

**REVIEW: EFEK PELINDUNG SARAF (NEUROPROTEKTIF) EKSTRAK
TANAMAN TERHADAP PENYAKIT PARKINSON**

ARTIKEL ILMIAH

Laporan Tugas Akhir

**Syifa Fitriyanda Salsabila
11171109**



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

LEMBAR PENGESAHAN

SKRIPSI

**REVIEW: EFEK PELINDUNG SARAF (NEUROPROTEKTIF) EKSTRAK
TANAMAN TERHADAP PENYAKIT PARKINSON**

ARTIKEL ILMIAH


Laporan Tugas Akhir

Diajukan untuk memenuhi syarat kelulusan Program Strata I Farmasi

**Syifa Fitriyanda Salsabila
11171109**

Bandung, 3 Agustus 2021

Pembimbing Utama,
Menyetujui,



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

Pembimbing Serta,



(Dr. Apt. Yani Mulyani, M.Si)
NIDN. 0421117803

ABSTRAK

REVIEW: EFEK PELINDUNG SARAF (NEUROPROTEKTIF) EKSTRAK TANAMAN TERHADAP PENYAKIT PARKINSON

Oleh:

Syifa Fitriyanda Salsabila

11171109

Penyakit Parkinson (PD) merupakan penyakit neurodegeneratif progresif yang disebabkan oleh hilangnya neuron dopamin dan adanya agregat yang mengandung α -synuclein di substansia nigra pars compacta (SNpc). Diantara berbagai jenis terapi pelindung saraf, produk alami merupakan agen terapi yang potensial untuk PD. Tujuan review artikel ini untuk menggambarkan efek pelindung saraf ekstrak tanaman terhadap Penyakit Parkinson (PD). Metode pencarian dilakukan pada database elektronik yaitu Google Scholar, ScienceDirect, dan PubMed®. Terdapat 111 Jurnal ilmiah yang telah di saring menjadi 20 jurnal ilmiah dan merupakan jurnal internasional yang diterbitkan 5 tahun terakhir (2015-2020). Kata kunci yang digunakan diantaranya “*Parkinson’s Disease*”, “*Neuroprotective Effects*”, “*Neuroprotection*”, “*Plant Extracts*”, “*Natural Products*” dan “*Parkinson’s Disease Model*”. Beberapa studi eksperimen menunjukkan kemampuan pelindung saraf dari berbagai ekstrak tanaman untuk melindungi dari neurotoksisitas, melalui beberapa jalur pelindung saraf diantaranya aktivitas antioksidan, aktivitas antiinflammasi, dan aktivitas antiapoptosis. Ekstrak tanaman terbukti memiliki efek pelindung saraf yang kuat sehingga menjadikannya sebagai calon obat potensial untuk terapi pencegahan atau pengobatan Penyakit Parkinson (PD), diantaranya ekstrak tanaman *Mucuna pruriens*, *Ficus religiosa*, *Centella asiatica*, *Epipremnum aureum*, *Camellia sinensis*, *Myrica esulenta*, *Carthamus tinctorius*, *Hypericum perforatum*, *Ginkgo biloba*, *Spirulina platensis*, *Piper longum*, *Vitis vinifera*, *Glycine max*, *Juniperus communis*, *Uncaria rhynchophylla*, *Olea europaea*, *Agaricus blazei*, dan *Coptis chinensis*.

Kata Kunci: Penyakit Parkinson (PD), Pelindung Saraf, Ekstrak.

ABSTRACT

REVIEW: NEUROPROTECTIVE EFFECT OF PLANTS EXTRACT AGAINST PARKINSON'S DISEASE

By:

Syifa Fitriyanda Salsabila

11171109

*Parkinson's disease (PD) is a progressive neurodegenerative disorder caused by the loss of dopaminergic neurons and the exist of α -synuclein aggregates in the substantia nigra pars compacta (SNpc). Among the various types of neuroprotective therapy, natural products are potential therapeutic agents for PD. The aim of this study is to describe the neuroprotective effect of plant extracts against Parkinson's Disease (PD). The search strategy was carried out on electronic databases, namely Google Scholar, ScienceDirect, and PubMed®. There are 111 scientific journals that have been filtered into 20 scientific journals which are international journals published in the last 5 years (2015-2020). The keywords used include "Parkinson's Disease", "Neuroprotective Effects", "Neuroprotection", "Plant Extracts", "Natural Products" and "Parkinson's Disease Model". Several experimental studies have shown the neuroprotective ability of various plant extracts to protect against neurotoxicity, through several neuroprotective pathways including antioxidant activity, anti-inflammatory activity, and antiapoptotic activity. Plant extracts have been shown to have strong neuroprotective effects, making them as potential drug candidates for prevention or treatment of Parkinson's Disease (PD), there are *Mucuna pruriens*, *Ficus religiosa*, *Centella asiatica*, *Epipremnum aureum*, *Camellia sinensis*, *Myrica esulenta*, *Carthamus tinctorius*, *Hypericum perforatum*, *Ginkgo biloba*, *Spirulina platensis*, *Piper longum*, *Vitis vinifera*, *Glycine max*, *Juniperus communis*, *Uncaria rhynchophylla*, *Olea europaea*, *Agaricus blazei*, and *Coptis chinensis*.*

Keywords: Parkinson's Disease (PD), Neuroprotective, Extract.

KATA PENGANTAR

Assalamu'alaikum Wr. Wb.

Puji serta syukur penulis panjatkan kehadirat Allah SWT karena atas berkat rahmat dan karunianya, sehingga penulis dapat menyelesaikan artikel ilmiah yang berjudul “**REVIEW: EFEK PELINDUNG SARAF (NEUROPROTEKTIF) EKSTRAK TANAMAN TERHADAP PENYAKIT PARKINSON**”.

Artikel ilmiah ini dibuat untuk memenuhi salah satu persyaratan kelulusan bagi mahasiswa program studi Sarjana Farmasi di Fakultas Farmasi Universitas Bhakti Kencana. Dalam penyusunan artikel ilmiah ini, tentu saja penulis mengalami banyak kesulitan dan hambatan. Namun berkat bantuan dari berbagai pihak, akhirnya artikel ilmiah ini dapat terselesaikan dengan baik dan tepat pada waktunya. Penulis banyak mendapatkan bantuan berupa pelajaran, motivasi, dan bimbingan yang sangat berharga mulai dari awal penyusunan hingga akhir penyusunan artikel ilmiah ini, sehingga dalam kesempatan ini penulis ingin mengucapkan rasa syukur dan terimakasih sebanyak banyaknya kepada berbagai pihak yang telah membantu, yaitu:

1. Dr. Apt. Entris Sutrisno, M.Si, 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 Sarjana Farmasi Universitas Bhakti Kencana.
4. Apt. Widya Aligita, M.Si, selaku pembimbing utama yang telah memberikan bimbingan, dukungan, nasehat, motivasi, dan pengarahan sehingga penyusunan artikel ilmiah ini dapat terselesaikan dengan baik.
5. Dr. Apt. Yani Mulyani, M.Si, selaku pembimbing serta yang telah memberikan bimbingan, bantuan, dorongan, nasehat dan masukan kepada penulis demi kesempurnaan artikel ilmiah ini.
6. Anne Yuliantini, M.Si, selaku dosen wali yang telah menjadi orang tua kedua di Universitas Bhakti Kencana
7. Bapak dan Ibu Dosen Fakultas Farmasi Universitas Bhakti Kencana yang telah memberikan berbagai ilmu pengetahuan dan juga arahan dalam menyelesaikan artikel ilmiah.
8. Staf akademik Fakultas Farmasi Universitas Bhakti Kencana yang telah banyak membantu penulis di bidang akademik dan kemahasiswaan.

9. Kedua orang tua penulis yang telah memberi berbagai macam bantuan kepada penulis baik bantuan dalam bentuk doa, motivasi, dan materi.

Penulis menyadari bahwa artikel ilmiah ini masih jauh dari kata sempurna. Oleh karena itu, penulis mengharapkan segala kritik dan saran dari berbagai pihak guna memperbaiki artikel ilmiah ini. Semoga Allah SWT senantiasa memberikan balasan kepada seluruh pihak yang telah membantu penulis dalam menuntaskan penulisan artikel ilmiah ini.

Wabillahittaufik walhidayah wassalamu'alaikum Wr. Wb.

Bandung, 3 Agustus 2021



Syifa Fitriyanda Salsabila

DAFTAR ISI

ABSTRAK	i
ABSTRACT	ii
KATA PENGANTAR	iii
DAFTAR ISI	v
DAFTAR TABEL	vii
DAFTAR GAMBAR	viii
DAFTAR LAMPIRAN	ix
DAFTAR SINGKATAN DAN LAMBANG	x
BAB I. PENDAHULUAN	1
1.1 Latar belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	3
1.3 Tujuan dan Manfaat	3
1.3.1 Tujuan	3
1.3.2 Manfaat	3
1.4 Hipotesis	4
BAB II. TINJAUAN PUSTAKA	5
2.1 Definisi Penyakit Parkinson	5
2.2 Dopamin	5
2.3 Etiologi Penyakit Parkinson	5
2.4 Gejala Penyakit Parkinson	6
2.5 Patofisiologi Penyakit Parkinson	7
2.6 Terapi Non-Farmakologi Penyakit Parkinson	8
2.7 Terapi Farmakologi Penyakit Parkinson	8
2.7.1 Carbidopa/ L-Dopa	9
2.7.2 Agonis-DA (Dipaminergik)	9
2.7.3 Inhibitor MAO-B	11
2.7.4 Amantadine	12
2.7.5 Inhibitor COMT (Catechol-o-methylransferase)	12
2.7.6 Antikolinergika (Parasimpatolitik)	13
BAB III. METODOLOGI PENELITIAN	15
BAB IV. PROSEDUR PENELITIAN	18
4.1 Memilih Tema/Topik Yang Akan Dijadikan Review Jurnal	18
4.2 Mencari Sumber (Jurnal/ Artikel Ilmiah) Sebagai Bahan Review Jurnal	18

4.3 Mengevaluasi Jurnal /Artikel Ilmiah Yang Telah Didapat	18
4.4 Mengkaji Dan Menganalisis Jurnal /Artikel Ilmiah Yang Telah Didapat	18
4.5 Mengutip Literature Dengan Benar	18
4.6 Membuat Tabel Ringkasan.....	19
4.7 Menginterpretasikan tabel ringkasan.....	19
4.8 Pengecekan Plagiarisme.....	19
4.9 Analisis Hasil Akhir.....	19
4.10 Submit Review Jurnal	19
BAB V. HASIL ARTIKEL ILMIAH LITERATUR DAN PEMBAHASAN.....	20
5.1 Hasil Kajian Literatur Review	20
5.2 Pembahasan	27
BAB VI. SIMPULAN DAN SARAN	32
6. 1 Kesimpulan	32
6.2 Saran.....	32
DAFTAR PUSTAKA.....	33
LAMPIRAN	40

DAFTAR TABEL

Tabel 2. 1. Golongan Obat Agonis DA (Dopaminergik)	10
Tabel 2. 2. Golongan Obat Inhibitor Monoamine oxidase-B (MAO-B).....	12
Tabel 2. 3. Golongan Obat Antikolinergik.....	13
Tabel 2. 4. Sumber Literatur terpilih	15
Tabel 5. 1. Hasil Penelitian Mengenai Ekstrak Tanaman Herbal Dan Efek Pelindung Sarafnya Terhadap Model Eksperimen PD.....	20

DAFTAR GAMBAR

Gambar 3. 1. Tahapan Dalam Pencarian Artikel Ilmiah	16
---	----

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Format Surat Pernyataan Bebas Plagiasi	40
Lampiran 2. Format Surat Persetujuan untuk Dipublikasikan di Media Online	41
Lampiran 3. Bukti Perizinan Tanda Tangan oleh Dosen Pembimbing Utama	42
Lampiran 4. Bukti Perizinan Tanda Tangan oleh Dosen Pembimbing Serta.....	43
Lampiran 5. Hasil Cek Plagiarisme oleh LPPM	44
Lampiran 6. Letter of Submission on JIF (Jurnal Ilmiah Farmasi)	45
Lampiran 7. Pemberitahuan Revisi Manuskrip Review Article Bagian Pertama	46
Lampiran 8. Pemberitahuan Revisi Manuskrip Review Article Bagian Kedua.....	47

DAFTAR SINGKATAN DAN LAMBANG

SINGKATAN	MAKNA
6-OHDA	6-Hydroxydopamine
ATP	Adenosine Triphosphate
CAT	Catalase
COMT	Catechol-O-methyl transferase
DA	Dopamine
DAT	Dopamine Transporter
DOPAC	3,4-Dihydroxyphenylacetic Acid
GSH	Glutathione
iNOS	Inducible Nitric Oxide Synthase
L-DOPA	Dihydroxy Phenyl Alanine
MAO-B	Monoamine Oxidase-B
MDA	Malondialdehyde
MPP+	1-Methyl-4-phenylpyridinium
MPTP	1-Methyl-4-phenyl-1,2,3,6- tetrahydropyridine
PD	Parkinson's Disease
ROS	Reactive Oxygen Species
ROT	Rotenone
SNpc	Substantia Nigra Pars Compacta
SOD	Superoxide Dismutase
TBARS	Thiobarbituric Acid Reactive Substance
TH	Tirosin Hidroksilase

BAB I. PENDAHULUAN

1.1 Latar belakang

Penyakit Parkinson (PD) merupakan penyakit neurodegeneratif progresif kedua yang paling umum, disebabkan oleh hilangnya neuron dopamin dan adanya agregat yang mengandung α -synuclein di substansia nigra pars compacta (SNpc) (Q. Wang *et al.*, 2015). Dopaminergik dan neuron lain dalam substansia nigra hilang secara progresif, sehingga mengakibatkan kerusakan sistem saraf pada otak (Bais *et al.*, 2015). Mekanisme molekuler yang menyebabkan hilangnya neuron dopaminergik yang mengandung neuromelanin di substansia nigra dan penyebab gejala motorik penyakit Parkinson masih belum diketahui (Segura-Aguilar *et al.*, 2014).

Seiring dengan peningkatan populasi manusia lanjut usia (lansia) (the greying of the world) penyakit neurodegeneratif salah satunya penyakit Parkinson (PD), menjadi suatu masalah global yang semakin meningkat (Tjay & Rahardja, 2015). Kisaran penderita penyakit Parkinson (PD) dapat diperkirakan berdasarkan usia, 10 dari 100.000 orang pada usia 50-59 tahun merupakan penderita PD. Sedangkan pada usia 80-89 tahun terdapat sekitar 120 dari 100.000 orang yang didiagnosis dengan PD per tahun. Demikian pula, prevalensi PD juga meningkat seiring bertambahnya usia, PD mempengaruhi kurang dari 0,5% orang berusia 60-an dan 2,5% yang berusia lebih dari 80 tahun. Usia pada saat diagnosis PD berkisar antara 55 - 65 tahun (DiPiro *et al.*, 2020). Tahun 2016 tercatat ada sekitar 6,1 juta penderita PD di seluruh dunia dan meningkat 2,4 kali lipat dibandingkan tahun 1990. Penderita PD pria berjumlah 3,2 juta jiwa dan wanita berjumlah 2,9 juta jiwa, sehingga penderita Parkinson pria lebih banyak dibandingkan dengan wanita (Ray Dorsey *et al.*, 2018).

Gejala klinis utama PD adalah tremor, kekakuan otot, diskinesia, dan ketidakseimbangan postur tubuh dan gerakan. Dalam kasus yang parah, aktivitas sehari-hari termasuk makan dan berpakaian juga terganggu (H. Zhang *et al.*, 2017). Dibandingkan dengan lansia normal, pasien lansia yang menderita Penyakit Parkinson (PD) telah di laporkan memiliki kualitas hidup yang sangat rendah, penurunan kualitas hidup berhubungan dengan depresi, insomnia, dan lain-lain, sehingga secara pasti menurunkan aktivitas kehidupan sehari-hari (Marumoto *et al.*, 2019).

Standar emas pengobatan adalah terapi levodopa. Namun, rejimen pengobatan dapat mencakup banyak obat untuk mengontrol komplikasi motorik dan gejala non-motorik (Mouchaileh & Hughes, 2020). Umumnya terdiri dari pemberian obat levodopa dan biperiden, yang mengurangi efektivitas penyakit dan perkembangan gejalanya (da Costa *et al.*, 2017). Strategi pengobatan alternatif perlu dikembangkan karena penggunaan jangka panjang L-dopa menuntut peningkatan dosis yang progresif dan pasti menghasilkan berbagai komplikasi, termasuk fluktuasi motorik yang disebut L-dopa-induced dyskinesia (LID). Obat-obatan sintesis untuk PD dapat menyebabkan efek samping yang merugikan bagi penderita PD. Diantaranya kesulitan tidur akibat eksitasi, gangguan fungsi hati, gangguan fungsi ginjal, halusinasi, depresi dan dyskinesia, jika obat digunakan terus menerus dan pada dosis yang berlebih. Hal ini dapat terjadi karena terbentuknya dopamin di berbagai organ (Sandhua & Cranab, 2013). Sehingga sangat penting untuk dilakukan penelitian mengenai obat PD dengan efek samping yang lebih rendah. Untuk mengidentifikasi terapi tambahan baru dengan efek sinergis potensial dalam kombinasi dengan L-dopa banyak herbal formula telah dievaluasi (Ahn *et al.*, 2017).

Penyakit Parkinson menyebabkan konsekuensi yang merugikan baik bagi individu maupun masyarakat secara keseluruhan, sehingga membentuk subjek studi yang penting dan menuntut pemahaman yang mendesak tentang mekanisme perilaku dan neurokimia yang terlibat dalam penyakit ini (F. Zhang *et al.*, 2015). Oleh karena itu, untuk mengakses potensi obat sintetik dan tanaman herbal untuk mengobati gejala PD, studi *in vivo* yang cermat menggunakan model eksperimental yang mapan telah banyak dilakukan (F. Zhang *et al.*, 2015). Diantara berbagai jenis terapi pelindung saraf (neuroprotektif) yang mungkin untuk PD, produk alami adalah jenis terapi yang paling potensial. Produk alam adalah segala sesuatu yang dihasilkan oleh organisme hidup, termasuk ekstrak tumbuhan, hasil laut, komposisi mikroba atau metabolitnya di dalam tubuh, dan komposisi kimiawi endogen manusia dan hewan (J. Li *et al.*, 2019).

Jalur patologis utama yang bertanggung jawab atas kematian neuron dopaminergik pada PD, belum diketahui. (Ibrahim *et al.*, 2016). Bukti terbaru menunjukkan stres oksidatif, aktivasi mikroglial, peradangan saraf, dan mekanisme apoptosis terlibat pada patologi PD (Pringsheim *et al.*, 2014). Beberapa tanaman obat, senyawa aktif, dan ekstraknya memberikan efek pelindung saraf terhadap kematian

sel saraf (Du *et al.*, 2010). Hasil studi menunjukkan bahwa bagian dari senyawa aktif yang diekstrak dari obat-obatan herbal, ekstrak herbal dan formulasi herbal memiliki efek terhadap model percobaan PD baik *in vitro* maupun *in vivo*. Karena beberapa senyawa bioaktif dari ekstrak herbal memiliki efek positif pada model PD *in vitro* dan *in vivo*, telah terjadi peningkatan minat terhadap produk herbal untuk pengobatan PD (X. Z. Li *et al.*, 2013). Dalam review artikel ini, bertujuan untuk menggambarkan secara singkat berbagai tanaman yang memiliki efek neuroprotektif terhadap berbagai hewan model penyakit Parkinson. Beberapa penelitian telah menunjukkan sifat pelindung saraf yang menjanjikan yang dikaitkan dengan ekstrak tanaman seperti *Mucuna pruriens* (Adi *et al.*, 2018), *Ficus religiosa* (L.) (Bhangale & Acharya, 2016), *Centella asiatica* (Khotimah *et al.*, 2015; Teerapattarakon *et al.*, 2018), *Epipremnum aureum* (Sood *et al.*, 2020), *Camellia sinensis* (Bitu Pinto *et al.*, 2015), *Myrica esulenta* (Kabra *et al.*, 2020), *Carthamus tinctorius* (Ablat *et al.*, 2016; Ren *et al.*, 2016), *Hypericum perforatum* (Kiasalari *et al.*, 2016), *Ginkgo biloba* (El-Ghazaly *et al.*, 2015), *Spirulina platensis* (Lima *et al.*, 2017), *Piper longum* (Bi *et al.*, 2015), *Vitis vinifera* (Ben Youssef *et al.*, 2019), *Glycine max* (Jacquet *et al.*, 2020), *Juniperus communis* (Bais *et al.*, 2015), *Uncaria rhynchophylla* (Zheng *et al.*, 2021), *Olea europaea* (Sarbishegi *et al.*, 2018), *Agaricus blazei* (Chandarakesan *et al.*, 2018), dan *Coptis chinensis* (Friedemann *et al.*, 2016).

1.2 Rumusan Masalah

- Tanaman apa sajakah yang memiliki efek pelindung saraf (neuroprotektif) terhadap penyakit Parkinson?
- Apa pengaruh ekstrak tanaman tersebut terhadap mekanisme perlindungan saraf (neuroprotektif) pada penyakit Parkinson (PD) ?

1.3 Tujuan dan Manfaat

1.3.1 Tujuan

Menggambarkan berbagai ekstrak tanaman yang memiliki efek pelindung saraf (neuroprotektif) dan mekanismenya terhadap Penyakit Parkinson (PD).

1.3.2 Manfaat

Menjadi sumber referensi dan dasar pengembangan terkait tanaman yang memiliki efek neuroprotektif terhadap Penyakit Parkinson (PD).

1.4 Hipotesis

Studi terbaru menunjukkan bahwa bagian dari senyawa aktif yang diekstrak dari obat-obatan herbal, ekstrak herbal dan formulasi herbal memiliki efek terhadap model PD baik in vitro maupun in vivo. Karena beberapa senyawa bioaktif dari ekstrak herbal memiliki efek positif pada model PD in vitro dan in vivo, telah terjadi peningkatan minat terhadap produk herbal untuk pengobatan PD (X. Z. Li et al., 2013).

BAB II. TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Definisi Penyakit Parkinson

Penyakit neurodegeneratif adalah kondisi dimana sel-sel otak kehilangan kemampuannya untuk menghasilkan neurotransmitter sehingga menyebabkan adanya penumpukan protein di otak (Jayanthi & Vijayalakshmi, 2018). Hilangnya selektif neuron dopaminergik dan adanya agregat yang mengandung α -synuclein di substansia nigra pars compacta (SNpc) merupakan tanda dari penyakit Parkinson (PD) (Q. Wang *et al.*, 2015). Dopaminergik dan neuron lain dalam substansia nigra hilang secara progresif, sehingga mengakibatkan kerusakan sistem saraf pada otak (Bais *et al.*, 2015). α -synuclein adalah 140 protein asam amino, terutama terlokalisasi di terminal prasinaps di otak. α -synuclein biasanya tidak terstruktur dan larut protein. Meskipun fungsi fisiologis rinci dari α -synuclein masih belum jelas, penelitian terbaru menunjukkan bahwa α -synuclein memainkan peran penting dalam fungsi sinaptik (Khotimah *et al.*, 2015). Setidaknya pasien dengan PD menunjukkan gejala bradikinesia dan salah satu dari gejala berikut diantaranya tremor saat istirahat, kekakuan otot, atau ketidakstabilan postur tubuh (DiPiro *et al.*, 2020).

2.2 Dopamin

Otak memerlukan mediator berupa neurotransmitter dopamin yang berfungsi untuk mengatur dan juga mengkoordinasi gerakan. Neurotransmitter dopamin dihasilkan oleh sel-sel saraf substansia nigra pars compacta, jika sel saraf tersebut mengalami kerusakan, maka produksi dopamin pun akan menurun sehingga mengakibatkan resiko timbul gerakan yang abnormal (Ardhianta *et al.*, 2019). Pengobatan dopaminergik mengurangi tremor pada beberapa pasien, tetapi banyak pasien mengalami tremor yang resistan terhadap dopamin (Dirkx *et al.*, 2017).

2.3 Etiologi

Penyebab dari penyakit Parkinson (PD) secara pasti belum diketahui dengan jelas, tetapi ada beberapa faktor yang diketahui terlibat dalam penyakit ini diantaranya yaitu faktor lingkungan, faktor genetika, factor usia, dan factor obat-obatan (Bais *et al.*, 2015). Mekanisme molekuler yang menyebabkan hilangnya neuron dopaminergik di substansia nigra dan penyebab gejala motorik PD masih belum diketahui, namun Para ilmuwan dalam sebuah komunitas telah menerima bahwa

disfungsi mitokondria, agregasi α -synuclein, disfungsi dari degradasi protein, oksidatif stress dan peradangan pada saraf (neuroinflamasi) berhubungan dalam penyakit ini (Segura-Aguilar *et al.*, 2014).

PD terjadi karena penghambatan kompleks mitokondria-1, mekanisme yang berbeda dari kerusakan sel seperti eksitotoksisitas, homeostasis kalsium, peradangan, apoptosis, tertekan metabolisme energi, dan agregasi protein, dan interaksi antara faktor genetik dan lingkungan (Bhangale & Acharya, 2016).

2.4 Gejala Penyakit Parkinson

Pasien dengan penyakit Parkinson mengalami beberapa gejala diantaranya gejala motorik, gejala otonom, gejala sensorik, perubahan status mental, dan gangguan tidur (DiPiro *et al.*, 2020). Penyakit Parkinson (PD) muncul dengan berbagai gejala, termasuk tremor istirahat, rigiditas, bradykinesia, dan ketidakstabilan postural tubuh (Marumoto *et al.*, 2019). Bersama dengan beberapa manifestasi sekunder seperti demensia, sialorrhoea, bicara lembut, dan kesulitan menelan karena gerakan mulut dan tenggorokan yang tidak terkoordinasi (Bhangale & Acharya, 2016).

Bradykinesia merupakan salah satu gejala Parkinson yaitu melambatnya gerakan, ciri ciri bradykinesia diantaranya kesulitan untuk bangkit, naik atau turun dari posisi duduk dan posisi pembaringan. Saat berjalan, pasien PD menunjukkan kelambatan dan berjalan sedikit demi sedikit (shuffle). Pasien PD memiliki bentuk tubuh yang miring dan bungkuk, tulisan tangannya pun mengecil (micrographia) dan seperti laba-laba (spidery), wajah seperti topeng (mask face) dan berminyak, sebagai akibat dari kakunya otot muka, bicaranya pun menjadi monoton dan tidak jelas, berlebihnya sekresi air liur (Tjay & Rahardja, 2015).

Gejala otonomi dan sensorik, meliputi disfungsi kandung kemih, konstipasi, diaphoresis, kelelahan, gangguan penciuman, intoleransi ortostatik, nyeri, paresthesia, pembilasan pembuluh darah paroksismal, seborrhea, disfungsi seksual, dan sialorrhea (air liur). Pasien dengan penyakit Parkinson juga mengalami perubahan status mental diantaranya kecemasan, apatis, bradifrenia (lambatnya proses berpikir), gangguan kognitif, depresi, dan halusinosis / psikosis. Serta mengalami beberapa gangguan tidur seperti rasa mengantuk di siang hari yang

berlebihan, kesulitan tidur, apnea tidur obstruktif, dan gangguan perilaku tidur gerakan mata cepat (REM) (DiPiro *et al.*, 2020).

Hilangnya neuron dopaminergik adalah tanda yang normal dari usia lanjut, namun pada umumnya kehilangan neuron ini tidak dalam kisaran 70 - 80%. Tanpa adanya pengobatan, setelah 5-10 tahun PD menyebabkan penderitanya tidak berdaya (akinetik state) karena pasien tidak mampu merawat dan mengontrol dirinya sendiri (Tjay & Rahardja, 2015).

2.5 Patofisiologi Penyakit Parkinson

Sekitar 50 tahun yang lalu, defek dopaminergik dianggap sebagai penyebab utama PD. Namun, penyebab yang pasti dari penyakit Parkinson (PD) masih belum diketahui secara jelas. Sekitar 10% dari pasien PD diperkirakan mengalami mutasi pada gen tertentu. Namun, hal ini semakin memperumit gambaran umum tentang faktor-faktor yang mendasari PD (Blandini, 2013). Pada penyakit Parkinson (PD), hilangnya neuron dopaminergik di substansia nigra dengan serabut saraf yang berada di striatum. Neuron ini memainkan peran penting dalam mengontrol gerakan sukarela, dan degenerasinya biasanya menyebabkan gejala yang melemahkan termasuk tremor saat istirahat, kekakuan otot, ketidakseimbangan postural, dan bradikinesia. Penuaan merupakan faktor penting yang terkait dengan timbulnya PD. Sehingga, defisit fungsi seluler normal yang biasanya terjadi seiring dengan penuaan meningkatkan kerentanan neuron dopaminergic (Johri & Beal, 2012).

Faktor lain yang dapat berkontribusi pada hilangnya neuronal yang mendasari PD adalah inflamasi saraf yang pada gilirannya meningkatkan ROS dan memperburuk PD. Respon inflamasi yang terkait dengan hilangnya sel di saluran nigrostriatal dopaminergik dan peran mekanisme imun, yang berhubungan dengan stres oksidatif, semakin diperhatikan sebagai faktor penting dalam patogenesis PD (Blandini, 2013). Stres oksidatif mengganggu metabolisme dopamine mengarah ke penyakit Parkinson. Kerusakan oksidatif ini menyebabkan pembentukan spesies oksigen reaktif (ROS) yang mengarah ke kematian saraf (Bhangale & Acharya, 2016).

Secara patologis, penyakit Parkinson dapat menyebabkan penipisan dopamine di otak karena adanya inklusi intrasitoplasma dikenal sebagai badan Lewy. Tidak jelas mengapa pembentukan badan Lewy menyebabkan kematian sel

saraf. Perubahan patologis ini juga terlihat di lokus coeruleus dan parasimpatis serta neuron postganglionik simpatis, nukleus pedunculopontine, nukleus raphe, dan nukleus motorik dorsal saraf vagal (Bais *et al.*, 2015).

2.6 Terapi Non-Farmakologi Penyakit Parkinson

Sebuah studi baru-baru ini melaporkan bahwa rehabilitasi bisa efektif mengurangi gejala PD. Telah dilakukan review secara meta-analisis dari 14 studi dan melaporkan bahwa terapi fisik (PT) secara efektif meningkatkan fungsi tubuh, kekuatan otot, keseimbangan, dan kecepatan berjalan. Selain itu, telah dilaporkan bahwa terapi okupasi (OT) dapat meningkatkan fungsi motorik pada pasien dengan PD (Goodwin *et al.*, 2008). Terapi wicara dan bahasa (ST) mungkin berguna untuk memperbaiki disfonia dan disfagia pada pasien ini (Marumoto *et al.*, 2019). Pembedahan merupakan pilihan bagi pasien yang membutuhkan pereda gejala tambahan atau pengendalian komplikasi motorik (DiPiro *et al.*, 2020). Sebuah studi mengatakan jika terapi stem sel merupakan terapi alternatif yang bisa dikembangkan untuk meningkatkan kualitas hidup pasien karena terapi stem sel bertujuan untuk mengganti sel dopaminergik yang rusak. Dua karakteristik penting stem sel yang merupakan sel induk, mampu melakukan self-renewing melalui pembelahan sel dan dapat diinduksi menjadi sel dengan fungsi spesifik (Gunawan *et al.*, 2017).

Terapi *Deep Brain Stimulation* dapat menunjukkan perbaikan klinis yang bermakna pada pasien PD. Adanya perbaikan klinis dan peningkatan kualitas hidup telah dirasakan oleh wanita yang telah menerima terapi "*Deep Brain Stimulation*" saat gejala awal muncul pada usia 36 tahun, dan kini usianya telah menginjak 44 tahun. Dengan terapi *Deep Brain Stimulation*, pengobatan dapat berkurang hingga 50- 80% (Muliawan *et al.*, 2018).

Ketidakpatuhan terhadap pengobatan sering terjadi di antara pasien PD. Ketidakpatuhan pada pengobatan PD dapat diberikan pendidikan dan intervensi. Strategi, seperti pengingat, alarm yang dipasang di ponsel atau jam tangan digital, mungkin alat yang berguna untuk meningkatkan kepatuhan pengobatan (Straka *et al.*, 2019).

2.7 Terapi Farmakologi Penyakit Parkinson

Secara umum, pengobatan harus dimulai saat penyakit mulai mengganggu aktivitas kehidupan sehari-hari, pekerjaan, atau kualitas hidup (DiPiro *et al.*, 2020).

Penggolongan obat Antiparkinson diantaranya yaitu golongan obat penghambat tipe B-monoamine oksidase (MAO-B), agonis dopamin, levodopa /carbidopa, antikolinergik, amantadine, dan penghambat catechol-Omethyltransferase(COMT). (Tjay & Rahardja, 2015). Terapi obat yang tersedia yaitu levodopa dan karbidopa hanya meredakan gejala tetapi mampu menyembuhkan penyebab utama PD. Obat ini juga menghasilkan tertentu efek samping seperti mual, muntah, halusinasi, kejang, dan mulut kering (Bais *et al.*, 2015). Standar emas pengobatan adalah terapi levodopa. Namun, rejimen pengobatan dapat mencakup banyak obat untuk mengontrol komplikasi motorik dan gejala non-motorik (Mouchaileh & Hughes, 2020). Sampai saat ini, terapi yang tersedia untuk PD hanya mengobati gejala penyakit. Beberapa obat yang meningkatkan konsentrasi dopamin intraserebral atau merangsang reseptor dopamin termasuk levodopa (L-DOPA), agonis dopamin, dan inhibitor monoamine-oksidase; ini efektif untuk mengurangi gejala PD (Adi *et al.*, 2018).

2.7.1 Carbidopa/ L-Dopa

Carbidopa /L-dopa adalah obat yang paling efektif untuk gejala pengobatan. L-Dopa adalah prekursor langsung dopamin dan, dalam kombinasi dengan penghambat dekarboksilase asam L-amino kerja perifer (karbidopa atau benserazid), tetap menjadi obat yang paling efektif untuk pengobatan simptomatik PD (Fox *et al.*, 2018).

Di SNpc, L-dopa diubah menjadi dopamin oleh enzim L-asam amino dekarboksilase dan dinonaktifkan oleh enzim MAO dan COMT. Berkenaan dengan karbidopa, pada dosis sekitar 75 mg/hari perlu digunakan untuk dapat menghambat aktivitas perifer asam amino-L dekarboksilase, namun pada beberapa pasien dibutuhkan dosis lebih. Oleh karena itu, regimen pemeliharaan awal karbidopa /L-dopa yang biasa adalah 25 atau 100 mg tiga kali sehari, dosis maksimal yang biasa ditoleransi adalah sekitar 1.000 sampai 1.500 mg/hari. Sebagian besar pasien yang diobati dengan karbidopa /L-dopa akan mengalami komplikasi motoric (misalnya, fluktuasi dan diskinesia) (DiPiro *et al.*, 2020).

2.7.2 Agonis-DA (Dopaminergik)

Agonis dopamin (dopaminergik) terbagi dalam dua tipe, yaitu agonis dopamine turunan ergot (yaitu: bromocriptine) dan agonis nonergot (yaitu: apomorphine, pramipexole, ropinirole, dan rotigotine) (Blandini & Armentero,

2014). Agonis nonergot memiliki profil keamanan yang lebih baik dan lebih umum digunakan daripada agonis yang diturunkan dari ergot. Secara farmakologis Agonis dopamin merangsang reseptor dopamin (mis., D1, D2, D3). Agonis dopamin dapat diberikan sebagai monoterapi pada PD yang ringan hingga sedang, dan juga sebagai terapi tambahan untuk karbidopa /L-dopa karena dapat mengurangi waktu "off" pada pasien dengan fluktuasi motorik (Fox *et al.*, 2018).

Apomorphine adalah alkaloid aporphine yang aslinya berasal dari morfin, tetapi tidak memiliki sifat narkotik. Apomorphine diberikan secara subkutan karena bioavailabilitas oral yang buruk karena metabolisme hati yang luas. Apomorphine diindikasikan untuk pasien dengan PD stadium lanjut. Dosis efektif berkisar antara 2 sampai 6 mg per injeksi. Tempat suntikan dapat dilakukan di perut, lengan atas, dan paha (LeWitt *et al.*, 2019).

Pramipexole dimulai dengan dosis 0,125mg sehari tiga kali dan ditingkatkan setiap 5 hingga 7 hari, sesuai toleransi, hingga maksimum 1,5 mg tiga kali sehari. Ropinirol pelepasan segera dimulai pada 0,25 mg tiga kali sehari dan ditingkatkan 0,25 mg sehari tiga kali setiap minggu hingga maksimum 24 mg per hari. Formulasi ropinirole pelepasan diperpanjang juga tersedia (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 (Chen *et al.*, 2009).

Umumnya agonis dopamin memberikan efek samping diantaranya mual, kebingungan, mengantuk, halusinasi, edema ekstremitas bawah, dan hipotensi ortostatik. Saat memulai terapi, titrasi dosis lambat diperlukan untuk meminimalkan perkembangan efek samping, terutama mual. Tambahan terapi agonis dopamin kedalam terapi karbidopa /L-dopa pun dapat menyebabkan diskinesia (DiPiro *et al.*, 2020).

Tabel 2. 1. Golongan Obat Agonis DA (Dopaminergik)

Nama Obat	Dosis	Efek Samping	Pustaka
Non-Ergot			

Pramipexole <i>immediate release</i>	Oral 0,125 mg tiga kali sehari, Maks. 4,5 mg /hari	Mual, muntah, hipotensi ortostatik, edema, halusinasi, serangan tidur, gangguan kontrol impuls. gangguan ginjal.
Pramipexole <i>controlled release</i>	Oral 0,375 mg/hari, Maks 4,5 mg /hari	Ruam, mual, muntah, hipotensi ortostatik, edema, halusinasi, serangan tidur, gangguan kontrol impuls.
Rotigotine	Patch topikal 2 mg /24 jam, Maks.16 mg /24 jam.	Reaksi di tempat suntikan, mual, muntah, sedasi, hipotensi ortostatik, halusinasi.
Apomorphine	- Dosis subkutan intermiten 1,5–7 mg. - Dosis pompa subkutan kontinyu 2-4 mg /jam Ergot	(Mouchaileh & Hughes, 2020)
Bromocriptine	Oral 1,25 mg sekali atau dua kali sehari, Maks. 30 mg /hari	Fibrosis pleura, fibrotikal dan retroperitoneal,
Cabergoline	Oral 0,5–1,0 mg/hari, Maks. 3 mg /hari	penyakit jantung katup fibrotik.

2.7.3 Inhibitor MAO-B

Inhibitor -MAO-B (ireversibel dan reversibel) adalah terapi tambahan yang berguna untuk mengurangi fluktuasi motorik pada pasien yang diobati dengan karbidopa /L-dopa (DiPiro et al., 2020). Inhibitor MAO-B dapat mengganggu degradasi dopamin di otak, sehingga mengakibatkan panjangnya aktivitas dopaminergic. Inhibitor MAO-B telah diteliti sebagai sifat pelindung saraf (secara klinis disebut sebagai modifikasi penyakit). Inhibitor MAO-B memiliki sifat antiapoptosis, dan mengalihkan degradasi dopamin ke jalur alternatif (yaitu, COMT) yang tidak menghasilkan radikal bebas (DiPiro et al., 2020).

Rasagiline adalah generasi kedua, ireversibel, sebagai inhibitor MAO-B selektif dengan dosis 0,5 atau 1 mg sekali sehari (Panisset et al., 2014), 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). Safinamide adalah inhibitor MAO-B reversibel dan selektif yang diberikan dengan dosis 50 atau 100 mg sekali sehari yang diindikasikan sebagai terapi tambahan untuk karbidopa / L-dopa untuk mengelola fluktuasi motoric (Fox et al., 2018). Selegiline (L-deprenyl) berguna untuk memperpanjang efek dari L-dopa, umumnya diberikan 5mg dua kali sehari. Selegiline juga tersedia sebagai formulasi ODT yang diberikan 1,25 sampai 2,5 mg sekali sehari, Sebagai terapi tunggal pada PD awal, selegiline memberikan perbaikan sederhana pada fungsi motorik (DiPiro et al., 2020).

Tabel 2. 2. Golongan Obat Inhibitor Monoamine oxidase-B (MAO-B)

Nama Obat	Dosis	Efek Samping	Pustaka
Rasagiline	Oral 1 mg/hari	Sakit kepala, artralgia, mual, muntah, anoreksia, eksaserbasi levodopa AE	(Mouchaileh & Hughes, 2020)
Selegiline	Oral 2,5 mg/hari. Maks. 5 mg dua kali sehari	Efek stimulan, pusing, sakit kepala, kebingungan, agitasi, eksaserbasi levodopa AE	
Safinamide	Oral 50 mg/hari. Maks. 100 mg/hari.	Hipertensi, mual, muntah, sakit kepala, eksaserbasi levodopa AE	

2.7.4 Amantadine

Mekanisme kerja amantadine yang tepat untuk pengelolaan PD tidak diketahui, tetapi peningkatan pelepasan dopamin dari terminal presinaptik dan penghambatan reseptor NMDA ikut terlibat (DiPiro et al., 2020). Meskipun amantadine dapat digunakan untuk mengelola gejala tremor, rigiditas, dan bradikinesia, amantadine paling sering digunakan untuk manajemen diskinesia yang diinduksi L dopa (Fox et al., 2018).

Amantadine ada pasien lanjut usia, sangat rentan mengalami efek samping berupa kebingungan (DiPiro et al., 2020). Efek yang ditimbulkan umumnya berupa halusinasi, pusing, edema pedal dan hipotensi ortostatik (Elkurd et al., 2018).

2.7.5 Inhibitor COMT (Catechol-o-methyltransferase)

Inhibitor katekol-Omethyltransferase (COMT) adalah terapi tambahan yang berguna untuk mengurangi fluktuasi motorik pada pasien yang diobati dengan

karbidopa /L-dopa. Penghambat COMT (entacapone dan tolcapone), telah dikembangkan untuk memperpanjang efek L-dopa. Secara mekanis dapat mengurangi konversi perifer L-dopa menjadi dopamine, sehingga meningkatkan ketersediaan hayati L-dopa sentral, akibatnya, dengan tidak adanya L-dopa, mereka tidak memiliki efek pada gejala PD (DiPiro et al., 2020).

Tolcapone dapat menghambat COMT perifer dan sentral, tetapi penggunaannya dibatasi karena efek samping hepatotoksisitas yang fatal, sehingga diperlukan pemantauan yang ketat terhadap fungsi hati. Tidak seperti tolcapone, entacapone tidak terkait dengan hepatotoksisitas. Oleh karena itu, entacapone dianggap efektif dan berguna secara klinis sebagai terapi tambahan untuk mengelola fluktuasi motoric (Hametner & Djamshidian-tehrani, 2018). Pasien harus diberi tahu bahwa efek samping 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 gram per hari (Mouchaileh & Hughes, 2020).

2.7.6 Antikolinergika (Parasimpatolitik)

Degenerasi neuron dopamin pada nigrostriatal mengalami peningkatan pada aktivitas interneuron kolinergik striatal. Peningkatan aktivitas kolinergik ini yang diyakini berkontribusi pada gejala tremor PD (DiPiro et al., 2020). Penderita usia lanjut atau tanpa gejala tremor, sebaiknya tidak diberikan obat golongan antikolinergika karena efek sampingnya, dapat memperburuk fungsi kognitif, kekacauan, dan hilang ingatan (Tjay & Rahardja, 2015). Obat antikolinergik (misalnya: Benztropin dan Triheksifenidil) menghasilkan blokade reseptor asetilkolin. Mereka dapat berguna untuk pengobatan tremor dan kekakuan, tetapi tidak lebih efektif daripada obat dopaminergik (DiPiro et al., 2020; Tjay & Rahardja, 2015).

Tabel 2. 3. Golongan Obat Antikolinergik

Obat	Dosis	Efek Smping	Sumber
Benztropine	Mulai 0,5–1,0 mg per oral setiap hari Maksimum 6 mg setiap hari	Efek samping yang umum termasuk penglihatan kabur, kebingungan,	(DiPiro et al., 2020; Mouchaileh

Trihexyphenidyl (Benzhexol)	Mulai 1 -2 mg per oral setiap hari Maksimum 15 mg setiap hari	sembelit, mulut kering, kesulitan memori, kantuk, dan retensi urin.	& Hughes, 2020)
--------------------------------	--	--	--------------------

BAB III. METODOLOGI PENELITIAN

- A. Waktu Penyusunan: Januari 2021- Juni 2021
- B. Subyek Penelitian: Ekstrak tanaman yang memiliki efek pelindung saraf (neuroprotektif) terhadap model eksperimen penyakit Parkinson (PD).
- C. Metode Pengumpulan Data
 - 1. Rancangan Strategi Pencarian Literatur Review

Review artikel ini berfokus pada evaluasi beberapa hasil penelitian mengenai efek pelindung saraf ekstrak tanaman yang telah dilakukan dengan pendekatan literatur review. Pencarian jurnal ilmiah dilakukan melalui elektronik database yang terindeks, yaitu Google Scholar, ScienceDirect, dan Pubmed. Kata kunci yang digunakan diantaranya “*Parkinson’s Disease*”, “*Neuroprotective Effect*”, “*Neuroprotection*”, “*Plant Extracts*”, “*Parkinson’s Disease Model*”, dll.

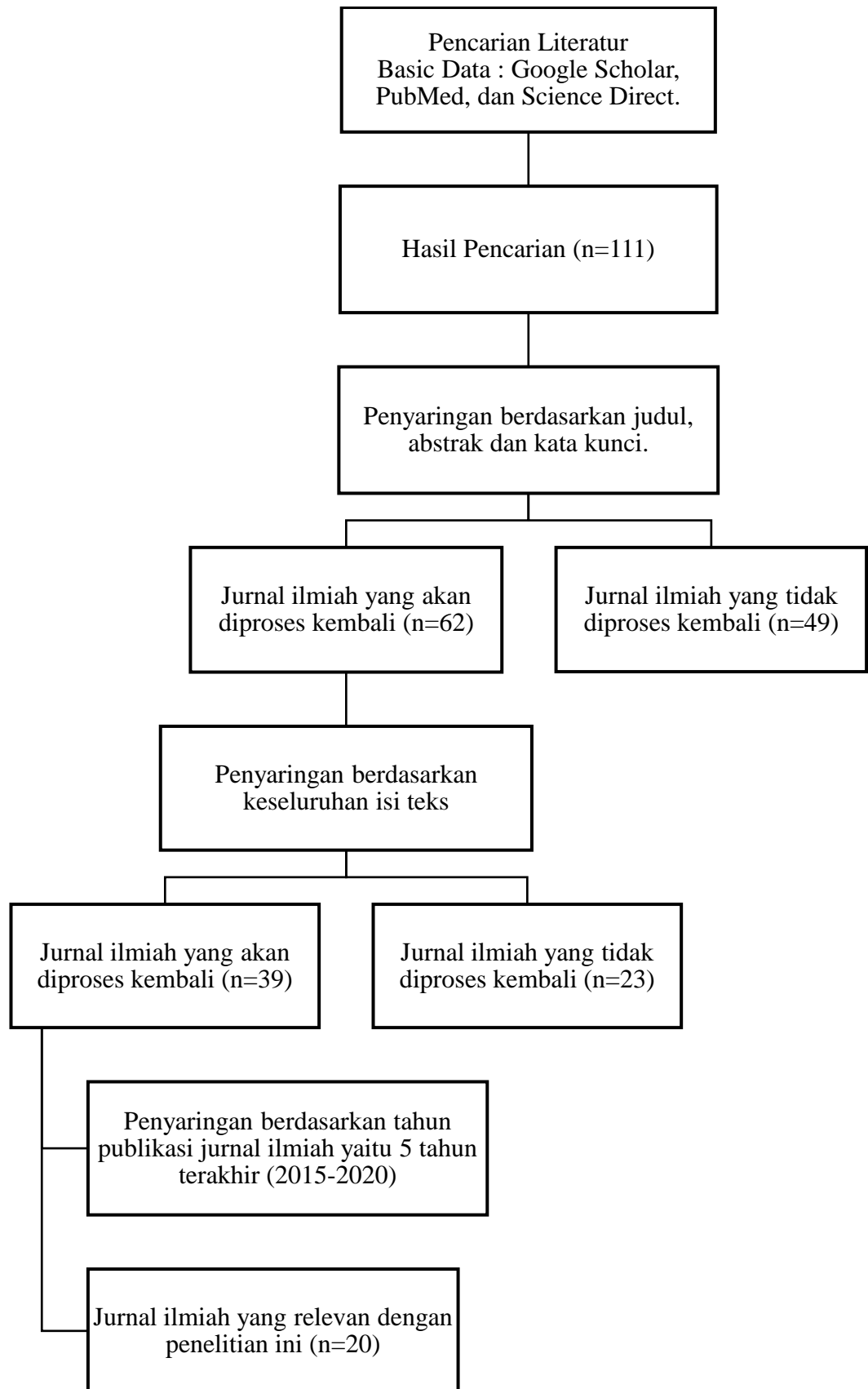
- 2. Kriteria Literatur Review

Kriteria literatur yang dipilih yaitu berdasarkan jurnal ilmiah yang relevan dan berkaitan tujuan penelitian yaitu menggambarkan berbagai ekstrak tanaman yang memiliki efek pelindung saraf (neuroprotektif) dan mekanismenya terhadap Penyakit Parkinson (PD). Kriteria pemilihan jurnal ilmiah, yaitu berdasarkan artikel yang diterbitkan tahun 2015-2020 (5 tahun terakhir) dan merupakan jurnal internasional berbahasa Inggris. Jurnal kemudian di saring berdasarkan judul, abstrak, dan kemudian disaring kembali berdasarkan isi teks secara keseluruhan. Jurnal/ artikel ilmiah dipilih juga berdasarkan korelevanan dengan topik yang akan di review. Jurnal ilmiah yang didapat disajikan dalam bentuk tabel berikut:

Tabel 2. 4. Sumber Literatur terpilih

Elektronik Database	Temuan	Literatur terpilih
Google Scholar	65	10
Pubmed	16	6
Science Direct	30	4
JUMLAH	111	20

3. Tahapan Artikel Ilmiah



Gambar 3. 1. Tahapan Dalam Pencarian Artikel Ilmiah

D. Bahan: Jurnal/ artikel ilmiah

E. Analisis Data: Jurnal ilmiah yang relevan dengan topik yang akan direview dalam review artikel ini akan dianalisis dengan cara mengidentifikasi dan mengklasifikasikannya berdasarkan kesamaan dan perbedaan dari tiap jurnal kedalam bentuk simpulan kolektif (Ramdhani et al., n.d.).