole *extended-release* juga tersedia. Pramipexole diekskresikan melalui ginjal dengan waktu paruh 8 hingga 12 jam. Dosis awal harus disesuaikan pada insufisiensi ginjal (0,125 mg dua kali sehari untuk pembersihan kreatinin 35-59 mL/menit [0,58-0,99 mL/detik], 0,125 mg sekali sehari untuk pembersihan kreatinin 15-34 mL/menit [0,25-0,57 mL/detik]) (DiPiro *et al.*, 2020).

Ropinirole memiliki waktu paruh 6 jam dan di metabolisme oleh CYP1A2; oleh karena itu, penghambat kuat (misalnya, antibiotik fluoroquinolon) dan penginduksi (misalnya, merokok) enzim ini kemungkinan besar akan menyebabkan perubahan dalam pembersihan ropinirole (DiPiro *et al.*, 2020).

Patch transdermal rotigotine dimulai pada 2 mg sekali sehari dan ditingkatkan setiap minggu dengan peningkatan 2 mg untuk mencapai efek terapeutik yang diinginkan. Patch transdermal rotigotine memberikan pelepasan obat secara terus menerus selama periode 24 jam. Situs aplikasi patch harus diputar untuk meminimalkan iritasi kulit dan ruam. Disposisi rotigotine tidak dipengaruhi oleh gangguan hati atau ginjal, dan interaksi obat yang dimediasi oleh sitokrom tidak signifikan (DiPiro *et al.*, 2020).

2.6.3 Inhibitor Monoamine Oxidase-B (MAO-B)

Inhibitor MAO-B dapat digunakan sebagai pengobatan awal PD (Gunawan *et al.*, 2017). Contoh dari inhibitor MAO-B selektif yaitu rasagiline dan safinamide. Inhibitor MAO-B selektif di otak dapat mengganggu degradasi dopamin dan mengakibatkan aktivitas dopaminergik berkepanjangan. Rasagiline dan selegiline mengandung propargylamine, yang merupakan inhibitor MAO-B *irreversible* (tidak dapat diubah), berbeda dengan safinamide, yang merupakan inhibitor MAO-B *reversible* (dapat diubah). Pada dosis terapeutik, ketiga agen ini secara istimewa menghambat MAO-B dibandingkan MAO-A (DiPiro *et al.*, 2020).

Inhibitor MAO-B juga telah diteliti untuk sifat pelindung saraf (secara klinis disebut sebagai modifikasi penyakit). Inhibitor MAO-B memiliki sifat antiapoptosis, dan

penghambatan MAO-B mengalihkan degradasi dopamin ke rute alternatif (yaitu, COMT) yang tidak menghasilkan radikal bebas (DiPiro *et al.*, 2020).

Selegiline, juga dikenal sebagai *L-deprenyl*, digunakan untuk memperpanjang efek levodopa dan biasanya diberikan 5 mg dua kali sehari. Selegiline juga tersedia sebagai formulasi *orally disintegrating tablet* (ODT) yang diberikan 1,25 sampai 2,5 mg sekali sehari, serta formulasi transdermal yang tidak diindikasikan untuk PD. Sebagai terapi tunggal pada PD awal, selegiline memberikan perbaikan sederhana pada fungsi motorik (DiPiro *et al.*, 2020).

Sebagai farmakofor amfetamin, selegiline mengalami metabolisme hati pertama, terutama melalui sitokrom P450 (CYP450) 2B6 dan 2C19, untuk mengakhiri produk L-metamfetamin dan L-amfetamin. Efek samping selegiline yaitu agitasi, insomnia (jika diberikan pada waktu tidur), halusinasi, dan hipotensi ortostatik. Selegiline juga meningkatkan efek puncak levodopa dan dapat memperburuk diskinesia atau gejala psikiatri yang sudah ada sebelumnya seperti delusi (DiPiro *et al.*, 2020).

Rasagiline adalah generasi kedua, *irreversible*, inhibitor MAO-B selektif yang diberikan 0,5 atau 1 mg sekali sehari, dan efektif sebagai monoterapi pada awal PD. Selain itu, rasagiline juga efektif sebagai terapi tambahan untuk mengelola fluktuasi motorik pada PD tingkat lanjut dengan kemanjuran yang mirip dengan entacapone (Fox *et al.*, 2018). Efek samping rasagiline yaitu gastrointestinal (GI) atau neuropsikiatri minimal. Rasagiline dimetabolisme oleh CYP1A2 hati menjadi aminoindan, yang tidak aktif dan tidak memiliki sifat seperti amfetamin (DiPiro *et al.*, 2020).

Safinamide adalah inhibitor MAO-B *reversible* dan selektif yang diberikan dengan dosis 50 atau 100 mg sekali sehari yang diindikasikan sebagai terapi tambahan untuk levodopa/karbidopa untuk mengelola fluktuasi motorik (Fox *et al.*, 2018). Efek non dopaminergik termasuk penghambatan saluran natrium dengan gerbang tegangan yang bergantung pada keadaan dan modulasi pelepasan glutamat. Namun, sejauh mana sifat safinamide ini berkontribusi pada aksi obat secara keseluruhan masih belum jelas. Safinamide dapat ditoleransi dengan baik dengan GI minimal atau efek samping neuropsikiatri dan sebagian besar dimetabolisme enzim non mikrosomal (*cytosolic amidases*) menjadi metabolit tidak aktif yang diekskresikan ke ginjal (DiPiro *et al.*, 2020).

2.6.4 Antikolinergik

Penurunan kadar dopamin dapat meningkatkan gangguan keseimbangan antara dopamin dan asetilkolin yang menyebabkan terjadinya gangguan ekstrapiramidal. Maka dari itu, diperlukan antikolinergik yang mampu menyeimbangkan antara dopamin dan asetilkolin. Penggunaan antikolinergik pada tahap awal diberikan dengan dosis rendah untuk meminimalkan efek samping, selanjutnya dosis dapat ditingkatkan secara perlahan-lahan. Efek samping dari antikolinergik yaitu mulut kering, konstipasi, retensi urin, dan gangguan memori. Antikolinergik lebih efektif pada stadium awal PD, karena dapat mengontrol tremor. Contoh obat antikolinergik biasa digunakan yaitu trihexyphenidyl (Gunawan *et al.*, 2017).

Karena dopamin memberikan umpan balik negatif ke neuron asetilkolin di striatum, maka terjadi degenerasi neuron dopamin nigrostriatal yang menghasilkan peningkatan aktivitas interneuron kolinergik. Aktivitas kolinergik yang meningkat ini diyakini berkontribusi pada tremor PD. Obat antikolinergik (misalnya, benztropine dan trihexyphenidyl) dianggap efektif melawan tremor, tetapi tidak lebih dari agen dopaminergik. Kadang-kadang gejala distonik yang berhubungan dengan PD juga membaik dengan agen antikolinergik. Penggunaan agen antikolinergik dibatasi karena berkembangnya efek samping yang tidak dapat ditoleransi (misalnya efek antikolinergik), yang memerlukan penghentian obat. Efek samping yang umum termasuk penglihatan kabur, kebingungan, sembelit, mulut kering, kesulitan memori, kantuk, dan retensi. Golongan obat ini dihindari pada pasien dengan usia lanjut, defisit kognitif yang sudah ada sebelumnya, dan disfagia (DiPiro *et al.*, 2020).

2.6.5 Amantadine

Amantadine merupakan agen antivirus yang mempunyai aktivitas sebagai antiparkinson. Mekanisme kerja amantadine yaitu dengan cara mempotensiasi respon dopaminergik di susunan saraf pusat. Amantadine dapat melepaskan dopamin dan norepinefrin dari lokasi penyimpanan dan menghambat reuptakenya (Gunawan *et al.*, 2017).

Meskipun amantadine dapat digunakan untuk mengelola gejala tremor, rigiditas, dan bradikinesia, amantadine paling sering digunakan untuk manajemen diskinesia yang diinduksi levodopa (Fox *et al.*, 2018). Amantadine *immediate-release* biasanya diberikan 300 mg/hari dalam dosis terbagi dan *extended-release* formulasi juga tersedia. Mekanisme kerja amantadine yang tepat untuk pengelolaan PD tidak diketahui, tetapi

peningkatan pelepasan dopamin dari terminal presinaptik dan penghambatan reseptor glutamatergik *N-methyl-D-aspartate* (NMDA) terlibat. Sifat antidiskinetik dari amantadine dianggap dimediasi oleh sifat antiglutamat dalam pengaturan diskinesia, tampaknya mendominasi sifat dopaminergik (DiPiro *et al.*, 2020).

Efek samping amantadine yang paling umum adalah halusinasi, pusing, hipotensi ortostatik, edema pedal (Elkurd *et al.*, 2018), kebingungan, dan mulut kering dengan pasien lanjut usia yang sangat rentan mengalaminya. Tidak jarang, amantadine juga dapat menyebabkan suatu kondisi *reversibel* yang ditandai dengan bintik-bintik difus pada kulit yang mengenai ekstremitas atas atau bawah dan sering disertai edema ekstremitas bawah (DiPiro *et al.*, 2020).

2.6.6 Inhibitor Catechol-O-Methyltransferase (COMT)

Inhibitor COMT meningkatkan area levodopa di bawah kurva sekitar 35% sehingga efek levodopa dapat diperpanjang. Contoh inhibitor COMT yaitu entacapone dan tolcapone (DiPiro *et al.*, 2020).

Tolcapone dapat menghambat COMT perifer dan sentral, tetapi penggunaannya dibatasi karena efek samping hepatotoksitas yang fatal, sehingga diperlukan pemantauan yang ketat terhadap fungsi hati (Seppi *et al.*, 2018), selama 6 bulan pertama terapi. Tolcapone disediakan untuk pasien dengan fluktuasi yang tidak merespons terapi lain (DiPiro *et al.*, 2020).

Entacapone memiliki waktu paruh lebih pendek dari tolcapone, dan 200 mg perlu diberikan dengan setiap dosis levodopa/karbidopa hingga maksimum delapan kali per hari. Kombinasi antara tiga produk yaitu levodopa/karbidopa/entacapone menawarkan kemudahan bagi beberapa pasien (tablet yang diberikan lebih sedikit) (DiPiro *et al.*, 2020). Entacapone tidak terkait dengan hepatotoksitas, oleh karena itu, entacapone dianggap efektif dan berguna secara klinis sebagai terapi tambahan untuk mengelola fluktuasi motorik (Seppi *et al.*, 2018).

Dengan kedua agen tersebut, peningkatan efek samping dopaminergik dapat terjadi dan umumnya dapat dikelola dengan pengurangan dosis levodopa/karbidopa. Pasien harus diberi tahu efek samping lainnya termasuk perubahan warna urin menjadi oranye kecoklatan dan keterlambatan timbulnya diare (beberapa minggu sampai beberapa bulan kemudian) (DiPiro *et al.*, 2020). Dosis entacapone yaitu 200 mg per oral dengan setiap dosis levodopa, maksimum 2 g/hari (Mouchaileh and Hughes, 2020).

2.7 Dopamin

Dopamin merupakan monoamina yang bertindak sebagai pemancar neurohumoral di ujung saraf simpatis pasca ganglion dan daerah tertentu di dalam otak. Ada dua kelas reseptor dopamin postsinaptik yaitu D₁-like (D₁ dan D₅) dan D₂-like (D₂, D₃, D₄). Reseptor presinaptik atau autoreseptor untuk dopamin terdapat di otak. Dopamin juga agonis reseptor adrenergik alfa dan beta terutama reseptor D₁ membantu dalam dilatasi pembuluh darah. Dopamin paling banyak terdapat di korpus striatum bagian dari motorik ekstrapiramidal yang berkaitan dengan koordinasi gerakan, terdapat juga dibagian korteks frontal, sistem limbik, dan hipotalamus dalam konsentrasi tinggi. Dopamin tidak melewati sawar darah otak, sehingga tidak dapat diambil atau diberikan langsung untuk hasil terapeutik (Sultana and Saraswathi, 2016).

Dopamin adalah neurotransmitter utama di *substantia nigra* (SN) yang memainkan peran penting dalam gerakan otot-otot tubuh dan kurangnya dopamin menyebabkan berbagai gejala PD. Kekurangan dopamin membuat sulit untuk mengendalikan gerakan dan gerakan bebas (Musadir, 2019). Ada 3 kelompok neuron utama yang mensintesis dopamin, yaitu SN, *ventral tegmental area* (VTA) dan hipotalamus nukleus, sedangkan kelompok neuron yang lebih kecil adalah bulbusolfactory dan retina (Gunawan *et al.*, 2017). Dopamin sangat penting untuk mengontrol gerakan normal dan menjaga keseimbangan tubuh, karena dopamin merupakan neurotransmitter yang bertugas untuk mentransfer informasi gerakan dari SN ke striatum (Filograna *et al.*, 2016). Dopamin dapat bertindak sebagai pengkhelat logam, karena zat besi terakumulasi dalam neuron dopaminergik pasien PD, menghasilkan OH⁻ melalui reaksi fenton. Selain itu, dopamin juga dapat dimetabolisme menjadi DOPAC dan HVA dengan adanya MAO, flavoprotein di membrane mitokondria luar (Hatziaapiou *et al.*, 2019).

2.8 Antioksidan

Antioksidan adalah molekul yang mampu menstabilkan atau menonaktifkan radikal bebas sebelum menyerang sel, selain itu juga dapat menghambat atau menunda oksidasi substrat. Antioksidan memiliki fungsi pencegahan dan perlindungan untuk penyakit terkait usia seperti penyakit kardiovaskular, kanker, kelainan neurodegeneratif, dan berbagai kondisi kronis lainnya (Zalukhu *et al.*, 2016). Ada dua kategori dasar antioksidan, yaitu sintesis dan alami. Penggunaan antioksidan sintetis terbatas karena efek sampingnya. Oleh karena itu, antioksidan alami dari tanaman diperlukan karena

dapat menghasilkan banyak antioksidan untuk mengendalikan stres oksidatif (Zalukhu *et al.*, 2016).

Manusia memiliki sistem antioksidan kompleks, baik enzimatik maupun non enzimatik yang bekerja secara sinergis untuk melindungi sel-sel dan sistem organ dari kerusakan akibat radikal bebas. Antioksidan endogen memainkan peran penting dalam memelihara fungsi seluler yang optimal dan kesehatan sistemik umum (Zalukhu *et al.*, 2016). Pada dasarnya antioksidan endogen merupakan enzim yang secara katalitik menghilangkan oksidan (Haerani *et al.*, 2018).

Antioksidan dapat dibedakan menjadi antioksidan endogen dan antioksidan eksogen. Antioksidan endogen terdiri dari endogen enzimatik (misalnya: *superoxide dismutase* [SOD], *superoxide reductase* [SOR], *glutathione peroksidase* [GSH-Px], dan *catalase* [CAT]), endogen non enzimatik (misalnya: gout, GSH, bilirubin, tiol, albumin, dan faktor nutrisi termasuk vitamin, fenol) (Zalukhu *et al.*, 2016). Enzim tersebut berperan untuk mencegah kerusakan oksidatif dan mengurangi kandungan oksidan (Haerani *et al.*, 2018). Sedangkan antioksidan eksogen berasal dari luar tubuh, misalnya vitamin C, vitamin E (tokoferol), organosulfur, organosulfur, flavonoid, thymoquinone, statin, niasin, phycocyanin dan lainnya. Saat ini ada banyak penelitian yang terkait dengan fungsi biokimia antioksidan alami dari tanaman obat, buah-buahan dan sayuran yang dapat mencegah kerusakan oksidatif (Mareta, 2020).

Beberapa antioksidan nutrisi bekerja dengan cara menetralkan radikal bebas, menurunkan konsentrasi peroksida, meningkatkan oksidasi membran, menstimulasi besi untuk mengurangi produksi *reactive oxygen species* (ROS), dan menetralkan ROS melalui metabolisme lipid, kolesterol ester, dan asam lemak bebas berantai pendek (Zalukhu *et al.*, 2016).

2.9 Hubungan Antioksidan, Stres Oksidatif, dan Parkinson

Stres oksidatif merupakan penyebab utama berbagai penyakit seperti PD, kanker, peradangan, gangguan jantung serta penyakit yang berhubungan dengan sistem kekebalan tubuh (Sharma *et al.*, 2016). Peningkatan stres oksidatif menyebabkan pelepasan ROS yang berlebihan sehingga menimbulkan kerusakan mitokondria dan inflamasi pada neuron (Kavuri *et al.*, 2020). Stres oksidatif terjadi ketika kemampuan sistem antioksidan endogen dikalahkan oleh pembentukan ROS (Filograna *et al.*, 2016).

Pembentukan ROS diperburuk pada PD karena peradangan saraf, degradasi dopamin, deplesi GSH, disfungsi mitokondria, dan gangguan homeostasis seluler normal

dari besi atau Ca^{2+} . Kadar ROS yang meningkat secara abnormal memiliki efek merusak pada sistem saraf pusat (SSP), karena sel saraf adalah sel pasca-mitosis, sehingga tidak mampu berkembang biak dan oleh karena itu, sangat rentan terhadap stres oksidatif, yang menyebabkan kerusakan saraf *irreversible* (Hatziagapiou *et al.*, 2019). Biomolekul seperti lipid, protein, dan DNA dirusak oleh ROS dan *reactive nitrogen species* (RNS), produk sampingannya diamati di SN dan striatum otak post-mortem PD manusia (Rai *et al.*, 2017)

Stres oksidatif mengacu pada ketidakseimbangan antara sistem oksidasi dan sistem antioksidan, mengakibatkan akumulasi berlebihan zat oksidatif, seperti ROS dan RNS. ROS meliputi radikal anion superoksida (O_2^-), radikal hidroksil (OH^-), dan hidrogen peroksida (H_2O_2); RNS termasuk NO, nitrogen dioksida (NO_2), dan peroksinitrit (ONOO^-). Sistem antioksidan terutama terdiri dari dua sub tipe: (1) sistem antioksidan enzimatik, termasuk SOD, CAT, dan GSH-Px (Zhao *et al.*, 2019), hidroperoksidase dapat mencegah stres oksidatif dengan menghambat oksidasi molekuler (Simanjuntak and Zulham, 2020). dan (2) sistem antioksidan non enzimatik, termasuk vitamin C, vitamin E, glutathione, melatonin, asam alfa-lipoat, karotenoid, dan elemen jejak dari tembaga, seng, selenium (Zhao *et al.*, 2019).

Radikal bebas adalah senyawa yang mengandung elektron tidak berpasangan dalam orbitnya sehingga sangat reaktif dengan molekul sekitarnya. Hal tersebut akan menyebabkan kerusakan pada lipid, protein, dan asam nukleat (Mareta, 2020). Radikal bebas akan menghasilkan stres oksidatif jika jumlahnya berlebih, situasi ini akan menyebabkan kerusakan oksidatif pada tingkat sel, jaringan ke organ yang akan mempercepat proses penuaan dan timbulnya penyakit (Simanjuntak and Zulham, 2020). Tubuh manusia telah mengembangkan berbagai mekanisme untuk mengurangi kerusakan oksidatif dan melawan efek berbahaya dari reaksi radikal bebas yang terjadi di dalam sel tubuh (Sharma *et al.*, 2016). Antioksidan dapat mengontrol autoksidasi dengan menghambat pembentukan radikal bebas dan selanjutnya mengurangi stres oksidatif (Simanjuntak and Zulham, 2020). Berbagai mekanisme antioksidan baik endogen maupun eksogen berperan penting dalam memerangi stres oksidatif. Oleh karena itu, suplementasi antioksidan baik alami maupun sintetis telah menjadi praktik yang semakin populer (Sharma *et al.*, 2016).

BAB III

METODOLOGI PENELITIAN

3.1 Waktu Penelitian

Februari 2021 - Mei 2021

3.2 Subyek Penelitian

Tanaman herbal dengan kandungan senyawa antioksidan yang berpengaruh terhadap penyakit Parkinson.

3.3 Metode Pengumpulan Data

3.3.1 Rancangan Strategi Pencarian Literatur *Review*

Literatur yang digunakan untuk dijadikan referensi pada artikel ilmiah ini terdiri dari sumber pustaka primer berupa jurnal ilmiah atau jurnal penelitian nasional maupun internasional dan sumber pustaka sekunder berupa *ebook* internasional. Sementara strategi dalam pencarian literatur dilakukan dengan menggunakan *database* seperti *Google Scholar*, *PubMed*[®], *ScienceDirect*, dan Portal Garuda. Adapun kata kunci atau *keyword* yang digunakan pada *database Google Scholar* dan Portal Garuda yaitu “Penyakit Parkinson”, “Antioksidan”, “Radikal Bebas”, “Stres Oksidatif”, “Tanaman Herbal sebagai Antiparkinson”, “Tanaman Herbal sebagai Antioksidan”. Sedangkan pada *database Google Scholar*, *PubMed*[®], dan *ScienceDirect* yaitu “*Parkinson’s Disease*”, “*Antioxidants*”, “*Free Radicals*”, “*Oxidative Stress*”, “*Herbal Plants as Anti-Parkinson’s*”, “*Herbal Plants as Antioxidants*”.

3.3.2 Kriteria Literatur *Review*

Proses pemilihan literatur dilakukan berdasarkan kriteria jurnal yang berkaitan dengan tujuan dan tema atau topik artikel ilmiah. Setelah mendapatkan literatur yang dikehendaki, kemudian dilakukan proses skrining berdasarkan kriteria inklusi. Jurnal ilmiah atau jurnal penelitian diskriminasi berdasarkan judul, abstrak, kata kunci atau *keyword*, dan keseluruhan isi teks. Kriteria inklusi berupa jurnal ilmiah atau jurnal penelitian yang diterbitkan 5 tahun terakhir (2016-2020) dan membahas tentang aktivitas antioksidan dari tanaman herbal yang berpengaruh terhadap PD. Kemudian untuk kriteria eksklusi berupa jurnal ilmiah atau jurnal penelitian yang diterbitkan lebih dari 5 tahun,

tidak spesifik dengan topik artikel ilmiah, dan tidak memuat informasi mengenai tanaman herbal dengan aktivitas antioksidan yang berpengaruh terhadap PD.

Tabel III.1 Literatur *Review* Terpilih

<i>Database</i>	Temuan	Literatur Terpilih
<i>Google Scholar</i>	43	7
<i>PubMed</i> [®]	29	8
<i>Science Direct</i>	22	2
Portal Garuda	15	3
Jumlah	109	20