

ARTIKEL PENELITIAN

Scoping review: Studi Potensi Tanaman Herbal pada Reseptor Dopamin terhadap Penyakit Parkinson

Jekmal Malau,¹ Munir Alinu Mulki,¹ Tintia Rafika Putri,¹ Putri Setya Tyasna,¹
Deborah Chennia Lau,¹ Devy Kasih Putria,¹ Diara Ravika Hadzami,¹ Eka Wulan Galuh Pratiwi¹

¹Program Studi Farmasi, Fakultas Ilmu Kesehatan, Universitas Singaperbangsa Karawang

Abstrak

Ulasan ini berfokus pada tanaman herbal yang memiliki potensial aksi pada *neurotransmitter*. Tujuannya adalah memberikan informasi dan pemahaman mengenai potensi beberapa tanaman herbal yang berpengaruh terhadap penyakit Parkinson. Metode yang digunakan untuk melakukan studi literatur adalah *scoping review* dengan mencari beberapa jurnal penelitian yang dipublikasi di jurnal internasional melalui *database* elektronik. *Database* elektronik yang digunakan antara lain: *Medscape*, *PubMed*, *Google Scholar*, NCBI. Kata kunci (*keywords*) yang digunakan adalah “*Parkinson disease*”. Hasilnya diperoleh 24 jurnal terpilih. Tanaman yang sudah dilaporkan tersebut, yaitu *Safflower* (*Carthamus tinctorius*. L.), mengandung *kaempferol 3-O-rutinoside* (K3R) dan *anhydro safflor yellow B* (AYB) mengurangi ekspresi *nod-like receptor protein 3* (NLRP3) dan *caspase 1*, penyebab peradangan parkinson. Senyawa ginsenosida dari tanaman ginseng (*Panax ginseng*) memperkuat fungsi otak, mencegah peradangan saraf dan stres oksidatif, mengurangi berbagai gangguan neurodegeneratif seperti parkinson. Tanaman teh hijau (*Camellia sinensis*) mengandung senyawa *epicatechin* dan *epigallocatechin gallate* menurunkan *immunostaining* untuk COX-2, dan mengurangi produksi NO dari ketiga isoform NOS, termasuk iNOS. *Ekstrak C. asiatica* memiliki efek nootropik, melindungi otak dari kerusakan neurodegeneratif.

Kata kunci: *Neurotransmitter*, parkinson, tanaman herbal

Study of Herbal Plants Potency on Dopamine Receptors against Parkinson's Disease**Abstract**

This review focuses on herbal plants that have action potentials on neurotransmitters. The aim is to provide information and understanding about the potential of several herbal plants that affect Parkinson's disease. The method used to conduct a literature study is *scoping review* which searches several research journals published in international journals through electronic databases. The electronic databases used include: *Medscape*, *PubMed*, *Google Scholar*, NCBI. The keyword used is “*Parkinson disease*”. The result is that there are 24 selected journals. The reported plant, namely *Safflower* (*Carthamus tinctorius*. L.), contains *kaempferol 3-O-rutinoside* (K3R) and *anhydro saffron yellow B* (AYB) reduces expression of *nod-like receptor protein 3* (NLRP3) and *caspase 1*, which cause inflammation parkinsons. Ginsenoside compounds from the ginseng plant (*Panax ginseng*) strengthen brain function, prevent neuroinflammation and oxidative stress, reduce various neurodegenerative disorders such as Parkinson's. Green tea plant (*Camellia sinensis*) containing *epicatechin* and *epigallocatechin gallate* compounds reduced *immunostaining* for COX-2, and reduced NO production of all three NOS isoforms, including iNOS. *C. asiatica* extract has a nootropic effect, protecting the brain from neurodegenerative damage.

Keywords: Herbal plants, neurotransmitter, parkinson

Received: 22 Des 2022; Revised: 11 Jan 2023; Accepted: 11 Jan 2023; Published: 30 Jan 2023

Korespondensi: Jekmal Malau, Program Studi Farmasi, Fakultas Ilmu Kesehatan, Universitas Singaperbangsa Karawang. Jl. HS.Ronggo Waluyo, Karawang 41361, Provinsi Jawa Barat. *E-mail:* jekmal.malau@fikes.unsika.ac.id

Pendahuluan

Penyakit Parkinson adalah kondisi degeneratif yang melibatkan jaras ekstrapiramidal yang mengandung *neurotransmitter* dopamin. Karakteristik merupakan trias yang meliputi akinesia (hambatan gerakan), rigiditas, dan tremor (gerakan gemetar). Hal penting etiologi penyakit Parkinson adalah hasil metabolisme heroin sintesis (MPTP) yang dapat menyebabkan parkinsonisme akut. Toksin eksogen yang tidak umum dapat menyebabkan kerusakan susunan saraf pusat dan parkinsonisme. Keadaan itu menunjukkan bahwa penyakit Parkinson idiopatik dapat disebabkan oleh pajanan faktor lingkungan, lebih sering terjadi pada usia sekitar 60 tahun, relatif tidak ada faktor genetik, memiliki hubungan lemah antara penyakit Parkinson dan berbagai lingkungan. Penyakit Parkinson ditemui 1–2% pada populasi berusia lebih dari 60 tahun. Penyakit Parkinson berhubungan dengan neuron dopaminergik yang berproyeksi dari substansia nigra otak tengah hingga striatum ganglia basalis (nukleus kaudatus dan putamen). Secara makroskopis terdapat atrofi substansia nigra pada penyakit ini.¹

Otak membutuhkan mediator berupa *neurotransmitter* dopamin yang berfungsi sebagai pengatur dan koordinator gerakan. *Neurotransmitter* dopamin dihasilkan oleh sel-sel saraf substansia nigra pars compacta. Jika sel saraf tersebut mengalami kerusakan maka produksi dopamin menurun dan timbul risiko gerakan abnormal. Pengobatan dopaminergik mengurangi tremor pada beberapa pasien berhasil dilakukan, namun ada juga yang mengalami tremor resisten terhadap dopamin.¹

Pemanfaatan tumbuhan sebagai bahan obat tradisional telah lama digunakan oleh masyarakat di Indonesia. Keadaan ini dikarenakan Indonesia merupakan negara dengan biodiversitas tanaman herbal yang tinggi. Bukti nyata yang dapat dilihat adalah pengalaman turun temurun penggunaan obat tradisional di samping tentu sebagian sedang dikembangkan melalui penelitian ilmiah. Terdapat bukti terbaru yang menunjukkan bahwa stres oksidatif, aktivitas mikroglial, peradangan saraf, dan mekanisme apoptosis terlibat dalam patologi Parkinson. Beberapa tanaman obat berupa ekstrak senyawa aktif memberikan efek pelindung saraf terhadap kematian sel saraf. Hasil studi melaporkan bahwa bagian senyawa aktif yang diekstrak dari obat-obatan herbal dan formulasinya memiliki efek pada percobaan evaluasi penyakit Parkinson, baik secara *in vitro* maupun *in vivo*. Data ini semakin membuka ketertarikan orang-orang terhadap produk herbal untuk pengobatan Parkinson.²

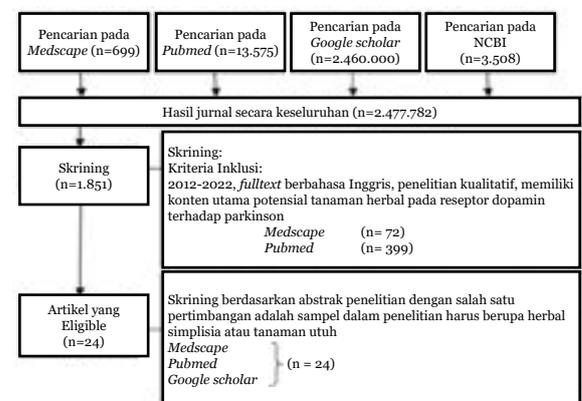
Ulasan artikel ilmiah ini bertujuan untuk memberikan informasi mengenai potensi antioksidan dari beberapa tanaman herbal yang terpilih yang berpengaruh terhadap penyakit Parkinson dan

reseptor dopamin. Hal ini didasarkan pada rendahnya pemahaman masyarakat menyadari bahwa di sekitar kita masih ada banyak tanaman yang berkhasiat sebagai obat. Terdapat 12 jenis tanaman herbal yang akan difokuskan dalam pembahasan ulasan pada artikel ilmiah ini, yaitu Rosella (*Hibiscus Sabdariffa* L.), Kara bengkok (*Mucuna pruriens*), *Elaeocarpus ganitrus*, *Murraya koenigii*, *Safflower* (*Carthamus tinctorius* L.), Ginseng (*Panax ginseng* C.A. Mey.), Teh hijau (*Camellia sinensis*), *Centella asiatica*, *Salvia miltiorrhiza* Bunge, *Moringa concanensis* & *Sesbania grandiflora*, *Ginkgo biloba*, dan *Passiflora incarnata*. Tanaman herbal tersebut diharapkan dapat menjadi alternatif pengobatan penyakit Parkinson dengan efek samping yang relatif lebih rendah dan harga yang lebih murah daripada obat-obatan sintesis.

Metode

Metode yang buntut melakukan studi literatur adalah *scoping review* dengan mencari beberapa jurnal penelitian yang dipublikasi di jurnal internasional melalui *database* elektronik. Adapun *database* elektronik yang digunakan antara lain: *Medscape*, *PubMed*, *Google Scholar*, NCBI. Kata kunci (*keywords*) yang digunakan adalah “*Parkinson disease*”. Kemudian, jurnal tersebut diskrining berdasar atas kriteria inklusi, yaitu yang dipublikasi di jurnal internasional terkait studi potensi tanaman herbal pada reseptor dopamin terhadap penyakit Parkinson. Jurnal yang dipublikasi, yaitu pada rentang 2011–2021 (10 tahun). Jurnal penelitian *clinical trial with randomized controlled trial*; jurnal penelitian *full-text*: Jurnal berbahasa Inggris dan Indonesia dan dihasilkan sebanyak 1.851 jurnal. Selanjutnya, artikel diskrining berdasar atas kriteria eksklusi, yaitu ketidaksesuaian abstrak artikel dengan judul penelitian.

Hasil



Gambar 1 Diagram Alir Proses Pencarian Data Jurnal Tahun 2011–2021 (10 Tahun)

Pembahasan

Tabel 1 Potensi Antioksidan Tanaman Herbal yang Berpengaruh terhadap Penyakit Parkinson

Referensi	Nama Tanaman	Bagian Tanaman	Hasil
Ardhianta dkk. 2017	<i>Rosella (Hibiscus Sabdariffa L.)</i>	Bunga	Ekstrak <i>rosella</i> memberikan efek antiparkinson pada tikus putih galur <i>Sprague dawley</i> yang diinduksi haloperidol. Dosis yang efektif dalam menurunkan gejala parkinson adalah dosis II, yaitu 300 mg/kgBB.
Adi dkk. 2018	<i>Kara Benguk (Mucuna pruriens)</i>	Biji	Sel imunoreaktif tirosin hidroksilase yang ditemukan pada Substantia nigra <i>pars compacta</i> (SNpc) diidentifikasi sebagai neuron dopaminergik (DA). Jumlah rerata neuron DA dalam SNpc meningkat signifikan pada model tikus <i>Parkinson disease</i> (PD) yang diberi ekstrak n-propanol dari biji rebus dan fermentasi dibanding dengan model tikus PD kontrol. Tidak ada perbedaan yang signifikan jumlah neuron DA di SNpc antara model tikus PD yang diberi ekstrak n-propanol biji segar dan model tikus PD kontrol.
Bagewadi dkk. 2019	<i>Elaeocarpus ganitrus</i>	Buah	<i>Elaeocarpus ganitrus</i> (200 dan 400 mg/kgBB, p.o.). Pada kelompok perlakuan sebelumnya signifikan meningkatkan waktu retensi dalam uji batang rota (p<0,001) dan signifikan menurunkan periode latensi dalam uji bar katalepsi (p<0,001) jika dibandingkan dengan kelompok yang diobati dengan haloperidol saja. E. <i>ganitrus</i> (200 dan 400 mg/kgBB, p.o.) kelompok yang diberi perlakuan sebelumnya menunjukkan efek anti-oksidatif yang signifikan menyebabkan penurunan kadar MDA otak (p<0,001) dan meningkatkan kadar GSH yang signifikan (p<0,001).
Balakrishnn, 2020	<i>Murraya koenigii</i>	Simplisia	Isolongifolen (ILF) memperbaiki gangguan perilaku dan meningkatkan fungsi motorik ILF terlindungi dari hilangnya neuron dopamin striatal ILF meredakan stres oksidatif karena tindakan anti-oksidannya ILF melemahkan <i>upregulasi β-synuclein</i> dan apoptosis yang diinduksi rotenon ILF berpotensi dalam pengobatan <i>Parkinson disease</i> (PD).
Lei dkk. 2020	<i>Safflower (Carthamus tinctorius L.)</i>	Bunga	Indikator perilaku tikus PD membaik. Mengatur tingkat tirosin hidroksilase (TH) dan metabolisme dopamin. Secara signifikan menghambat aktivasi astrosit di sekitar substantia nigra dan mengurangi kadar protein Iba-1. Mengurangi kandungan plasma dari faktor inflamasi dan menekan aktivasi protein reseptor seperti nod 3 (NLRP3). Secara signifikan meningkatkan kelangsungan hidup neuronal, menekan apoptosis neuronal, dan mengurangi kadar IL-1 β dan IL-10 dalam medium.
Huang dkk. 2019	Ginseng (<i>Panax ginseng C.A. Mey.</i>)	Akar	Kehilangan sel dopaminergik berkurang.
Pinto dkk. 2015	Teh hijau (<i>Camellia sinensis</i>)	Daun	Memberikan efek neuroprotektif. Mengurangi peningkatan perilaku rotasi yang disebabkan oleh <i>apomorphine</i> dan juga penurunan aktivitas alat gerak dan penurunan memori kerja. Mencegah efek hilangnya neuron dopaminergik yang diinduksi MPTP pada substantia nigra dan penipisan dopamin striata.
Khotimah dkk. 2015	<i>Centella asiatica</i>	Daun	Agregasi dan ekspresi <i>α-synuclein</i> menurun Motilitas dan neuron DA meningkat. Melindungi penghambatan mitokondria kompleks I, defisit motorik, dan kematian neuron DA. Kadar <i>malondialdehyde</i> (MDA) menurun. Ekspresi <i>superoxide dismutase</i> (SOD) dan katalase meningkat.
Wang dkk. 2020	<i>Salvia miltiorrhiza Bunge</i>	Akar	Menekan generasi ROS dan karena itu melemahkan cedera yang diinduksi rotenon dalam sel SH-SY5Y. Memperbaiki disfungsi motorik yang diinduksi oleh rotenone disertai dengan penurunan kandungan MDA dan peningkatan kadar GSH di striatum. Meningkatkan jumlah neuron positif TH, ekspresi TH, dan kandungan dopamin. Ekspresi p-PI3K, p-AKT, Nrf2, <i>hemeoxygenase</i> (HO-1), <i>glutathione cysteine ligase regulatory</i> subunit (GCLC), <i>glutathione cysteine ligase modulatory</i> subunit (GCLM) meningkat signifikan dan ekspresi Keap1 menurun pada kelompok Danshensu.
Manjusha dkk. 2022	<i>Moringa concanensis</i> dan <i>Sesbania grandiflora</i>	Buah dan biji	Meningkatkan transmisi dopaminergik yang dibuktikan dengan pengurangan katalepsi, peningkatan kekuatan otot, serta peningkatan pembelajaran spasial dan proses memori.
Yu dkk. 2020	<i>Ginkgo biloba</i>	Daun	GBDP melindungi neuron dopaminergik terhadap neurotoksisitas yang diinduksi 6-OHDA dan MPTP/MPP+, dan mekanismenya mungkin dimediasi oleh jalur pensinyalan Akt/GSK3 β .
Ingale dan Kasture 2014	<i>Passiflora incarnata</i>	Daun	Ekstrak n-butanol daun <i>Passiflora incarnata</i> dapat menghambat katalepsi yang disebabkan oleh haloperidol dan mengurangi rahang bergetar (tremor) yang disebabkan oleh <i>tacrine</i> .

Rosella (*Hibiscus sabdariffa* L.)

Rosella tersebut mengandung senyawa-senyawa yang diduga berkhasiat sebagai antioksidan seperti antosianin *delphinidin-3-sambubioside*, *cyanidin-3-sambubioside*, *delphinidin-3-glucose*, vitamin C, *flavonoid gossypetin*, *hibiscetine*, dan *saddeetine*. Jenis senyawa antioksidan seperti *flavonoid*, *polyphenol*, dan antosianin merupakan senyawa-senyawa antioksidan yang mampu menembus sawar darah otak dan sampai serebelum. Antioksidan tersebut berfungsi sebagai penghambat apoptosis, mengembalikan sinyal neuron yang hilang, mampu menjaga dan melawan stres oksidatif, serta menetralkan spesies oksigen reaktif (ROS) sehingga menimbulkan aktivitas anti-parkinson.³

Uji anti-parkinson dalam jurnal yang dikemukakan oleh Ardhianta dkk. pada tahun 2017 menggunakan metode katalepsi dan rotarod. Uji katalepsi ini bertujuan melihat kekakuan hewan uji akibat pemberian haloperidol sebagai penginduksinya, serta pada uji rotarod metode ini menggunakan alat rotarod yang bertujuan melihat keseimbangan motorik hewan uji setelah diberi haloperidol.

Pada uji katalepsi yang dilakukan oleh Ardhianta dkk. (2017) menunjukkan hasil untuk kelompok kontrol negatif menunjukkan perbedaan signifikan dengan kontrol sehat yang artinya pemberian induksi haloperidol memang memiliki efek gejala anti-parkinson khususnya kekakuan otot karena efek samping haloperidol, yaitu mengemblok sel-sel penghasil dopamin. Hasil uji kontrol positif levodopa dan vitamin E menunjukkan beda signifikan dengan kontrol negatif. Levodopa merupakan obat sintetis yang digunakan untuk obat anti-parkinson yang memiliki efek mampu menurunkan kekakuan. Namun, efek samping yang ditimbulkan pada obat sintetis jauh lebih tinggi dibanding dengan obat alami ataupun obat herbal. Ardhianta dkk. (2017) pada penelitiannya membagi tikus yang diberi ekstrak kelopak bunga *rosella* menjadi tiga kelompok dosis, yaitu dosis I sebanyak 150 mg/kgBB, dosis II sebanyak 300 mg/kgBB, dan dosis III sebanyak 600 mg/kgBB. Dari ketiga dosis tersebut didapatkan hasil bahwa dosis ekstrak yang semakin tinggi akan lebih baik mengurangi gejala Parkinson seperti kekakuan otot. Hasil menunjukkan dosis 300 mg/kgBB dan dosis 600 mg/kgBB tidak menunjukkan perbedaan bermakna. Hal tersebut dapat diartikan bahwa dosis efektif ekstrak kelopak bunga *rosella* dalam menurunkan gejala Parkinson adalah dosis 300 mg/kgBB.³

Pada pengujian rotarod menurut laporan penelitian Ardhianta dkk, (2017), kontrol negatif menunjukkan perbedaan yang signifikan dengan kontrol sehat karena haloperidol dapat memengaruhi keseimbangan motorik tikus. Pada dua kelompok kontrol positif didapatkan perbandingan bahwa

vitamin E lebih baik menjaga keseimbangan motorik. Hal itu dikarenakan vitamin E mampu menjaga atau melindungi sel dari kerusakan. Dari hasil ketiga dosis tersebut dapat dikatakan bahwa semakin tinggi dosis semakin tinggi pula dosis tersebut dalam mengurangi gejala Parkinson, khususnya menjaga keseimbangan motorik. Pada kelompok yang diberi dosis ekstrak *rosella* dalam penelitiannya dengan dosis 150 mg/kgBB, 300 mg/kgBB, dan 600 mg/kgBB menunjukkan perbedaan dosis yang tidak signifikan antara dosis 150 mg/kgBB dan kelompok kontrol positif sehingga dosis efektif *rosella* dalam menurunkan gejala Parkinson seperti keseimbangan motorik adalah dosis 150 mg/kgBB.³

Kara Benguk (*Mucuna pruriens*)

Studi yang dilakukan Yadav dkk. (2016) menjelaskan bahwa efek neuroprotektif koro benguk pada model hewan *Parkinson disease* (PD) berasal dari antioksidan alkaloid atau antioksidan lain seperti asam ursolat yang terkandung dalam biji *Mucuna pruriens* (MP).⁴ Ada lebih dari 50 zat yang terkandung dalam biji MP dan salah satu zat serta metode pemrosesan optimal yang digunakan pada biji bertindak sebagai agen pelindung saraf terbaik terhadap PD pada model hewan memerlukan eksplorasi lebih lanjut.⁵

Intensitas sel *tyrosine hydroxylase-immunoreactive* (TH-IR) yang lebih tinggi pada SNpc Grup II menunjukkan protein *tyrosine hydroxylase* (TH) yang lebih tinggi pada neuron dopaminergik (DA) dibanding dengan Grup I. Kebutuhan protein TH yang lebih besar untuk mengubah tirosin menjadi *dopamine receptors* termasuk levodopa atau L-3,4-*dihydroxyphenylalanine* (L-DOPA) sebelum konversi lebih lanjut menjadi dopamin diduga disebabkan oleh penurunan jumlah neuron dopaminergik (DA) di *substantia nigra pars compacta* (SNpc) tikus yang diinduksi PD. TH adalah "enzim pembatas laju" dalam sistem katekolamin.⁶

Ketika sinaps pada neuron katekolamin membutuhkan lebih banyak *neurotransmitter*, enzim ini akan diaktifkan untuk mengubah lebih banyak L-DOPA karena L-DOPA adalah prekursor untuk *neurotransmitter* katekolamin lainnya. Kandungan L-DOPA yang lebih tinggi dalam ekstrak biji segar dibanding dengan ekstrak biji yang direbus dan difermentasi mengurangi kebutuhan TH untuk mengubah lebih banyak L-DOPA pada tikus yang diinduksi PD yang dilengkapi dengan ekstrak biji segar.⁷

Studi Pangestingsih dkk. (2017) mengungkap bukti bahwa ekstrak n-propanol biji koro benguk olahan, baik yang direbus maupun difermentasi memiliki efek neuroprotektif yang lebih tinggi daripada biji segar. Hal ini ditunjukkan dengan rerata jumlah sel *tyrosine hydroxylase-immunoreactive*

(TH-IR) yang lebih tinggi secara signifikan pada Grup IIIB dan IIIC dibanding dengan Grup II.⁷ Bukti ini menunjukkan bahwa efek neuroprotektif tidak hanya disebabkan oleh L-DOPA pada koro bengkuk. Kandungan L-DOPA tertinggi dapat ditemukan pada ekstrak biji segar, namun efek neuroprotektifnya tidak setinggi ekstrak biji rebus dan fermentasi. Jumlah rerata sel TH-IR dalam SNpc dari model tikus PD yang diberikan ekstrak n-propanol dari biji yang direbus dan difermentasi secara statistik signifikan lebih tinggi daripada model tikus PD kontrol. Tidak ada perbedaan yang signifikan antara rerata jumlah sel TH-IR dalam SNpc dari model tikus PD yang diberikan ekstrak n-propanol dari biji segar dan model tikus PD kontrol. Ekstrak n-propanol dari biji yang direbus dan difermentasi dapat memberikan efek neuroprotektif yang lebih tinggi terhadap neuron DA daripada biji segar dalam model tikus PD.⁸

Elaeocarpus ganitrus

E. ganitrus adalah tanaman obat penting yang sangat berperan dalam perlindungan dari stres oksidatif. Telah dihipotesiskan bahwa antioksidan dapat mempunyai sifat neuroprotektif pada penyakit Parkinson (PD) dengan mencegah degenerasi saraf yang disebabkan oleh radikal bebas intraseluler. Sudah diterima secara luas bahwa peradangan dan stres oksidatif saling terkait. Stres oksidatif dapat meningkatkan aktivitas peradangan dan sebaliknya, peradangan diketahui menyebabkan stres oksidatif. Peran peradangan saraf pada PD bertepatan dengan meningkatnya minat dalam menentukan apakah obat antiinflamasi dapat membantu mencegah PD. Baru-baru ini, keterlibatan proses inflamasi juga telah dilaporkan dalam patogenesis PD. Bukti eksperimental pada model hewan mendukung peran pencegahan obat antiinflamasi nonsteroid pada PD.⁹

Ekstrak petroleum eter, benzena, kloroform, aseton, dan juga etanol buah *Euchiton sphaericus* menunjukkan aktivitas anti-inflamasi dalam berbagai model eksperimental peradangan pada tikus. Skrining fitokimia ekstrak etanol buah-buahan menunjukkan alkaloid, flavonoid, karbohidrat, protein, dan tanin. Ekstrak etanolik daun *E. ganitrus* menghasilkan *quercetin*, asam galat dan *ellagic*, (\pm) *elaecarpine*, (\pm) *iso elaecarpine*. Alkaloid (*elaecarpidine*, *elaecarpine*, dan rudrakin) dilaporkan sebagai *phytoconstituents* utama dari *E. sphaericus*.¹⁰

Flavonoid seperti *quercetin*, fenolik juga diketahui sebagai *phytoconstituents* dari *E. sphaericus*. Tingkat peroksida lipid yang lebih rendah di otak kelompok yang diobati dengan obat dan peningkatan aktivitas antioksidan enzimatis dan nonenzimatis di otak menunjukkan bahwa ekstrak tersebut menurunkan kerusakan stres oksidatif. Flavonoid dari daun *E. ganitrus* memiliki aktivitas antioksidan yang

substansial. Efek anti-parkinsonian dari *E. ganitrus* dapat dikaitkan dengan aksi anti-oksidannya karena ada alkaloid dan flavonoid.¹¹

Penelitian yang dilaksanakan Bagewadi dan Khan pada tahun 2014 menunjukkan bahwa buah *E. ganitrus* memiliki aktivitas anti-parkinson pada PD yang diinduksi haloperidol pada tikus. *E. ganitrus* memiliki aktivitas antioksidan dan neuroprotektif dalam model parkinsonisme yang diinduksi secara eksperimental seperti reserpin, 6-hidroksi dopamin perlu evaluasi lebih lanjut.¹¹

Murraya koenigii

Rotenon adalah racun saraf yang terkenal yang dapat memicu fitur mekanistik penyakit Parkinson (PD). Beberapa model tikus dari PD telah dibuat berdasarkan induksi kardinal rotenon fitur PD, seperti perubahan *α -synuclein*, produksi spesies oksigen reaktif (ROS), dan disfungsi mitokondria diikuti dengan pelepasan *caspases-3* untuk apoptosis neuron. Agregasi *α -synuclein* yang berlebihan dalam patofisiologi PD memulai dan meningkatkan apoptosis. Studi ini menyelidiki efek neuroprotektif dan anti-apoptosis *isolongifolene* (ILF) terhadap neurotoksisitas yang diinduksi rotenon pada tikus. Secara khusus, diketahui bahwa ILF menawarkan perlindungan terhadap rotenon menginduksi neurodegenerasi dopaminergik sehingga mengurangi penipisan dopamin (DA) dan menahan kemajuan terkait PD defisit motorik, serta menjelaskan toksisitas rotenon dan tindakan balasan ILF terhadap efek toksik rotenon.¹²

Tikus yang disuntik rotenon sebagai model PD menghasilkan gejala Parkinson pada tikus, termasuk tremor tubuh, bradikinesia, kekakuan, dan katelepsi. Menurut studi yang dilakukan oleh Blume dkk. pada tahun 2009, pengobatan rotenon dikaitkan dengan aktivitas alat gerak yang terganggu pada katelepsi dan koordinasi otot dalam tes rotarod. Tikus yang disuntik rotenon sebelumnya telah dilaporkan memiliki kondisi yang buruk, kinerja motorik katelepsi dan tes rotarod diberikan penipisan dopamin striatal, dan hilangnya dopaminergik neuron dengan rotenon.¹³

Dopamin adalah *neurotransmitter* utama yang terlibat dalam kontrol gerakan. Oleh karena itu, penipisan dopamin striatal adalah dianggap sebagai faktor penting yang mendasari perkembangan disfungsi motorik pada PD. Berdasarkan penelitian yang dilakukan Balakrishnan dkk. (2020), ILF meningkatkan kinerja perilaku seperti PD di lapangan terbuka dan uji rotarod pada tikus yang diberi rotenon dan memulihkan hilangnya level DA striatal.¹⁴ Hasil ini sesuai dengan hasil sebelumnya dari penelitian Wang dkk. pada tahun 2016 yang menunjukkan bahwa pengobatan dengan alkaloid *Piper longum L* menghasilkan perbaikan kinerja motorik yang stabil tikus yang diberi rotenon. Penghambatan kompleks

mitokondria-1 mengarah pada pembentukan radikal bebas yang dapat memicu oksidatif stres dan merusak metabolisme DA sehingga membuka jalan tambahan ROS *build-up* mengakibatkan siklus yang berulang.¹⁵

Tingkat antioksidan endogen dan enzim antioksidan yang tidak mencukupi (misalnya, CAT, SOD, dan GPx) dan peningkatan kadar produk peroksidasi lipid di otak dapat berkontribusi pada neuron dopaminergik kematian. Kondisi neuropatologis ini dapat menyebabkan gejala perilaku seperti PD. Beberapa studi klinis telah melaporkan penurunan kadar GSH pada pasien PD. Balakrishnan dkk. (2020) pada penelitiannya diketahui bahwa pengurangan GSH pada tikus yang diobati dengan rotenon secara signifikan dipulihkan di korteks dan hipokampus dengan ILF pengobatan, menunjukkan resolusi stres oksidatif di otak.¹⁵ GSH adalah mekanisme pertahanan antioksidan dan memainkan peran penting dalam mengais hidrogen peroksida. Sebaliknya, radikal hidroksil generasi dapat menyebabkan pembentukan lingkungan prooksidan yang dapat meningkatkan peroksidasi lipid. Kerusakan oksidatif melalui peningkatan peroksidasi lipid sangat terkait dengan patologi PD.¹⁶

Tikus yang diberikan perlakuan dengan pemberian rotenon pada penelitian yang dilakukan Balakrishnan dkk. (2020) menunjukkan bahwa tingkat *thiobarbituric acid reactive substance* (TBARS) yang meningkat secara signifikan, penanda lipid peroksidasi, dan penurunan tingkat aktivitas antioksidan enzimatik di korteks dan hipokampus. Aktivitas ILF di rotenon tikus yang dirawat mengurangi tingkat peroksidasi lipid dan meningkatkan aktivitas enzim antioksidan. Karena TH, DAT, dan VMAT2 terutama diekspresikan di terminal dopaminergik striatal, pengurangan protein ini pada tikus yang diobati dengan rotenon dapat ditafsirkan sebagai indikator cedera terminal saraf dopaminergik. Penurunan aktivitas TH memiliki hubungan langsung dengan disfungsi perilaku pada model PD hewan. DAT berlimpah di neuron dopaminergik dari jalur nigrostriatal dan penting untuk transmisi saraf dopaminergik normal. Hilangnya neuron dopaminergik PD dapat menyebabkan pengurangan penyimpanan DA, potensi karena penurunan ketersediaan DAT. Kerusakan pada VMAT2 merupakan peristiwa patogenik awal pada ST setelah pemberian rotenon yang terjadi sebelumnya degenerasi terminal dopaminergik.¹⁷

Pendekatan terapeutik untuk mencegah penurunan VMAT2 atau mengembalikan fungsi VMAT2 dapat menjadi area investigasi yang bermanfaat dalam penelitian PD. *α-synuclein* dan terkait protein berlimpah di terminal presinaptik dan diyakini sebagai prekursor untuk badan Lewy. *α-synuclein* dapat memainkan peran penting dalam regulasi pelepasan DA, defisit mitokondria, plastisitas sinaptik, dan diferensiasi neuron. Tingkat *α-synuclein*

yang ditingkatkan secara tidak normal dapat memfasilitasi neuronal kematian sel melalui apoptosis atau nekrosis. Mekanisme *α-synuclein* terakumulasi di dalam neuron melibatkan peningkatan tingkat stres oksidatif, setidaknya sebagian.¹⁸

Menariknya, hasil penelitian yang dilakukan oleh Balakrishnan dkk. 2020 menunjukkan bahwa pemberian ILF mungkin memiliki efek antioksidan untuk mencegah penurunan regulasi TH, DAT, dan VMAT2 serta akumulasi *α-synuclein* di SN dan ST pada tikus yang diobati dengan rotenon.¹⁴ Namun, pemberian berbagai alkaloid di luar ILF termasuk piperin, kafein, dan nikotin memberikan perlindungan saraf dengan meningkatkan level TH, DAT, VMAT2, serta mereduksi ekspresi *α-synuclein* pada berbagai model PD.¹⁸ Hal tersebut tidak konsisten dengan hasil pada jurnal Balakrishnan dkk. 2020. Sekitar 2.400 neuron dopaminergik mati setiap tahun pada orang sehat dibanding dengan 240.000 sel di SN pada pasien PD. Bukti menunjukkan bahwa jalur apoptosis terlibat tanpa henti kematian neuron dopaminergik pada PD.¹⁴

Beberapa penanda kunci kematian sel apoptosis telah diidentifikasi dalam PD, termasuk pelepasan Cyt-C mitokondria, ketidakseimbangan Bax/Bcl-2, aktivasi *caspase*, dan fragmentasi DNA. Pada PD, hilangnya potensi membran mitokondria (MMP) dapat menyebabkan pelepasan Cyt-C ke dalam sitoplasma dan aktivasi selanjutnya dari *caspase-3* menghasilkan morfologi perubahan yang terkait dengan kematian sel. Sebaliknya, protein domain kematian terkait FAS (FADD) aktivasi memainkan peran utama dalam aktivasi *caspase-8* yang mentranslokasi ke mitokondria untuk menginduksi Cyt-C pelepasan, aktivasi *caspase-3*, dan akhirnya kematian sel apoptosis. Rotenon dikaitkan dengan peningkatan apoptosis penanda seperti *caspases-3, -8, -9*, Bax, dan Cyt-c.¹⁹

Sebaliknya, Bax meningkatkan sel apoptosis, kematian dengan dimerisasi protein Bcl-2 yang meningkatkan pelepasan Cyt-C dan aktivasi selanjutnya dari *caspase-3*, akhirnya mengarah ke apoptosis. Bcl-2 mengurangi kerusakan apoptosis dengan mengurangi peroksidasi lipid reaksi yang biasanya dipicu oleh agen sitotoksik seperti ROS. Dalam penelitian ini, perubahan secara biokimia adalah tikus yang diberi rotenon dimitigasi oleh ILF yang menghambat pelepasan Cyt-C dari mitokondria, mengurangi ekspresi Bax-proapoptosis, mengurangi aktivitas *caspases*, dan meningkatkan ekspresi anti-apoptosis Bcl-2. Keadaan tersebut sangat disarankan bahwa ILF dapat mengurangi pemicu rotenon neurotoksisitas melalui modulasi stres oksidatif dan apoptosis.²⁰

Safflower (*Carthamus tinctorius*. L.)

Safflower (Carthamus tinctorius L.) adalah

tanaman obat Cina yang dipergunakan secara luas untuk mengobati berbagai penyakit kardiovaskular dan serebrovaskular. Flavonoid adalah komponen utama *safflower* yang memberikan efek farmakologis, termasuk efek antioksidatif, antikoagulasi, anti-inflamasi, dan neuroprotektif. Komponen utama ekstrak flavonoid *safflower* (SAFE), yaitu kaempferol 3-O-rutinosid (K3R) dan *anhydro safflor yellow B* (AYB) dapat berikatan dengan protein terkait penyakit Parkinson DJ-1. Penyebab penyakit Parkinson sendiri masih belum diketahui secara pasti, namun penyakit Parkinson disebabkan oleh berbagai faktor yang memainkan peran penting dalam pembentukannya, di antaranya penurunan sintesis dopamin (DA) oleh enzim tirosin hidroksilase (TH), kematian neuron dopaminergik, dan terjadi neuroinflamasi.²¹

Studi yang dilakukan oleh Ablat dkk. (2016) pada ekstrak tanaman *Safflower* (SAFE) menunjukkan bahwa kandungan dopamin (DA), 3,4-*dihydroxyphenylacetic acid* (DOPAC), dan asam *homovanillic* (HVA) di striatum secara signifikan diatur dengan perlakuan menggunakan SAFE. Kemudian, dalam sistem ko kultur neuron-astrocyt primer, baik AYB dan K3R secara signifikan meningkatkan viabilitas dan menurunkan tingkat apoptosis neuron.²² Selain itu, studi yang dilakukan Lei dkk. (2020) menunjukkan bahwa SAFE terbukti mengurangi ekspresi *nod-like receptor protein 3* (NLRP3) dan caspase 1 yang menjadi penyebab peradangan dalam patogenesis penyakit Parkinson. Bersama-sama, hasil tersebut menunjukkan bahwa SAFE bermanfaat bagi kelangsungan hidup neuron dopaminergik dan dapat menurunkan aktivitas peradangan serta berpotensi digunakan dalam terapi penyakit Parkinson.²¹

Ginseng (*Panax ginseng C.A. Mey.*)

Ginseng (*Panax ginseng C.A. Mey.*) adalah obat herbal Cina yang terkenal memiliki berbagai aktivitas farmakologi. Ginseng berasal dari akar *Panax ginseng Meyer* (*Araliaceae*) dan telah digunakan sebagai obat selama ribuan tahun di negara-negara Asia Timur, seperti Jepang, Cina, dan Korea. Berbagai aktivitas farmakologi ginseng dikaitkan dengan berbagai bahan aktifnya, seperti ginsenosida, polisakarida ginseng, minyak atsiri (terpenoid, alkohol, asam lemak, dll.), peptida, dan asam amino. Ginsenosida adalah bahan aktif utama ginseng yang bertanggung jawab atas efek terapeutik dan farmakologinya. Dari sudut pandang kimia, glikosida ini diklasifikasikan ke dalam 20(S)-*protopanaxadiol* yang mengandung ginsenosida Rb1, Rc, Rb2, Rd, dan Rg3, serta 20(S)-*protopanaxatriol* yang meliputi ginsenosida Rg1, Re, Rg2, dan Rh1 bergantung pada glikosida yang berbeda. Beberapa efek farmakologi ginsenosida di antaranya memperkuat fungsi otak, mencegah peradangan saraf dan stres oksidatif, serta mengurangi atau melemahkan berbagai gangguan

neurodegeneratif, seperti penyakit Parkinson (PD), penyakit Alzheimer (AD), cedera otak traumatis, dan penyakit Huntington (HD).²⁴

Perubahan patologis utama pada penyakit Parkinson (PD) adalah degenerasi kronis neuron dopaminergik di *substantia nigra pars compacta* (SNpc) yang mengakibatkan penurunan kandungan dopamin di striatum. Efek perlindungan ginsenosida yang diekstraksi dari ginseng terhadap toksisitas α -sinuklein telah dievaluasi. Dari semua ginsenosida (yaitu, Rb1, Rg3, dan Rg1) disaring, hanya Rb1 yang terbukti menjadi penghambat kuat fibrilasi dan toksisitas alfa-sinuklein sehingga bertindak sebagai defibrilasi. Rb1 dan Rg1 dapat mencegah degenerasi saraf dopaminergik dengan meningkatkan panjang neurit pada neuron yang bertahan. Dalam studi *in vivo* yang dilakukan oleh Zhou dkk. (2016) pada ginsenosida tanaman Ginseng (Rg1) menunjukkan bahwa kehilangan sel dopaminergik yang diinduksi oleh 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridin (MPTP) yang bergantung pada dosis berkurang setelah model tikus PD diberikan injeksi ip Rg1 selama 15 hari berturut-turut. Secara *in vitro*, setelah dilakukan pengobatan sebelumnya dengan Rg1, viabilitas sel meningkat, dan apoptosis sel yang diinduksi 1-metil-4-phenylpyridinium (MPP+) berkurang.²⁵ Selain itu, studi yang dilakukan Heng dkk. (2016) pada ginsenosida tanaman Ginseng (Rg1) menemukan bahwa tingkat kelangsungan hidup hewan yang diinduksi MPTP, hilangnya neuron dopamin, defisit motorik, dan perubahan ultrastruktural abnormal pada SNpc secara signifikan meningkat dengan pemberian Rg1 oral. Selain itu, mereka juga menemukan bahwa sifat anti-neuroinflamasi Rg1 mungkin terlibat dalam perlindungan saraf.²⁶

Teh hijau (*Camellia sinensis*)

Teh hijau (*Camellia sinensis*) banyak dikonsumsi terutama di Asia dan memiliki beberapa efek biologis seperti sifat antioksidan dan anti-inflamasi. Teh hijau mengandung beberapa katekin polifenol dan salah satunya yang paling melimpah, yaitu *epigallocatechin-3-gallate* sebesar 65% total kandungan katekinnya. Efek anti-inflamasi dan antioksidan dari *epigallocatechin gallate* tersebut membuatnya memiliki sifat neuroprotektif yang bermanfaat dalam penyakit neurodegeneratif, contohnya penyakit Parkinson. Penyakit Parkinson (PD) adalah gangguan neurodegeneratif kronis yang melibatkan degenerasi neuron dopaminergik di *substantia nigra pars compacta* dan menyebabkan hilangnya terminal dopaminergik di striatum.²⁷

Dalam penelitian yang dilakukan Pinto dkk. (2015) pada ekstrak tanaman *C. sinensis* menunjukkan bahwa ekstrak standar *C. sinensis* dan katekinnya, yaitu *epicatechin* dan *epigallocatechin*

gallate menghadirkan efek neuroprotektif pada model penyakit Parkinson (PD) *6-hydroxydopamine* (6-OHDA) striatal pada tikus. Dalam uji rotasi yang diinduksi *apomorphine*, penurunan signifikan terjadi pada kelompok 6-OHDA setelah perawatan dengan *Camellia sinensis* 50 (CS50) serta dengan dua katekin. Bukti menunjukkan bahwa polifenol teh hijau memiliki aktivitas antidepresan pada tikus, sementara yang lain menunjukkan bahwa beberapa katekin teh hijau, termasuk *epicatechin* (EC) dan *epigallocatechin gallate* (EGCG) setelah pemberian oral jangka panjang pada tikus meningkatkan referensi dan memori kerja terkait dengan kemampuan belajar. Data-data ini menunjukkan bahwa efek teh hijau ini dapat bermanfaat dalam gangguan neurodegeneratif seperti penyakit Parkinson. CS50, EC10, dan EGCG10 secara signifikan membalikkan penurunan kandungan dopamin (DA), *3,4-dihydroxyphenylacetic acid* (DOPAC), dan asam *homovanillic* (HVA) striatal yang diamati pada hewan dengan lesi yang tidak diobati. Pada penelitiannya juga menunjukkan bahwa *Camellia sinensis* dan katekinnya menurunkan immunostaining untuk (COX-2), dalam jaringan striatal dari hewan yang mengalami lesi 6-OHDA. Selain itu, juga menunjukkan bahwa pengobatan hewan 6-OHDA dengan CS25 atau EGCG secara signifikan menurunkan *immunostaining* untuk sintesis oksida nitrat terinduksi (iNOS) pada hipokampi tikus. *Epigallocatechin* dan *epigallocatechin gallate* terbukti sangat mengurangi produksi oksida nitrat (NO) dari ketiga isoform sintesis oksida nitrat (NOS), termasuk iNOS.²⁷

Centella asiatica

Centella asiatica (nama lokal: pegagan) merupakan tumbuhan perdu yang mungkin juga berkhasiat sebagai obat. Tumbuhan ini digunakan dalam persiapan pengobatan Ayurveda dan tradisional untuk meningkatkan ingatan dan kemampuan belajar. Ekstrak *C. asiatica* memiliki efek nootropik, mendorong pertumbuhan saraf dan arborisasi dendritik saraf, melindungi otak dari kerusakan oksidatif terkait usia, serta kerusakan neurodegeneratif lainnya, contohnya penyakit Parkinson (PD). Penyakit Parkinson sendiri merupakan penyakit neurodegeneratif progresif yang disebabkan oleh faktor genetik dan lingkungan. Patologinya secara praklinis dimulai pada inti batang otak bagian bawah dengan penampilan kecil sebuah *alpha synuclein* yang mengandung agregat. Sebuah *alpha synuclein* adalah protein presinaptik berlimpah yang berikatan dengan fosfolipid bermuatan negatif yang berfungsi sebagai larutan *ethylmaleimide sensitive factor attachment protein receptor complex chaperone* 3 dan berkontribusi pada patogenesis penyakit Parkinson (PD).²⁸

Khotimah dkk. (2015) melakukan evaluasi ekspresi dari sebuah *alpha synuclein* dan

pembentukan agregasi pada ikan zebra yang diinduksi rotenon yang diobati menggunakan ekstrak *C. asiatica*, serta menganalisis motilitas ikan zebra dan tingkat dopaminnya di otak. Dalam evaluasinya, ekstrak etanol *C. asiatica* dapat menghalangi *asetilkolinesterase*, *butirilkinesterase*, dan *tirosinase*. Enzim ini penting dalam penyakit Parkinson (PD) karena berperan dalam pembentukan neuromelanin di otak manusia dan dapat menjadi signifikan dalam terjadinya neurotoksisitas dopamin terkait degenerasi saraf yang terkait dengan penyakit Parkinson (PD). *C. asiatica* melindungi sel yang diinduksi rotenon melalui stabilisasi potensial membran mitokondria dan menghambat enzim saluran anion yang bergantung pada tegangan. Selain itu, sifat antioksidan dan anti-inflamasi *C. asiatica* dapat melindungi motilitas ikan zebra yang diinduksi rotenon melalui stabilisasi sintesis dopamin, ketersediaan, dan kinetiknya. Kondisi ini didukung dengan melestarikan dan melindungi *alpha synuclein* ke bentuk aslinya yang dapat menghambat perkembangan degenerasi neuron dopaminergik.²⁸

Salvia miltiorrhiza Bunge

Danshen adalah ramuan medis tradisional Cina yang merupakan akar kering dan rimpang dari *Salvia miltiorrhiza Bunge*. Di Cina, Danshen telah banyak digunakan untuk mengobati penyakit sistem saraf pusat. Studi sebelumnya yang dilakukan Ren (2015) pada *Tanshinone* dalam Danshen menunjukkan bahwa *Tanshinone I* menekan ekspresi gen proinflamasi pada mikroglia yang diaktifkan. *Tanshinone I* juga mencegah degenerasi saraf dopaminergik pada hewan model penyakit Parkinson (PD). *Tanshinone IIA* dapat menghambat hilangnya neuron dopaminergik di substansia nigra. Temuan ini menunjukkan bahwa *Tanshinone* memiliki sifat anti-inflamasi dan antioksidatif, karenanya mungkin memiliki nilai terapeutik dalam pengobatan penyakit Parkinson (PD).²⁹ Mekanisme neurodegenerasi pada penyakit Parkinson (PD) tidak sepenuhnya dijelaskan, pembentukan radikal bebas yang berlebihan dan stres oksidatif mungkin terkait dengan hilangnya neuron dopaminergik. Disfungsi kompleks mitokondria I di substansia nigra mungkin merupakan faktor penting dalam patofisiologi penyakit Parkinson (PD). Menjadi inhibitor kompleks mitokondria I, rotenon banyak digunakan untuk mengevaluasi hubungan antara stres oksidatif dan cedera neuron dopaminergik.³⁰

Studi yang dilakukan Wang dkk. (2020) pada tanaman *Danshen* menunjukkan bahwa *Danshen* melindungi sel SH-SY5Y terhadap neurotoksisitas rotenon yang terbukti dengan viabilitas sel meningkat dan pembentukan spesies oksigen reaktif (ROS) berkurang. *Danshen* memperbaiki disfungsi motorik yang diinduksi rotenon dan mengurangi tingkat ROS pada tikus PD. Sejalan dengan hasil *in vitro*, *Danshen* juga menghasilkan peningkatan kandungan

glutathione (GSH) yang diikuti dengan penurunan kadar *3,4-Methylenedioxymphetamine* (MDA). Hasil ini menunjukkan bahwa efek neuroprotektif *Danshen* terhadap toksisitas rotenon dikaitkan dengan sifat antioksidatif. Pada penyakit Parkinson, konsentrasi dopamin dari substansia nigra dan striatum menurun. Defisiensi dopamin pada sistem nigrostriatal akan menyebabkan gangguan gerak. Dalam penelitiannya juga menunjukkan bahwa *Danshen* meningkatkan jumlah neuron TH-positif dan meningkatkan ekspresi tirosin hidroksilase (TH) dan kandungan dopamin, *3,4-dihydroxyphenylacetic acid* (DOPAC), asam *homovanillic* (HVA). *Danshen* juga memiliki efek neuroprotektif terkait dengan mengatur jalur PI3K/AKT/Nrf2 dan menghambat stres oksidatif akibat penghambatan aktivasi *Nuclear factor erythroid 2-related factor 2* (Nrf2) oleh Keap1 dan fasilitasi degradasi proteasomal Nrf2. Penghambatan transkripsi yang dimediasi Nrf2 ini nantinya menambah kerentanan neuron dopaminergik terhadap stres oksidatif.³⁰

Moringa concanensis* dan *Sesbania grandiflora

Penyakit Parkinson (PD) yang diinduksi *6-hydroxydopamine* (6-OHDA) adalah yang paling sering digunakan sebagai model karena selektivitasnya untuk neuron dopaminergik dari substansia nigra *pars compacta* (SNpc). Pada penelitian yang dilakukan Manjusha dkk. (2022), induksi penyakit dilakukan dengan pemberian 6-OHDA (8 µg/2 µL/tikus, icv). Setelah 7 hari induksi penyakit, "Skor katalepsi", "Waktu jatuh" dan "Waktu latensi pelarian rerata" dari semua tikus dicatat. Kemudian, tiap-tiap kelompok diberi perlakuan selama 7 hari dengan obat standar dan obat uji. Setelah 7 hari pengobatan, "Skor katalepsi", "Waktu jatuh" dan "Waktu latensi lepas rerata" sekali lagi dicatat untuk membandingkan efek pengobatan dengan kelompok yang tidak diobati. Kontrol kendaraan menerima tween 80 selama penelitian.³¹

Pada penelitian yang dilakukan Manjusha dkk. (2022) terhadap tikus PD yang diberi perlakuan ekstrak tanaman *Moringa concanensis* dan *Sesbania grandiflora*, perbandingan *post hoc* dengan uji Bonferroni menunjukkan bahwa kelompok yang diobati dengan obat secara signifikan menunjukkan penurunan skor katalepsi dibanding dengan sebelum pengobatan yang menunjukkan manfaatnya pada transmisi saraf dopaminergik di striatum sehingga mengurangi kekakuan otot dan memulihkan gerakan sukarela. Selain itu, skor katalepsi dari kelompok yang diobati dengan ekstrak tidak menunjukkan perbedaan yang signifikan dibanding dengan kelompok standar yang menunjukkan bahwa efek pengobatan sebanding dengan obat standar L-Dopa. Dalam penelitiannya juga, tikus yang diberikan perlakuan 6-OHDA menunjukkan penurunan yang signifikan dalam

"Waktu jatuh" dibanding dengan kontrol kendaraan yang mungkin disebabkan oleh gangguan dalam transmisi dopaminergik oleh 6-OHDA. Kelompok yang dirawat menunjukkan peningkatan yang signifikan dalam "Waktu jatuh" dibanding dengan kontrol penyakit, ketika diuji setelah 7 hari pengobatan menunjukkan efek perbaikan pada kekuatan otot. Dalam penelitiannya, peningkatan yang signifikan dalam 'Waktu latensi pelarian rerata' pada tikus yang diberi perlakuan 6-OHDA dibanding dengan kontrol kendaraan dapat dikaitkan dengan degenerasi saraf sehingga mengganggu proses pembelajaran. Hewan yang diberi perlakuan menunjukkan pengurangan yang signifikan dalam 'Waktu latensi pelarian rerata' dibanding dengan kontrol penyakit yang menunjukkan efek positifnya pada pembelajaran spasial dan proses memori. Hal ini mungkin karena efek perlindungan mereka terhadap degenerasi saraf. Kelompok perlakuan ekstrak menunjukkan tidak ada perbedaan yang signifikan dibanding dengan kelompok standar yang menunjukkan bahwa efek pengobatan sebanding dengan obat standar L-Dopa.³¹

Ginkgo Biloba

Sebuah ekstrak dari daun *G. biloba* terstandarisasi, ekstrak *G. biloba* (EGb 761) telah digunakan sebagai antioksidan dan agen neuroprotektif untuk mengobati berbagai kondisi, seperti insufisiensi serebrovaskular, demensia degeneratif, dan gangguan neurosensori. Penerapan EGb 761 dalam pengobatan penyakit Parkinson (PD) pada model tikus PD mengurangi hilangnya tingkat dopamin (DA) striatal dan mencegah neurodegenerasi dari jalur nigrostriatal. Berbagai sediaan *G. biloba* komersial tersedia dengan kandungan standar flavonoid 24% dan tri laktone terpen 6%. Namun, terdapat perbedaan efikasi praklinis dan klinis pada sediaan tersebut karena sediaan memiliki kandungan dan proporsi konstituen aktif yang berbeda. *G. biloba dropping pil* (GBDP) adalah sediaan ekstrak daun *G. biloba* yang unik yang diproduksi di China, dengan efek antioksidan dan neuroprotektif dalam berbagai kondisi.³²

Analisis kimia pada penelitian yang dilakukan Yu dkk. (2020) terhadap *G. biloba dropping pil* (GBDP) mengidentifikasi 46 konstituen dalam GBDP, termasuk tri laktone *terpene*, flavonoid, bioflavonoid, dan asam organik. Sementara itu, PCA dan PLS-DA mengidentifikasi perbedaan profil kimia GBDP dan EGb 761. *Bilobalide* melindungi terhadap penurunan viabilitas sel yang diinduksi *synuclein* terkait dengan patogenesis penyakit Parkinson (PD). Pada model ikan zebra PD yang diinduksi *6-hydroxydopamine* (6-OHDA), beberapa dosis GBDP dan EGb 761 secara nyata memulihkan hilangnya neuron dopaminergik dan meningkatkan aktivitas alat gerak. Namun, pada 500 mg/mL, hanya GBDP yang secara signifikan meningkatkan aktivitas alat gerak

dan mengurangi kehilangan neuron dopaminergik. Selain itu, pada model PD yang diinduksi *1-methyl-4-phenylpyridinium* (MPP+)/ 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridin (MPTP), penurunan kelangsungan hidup sel SH-SY5Y yang signifikan diperbaiki dengan pengobatan menggunakan GBDP atau EGb 761.³²

Passiflora incarnata

Sejak zaman kuno, *Passiflora incarnata* ini diyakini memiliki efek ansiolitik dan hipnosedatif yang digunakan pada pengobatan tradisional di berbagai negara, seperti India Barat, Meksiko, Belanda, dan Amerika. Tanaman ini juga memiliki aktivitas analgesik, anti-inflamasi, antiasma, antitusif, antikonvulsan, dan juga efek afrodisiak. *Passiflora incarnata* terdiri dari berbagai flavonoid, seperti kaempferol, *vitexin*, apigenin, isovitexin, orientin, isoorientin. Adapun alkaloid indol terdapat pada *P. incarnata* menurut sistem cincin β -*carboline* seperti, harman, harmin, harmalin, dan harmalol. Senyawa-senyawa lain juga terdapat dalam *P. incarnata* seperti minyak atsiri, karbohidrat, asam amino, dan sianogenik glikosida gianokardin.³³

Pada penelitian yang dilakukan oleh Ingale dan Kasture (2014), tikus sampel diberi dengan 2 perlakuan, 4 kelompok diinduksi dengan haloperidol (1 mg kg⁻¹, i.p.) dan 4 kelompok diinduksi dengan *tacrine*. Haloperidol bekerja dengan mengurangi misi transdopaminergik pada basal ganglia yang dapat memblokir reseptor dopamin D2 sehingga menyebabkan katalepsi pada hewan coba. Pada studi yang dilakukannya, perlakuan dengan memberikan ekstrak n-butanol daun *P. incarnata* (150 mg kg⁻¹ dan 300 mg kg⁻¹ i.p.) memberikan efek secara signifikan dalam mengurangi katalepsi pada hewan coba yang diinduksi haloperidol setelah 60 menit sehingga ekstrak n-butanol daun *P. incarnata* berpotensi memiliki aktivitas anti-parkinson; Sedangkan *tacrine* bekerja menginduksi motorik pada tikus yang ditandai dengan gerakan rahang bergetar atau gemetar yang merupakan salah satu ciri tremor. Pada penelitian yang dilakukan Ingale dan Kasture, perlakuan dengan memberikan ekstrak n-butanol daun *Passiflora incarnata* (150 mg kg⁻¹ dan 300 mg kg⁻¹, i.p.) sebelum diinduksi dengan *tacrine* (2.5 mg kg⁻¹, i.p.), memberikan efek secara signifikan dalam mengurangi gerakan rahang bergetar.³³

Simpulan

Penyakit Parkinson merupakan sebuah kondisi degeneratif mengenai jaras ekstrapiramidal yang mengandung *neurotransmitter* dopamin yang memiliki karakteristik seperti trias yang meliputi akinesia, rigiditas, dan tremor. Terdapat 12 jenis tanaman yang terbukti dapat berpotensi mengobati

penyakit Parkinson pada reseptor dopamin dengan bagian tanaman yang berbeda mulai dari bunga, biji, buah, daun, dan akar. Cara yang dilakukan untuk mendapatkan hasil yang potensial terhadap penyakit Parkinson dan efek yang ditimbulkan pun berbeda.

Hasil yang didapatkan adalah ekstrak *Rosella* (*Hibiscus sabdariffa L.*) dapat memberikan efek anti-parkinson, biji kara benguk (*Mucuna pruriens*) terdapat sel imunoreaktif tirosin hidroksilase pada *substantia nigra pars compacta* (SNpc) sebagai neuron dopaminergic. Buah *Elaeocarpus ganitrus* memiliki efek antioksidatif yang signifikan menurunkan kadar MDA otak dan meningkatkan kadar GSH, tanaman ginseng (*Panax ginseng C.A. Mey.*) dapat mengurangi dan menghilangkan sel dopaminergik, simplisia *Murraya koenigii* menghasilkan ILF yang memperbaiki gangguan perilaku dan meningkatkan fungsi motorik, bunga *Safflower* (*Carthamus tinctorius.L*) dapat mengatur tingkat tirosin hidroksilase dan metabolisme dopamin, Teh hijau (*Camellia sinensis*) memberikan efek neuroprotektif, daun *Centella asiatica* memberikan efek agregasi dan ekspresi *alpha synuclein* menurun, akar *Salvia miltiorrhiza bunge* dapat menekan generasi ROS dan melemahkan cedera yang diinduksi rotenon dalam sel SH-SY5Y, buah dan biji *Moringa concanensis* dan *Sesbania grandiflora* memiliki peran sebagai peningkat transmisi dopaminergik dengan pengurangan katalepsi serta meningkatkan kekuatan otot, daun *Ginkgo Biloba* dapat melindungi neuron dopaminergik terhadap neurotoksisitas yang diinduksi 6-OHDA dan MPTP/MPP+ dengan mediasi jalur pensinyalan Akt/GSK3B, dan daun *Passiflora incarnata* memiliki fungsi sebagai penghambat katalepsi oleh haloperidol dan mengurangi rahang bergetar yang disebabkan *tacrine*.

Jenis tanaman herbal tersebut diharapkan dapat menjadi alternatif untuk pengobatan penyakit Parkinson dengan efek samping yang relatif lebih rendah dan harga yang lebih murah daripada obat-obatan sintesis.

Ucapan Terima Kasih

Puji syukur kehadiran Tuhan Yang Maha Esa, karna atas berkat dan rahmatnya, penulis mampu menyelesaikan artikel penelitian ini. Dalam menyelesaikan penulisan ini banyak mengalami kendala dan penulis menyadari bahwa dalam penyusunan artikel penelitian ini tidak lepas dari dukungan berbagai pihak, oleh karena itu pada kesempatan ini tak lupa penulis menyampaikan ucapan terima kasih kepada Ketua Program Studi Farmasi Universitas Singaperbangsa Karawang serta dosen pengampu mata kuliah Farmakologi Molekuler sekaligus pembimbing yang memberikan arahan pada penulis.

Daftar Pustaka

1. Ginsberg L. *Lecture no tes eurologi*. Jakarta: Erlangga; 2008.
2. Pringsheim T, Jette N, Frolkis A, Steeves TD. The prevalence of parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Mov Disord*. 2014 Nov;29(13):1583–90.
3. Ardhianta IR, Peranginangin JM, Handayani SR. Antiparkinson activity of rosella extract (*Hibiscus sabdariffa* L.) in white male (*Rattus norvegicus*) sprague dawley rats induced by haloperidol. *JFI*. 2017 Nov;14(2):160–8.
4. Yadav SK, Rai SN, Singh SP. *Mucuna pruriens* shows neuroprotective effect by inhibiting apoptotic pathways of dopaminergic neurons in the paraquat mouse model of parkinsonism. *EJPMR*. 2016 July 11;3(8):441-451.
5. Rai SN, Birla H, Singh SS, Zahra W, Patil RR, Jadhav JP, dkk. *Mucuna pruriens* protects against MPTP intoxicated neuroinflammation in parkinson's disease through nf-kb/pakt signaling pathways. *Front Aging Neurosci*. 2017 Dec 19;9(421):1-14.
6. Daubner SC, Le T, Wang S. Tyrosine hydroxylase and regulation of dopamine synthesis. *Arch Biochem Biophys*. 2011 Apr 1;508(1):1–12.
7. Pengestinarsih TW, Susmiati T, Wijayanto H. L-3,4-dihydroxyphenylalanine content as a neuroprotective material on fresh, cooked and fermented of koro benguk (*Mucuna pruriens*) beans. *J Vet*. 2017 Apr;18(1):116–20.
8. Adi YK, Widayanti R, Pangestinarsih TW. n-Propanol extract of boiled and fermented koro benguk (*Mucuna pruriens* seed) shows a neuroprotective effect in paraquat dichloride-induced Parkinson's disease rat model. *Vet World*. 2018 Sep;11(9):1250–4.
9. Aubin N, Curet O, Deffois A, Carter C. Aspirin and salicylate protect against MPTP-induced dopamine depletion in mice. *J Neurochem*. 1998 Oct;71(4):1635–42.
10. Singh RK, Pandey BL. Anti-inflammatory activity of *Elaeocarpus sphaericus* fruit extract in rats. *J Med Arom Plant Sci*. 1999;21:1030–2.
11. Bagewadi HG, Khan AA. Evaluation of anti-parkinsonian activity of *Elaeocarpus ganitrus* on haloperidol induced parkinson's disease in mice. *IJBCP*. 2014;4(1):102–6.
12. Ding H, Xiong Y, Sun J, Chen C, Gao J, Xu H. Asiatic acid prevents oxidative stress and apoptosis by inhibiting the translocation of α -synuclein into mitochondria. *Front Neurosci*. 2018;12(431):1-10.
13. Blume SR, Cass DK, Tseng KY. Stepping test in mice: a reliable approach in determining forelimb akinesia in MPTP-induced parkinsonism. *Exp Neurol*. 2009;219:208–11.
14. Balakrishnan R, Vijayaraja D, Mohankumar T, Manimaran D, Ganesan P, Choi D-Kug, dkk. Isolongifolene mitigates rotenone-induced dopamine depletion and motor deficits through anti-oxidative and anti-apoptotic effects in a rat model of parkinson's disease. *J Chem Neuroanat*. 2021 Mar;112:101890.
15. Wang H, Liu J, Gao G, Wu X, Wang X, Yang H. Protection effect of piperine and piperlonguminine from *Piper longum* L. alkaloids against rotenone-induced neuronal injury. *Brain Res*. 2016;1639:214–27.
16. Schapira AH, Jenner P. Etiology and pathogenesis of parkinson's disease. *Mov Disord*. 2011 May 11;26:1049–55.
17. Yague GAJ, Rada P, Rojo AI, Lastres-Becker I, Cuadrado A. Nuclear import and export signals control the subcellular localization of nurr1 protein in response to oxidative stress. *J Biol Chem*. 2013 Jan 2;288:5506–17.
18. Lindersson E, Beedholm R, Højrup P, Moos T, Gai W, Hendil KB, dkk. Proteasomal inhibition by α -synuclein filaments and oligomers. *J Biol Chem*. 2004 Mar;279:12924–34.
19. Ahmadi FA, Linseman DA, Grammatopoulos TN, Jones SM, Bouchard RJ, Freed CR, dkk. The pesticide rotenone induces caspase-3-mediated apoptosis in ventral mesencephalic dopaminergic neurons. *J Neurochem*. 2003 Nov;87:914–21.
20. Horowitz JM, Pastor DM, Goyal A, Kar S, Ramdeen N, Hallas BH, dkk. BAX protein immunoreactivity in midbrain neurons of Parkinson's disease patients. *Brain Res Bull*. 2003 Nov 15;62(1):55–61.
21. Lei H, Ren R, Sun Y, Zhang K, Zhao X, Ablat N, dkk. Neuroprotective effects of safflower flavonoid extract in 6-hydroxydopamine-induced model of parkinson's disease may be related to its anti-inflammatory action. *Molecules*. 2020 Nov 9;25(21):5206.
22. Ablat N, Lv D, Ren RT, Xiaokaiti Y, Ma X, Zhao X, dkk. Neuroprotective effects of a standardized flavonoid extract from safflower against a rotenone-induced rat model of Parkinson's disease. *Molecules*. 2016 Aug 24;21(9):1107.
23. Graeber MB, Li W, Rodriguez ML. Role of microglia in CNS inflammation. *FEBS Lett*. 2011 Dec 1;585(23):3798–805.
24. Huang X, Li N, Pu Y, Zhang T,

- Wang B. Neuroprotective effects of ginseng phytochemicals: recent perspectives. *Molecules* (Basel, Switzerland). 2019 Aug 14;24(16):2939.
25. Zhou T, Zu G, Zhang X, Wang X, Li S, Gong X, dkk. Neuroprotective effects of ginsenoside Rg1 through the Wnt/beta-catenin signaling pathway in both in vivo and in vitro models of Parkinson's disease. *Neuropharmacology*. 2016 Feb;101:480–9.
 26. Heng Y, Zhang QS, Mu Z, Hu JF, Yuan YH, Chen NH. Ginsenoside Rg1 attenuates motor impairment and neuroinflammation in the MPTP-probenecid-induced parkinsonism mouse model by targeting alpha-synuclein abnormalities in the substantia nigra. *Toxicol Lett*. 2016 Jan 22;243:7–21.
 27. Pinto NB, Alexandre B, Neves KR, Silva AH, Leal LK, Viana GS. Neuroprotective properties of the standardized extract from *Camellia sinensis* (green tea) and its main bioactive components, epicatechin and epigallocatechin gallate, in the 6-OHDA model of parkinson's disease. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2015 Jun 18;2015(1):161092.
 28. Khotimah H, Ali M, Sumitro SB, Widodo MA. Decreasing α -synuclein aggregation by methanolic extract of *Centella asiatica* in zebrafish parkinson's model. *Asian Pac J Trop Biomed*. 2015 Nov;5(11):948–54.
 29. Ren B, Zhang YX, Zhou HX, Sun FW, Zhang ZF, Wei Z, dkk. Tanshinone IIA prevents the loss of nigrostriatal dopaminergic neurons by inhibiting NADPH oxidase and iNOS in the MPTP model of Parkinson's disease. *J Neurol Sci*. 2015 Jan 15;348(1–2):142–52.
 30. Wang T, Li C, Han B, Wang Z, Meng X, Zhang L, dkk. Neuroprotective effects of danshensu on rotenone-induced parkinson's disease models in vitro and in vivo. *BMC Complement. Med Ther*. 2020 Jan 23;20(20):1–10.
 31. Manjusha V, Suresh D, Venkatachalam V. Antiparkinsonian activity of *Moringa concanensis* and *Sesbania grandiflora* in 6-hydroxy dopamine induced parkinsonism in rats. *JMPAS*. 2022 Jan;11(1):4324–7.
 32. Yu D, Zhang P, Li Y, Liu T, Zhang Y, Wang Q, dkk. Neuroprotective effects of *Ginkgo biloba* dropping pills in parkinson's disease. *J Pharm Anal*. 2021 Apr;11(2):220–31.
 33. Ingale SP, Kasture SB. Antioxidant and antiparkinsonian activity of *Passiflora incarnata* leaves. *Orient Pharm Exp Med*. 2014 Mar 5;14(3):231–6.