

## Aktivitas Ekstrak Rimpang Kunyit (*Curcuma longa* L) pada Mencit Parkinson yang Diinduksi Haloperidol

### *Activity of Turmeric Rhizome Extract (Curcuma longa L) in Haloperidol-Induced Parkinson's Mice*

Sapto Yuliani\*, Moch. Saiful Bachri, Wahyu Widyaningsih Vivi Sofia, Dandy Annas Muttaqien, Galuh Rista Putri, Nadia Selvia, Sofina Rahmadita, Intan Dwi Rahmita

Fakultas Farmasi, Universitas Ahmad Dahlan, Yogyakarta,  
Jalan Prof. Dr. Soepomo, S.H. Janturan Yogyakarta 55164

\*Email: [sapto.yuliani@pharm.uad.ac.id](mailto:sapto.yuliani@pharm.uad.ac.id)

Diterima: 4 Januari 2022, direvisi: 20 Oktober 2022, disetujui: 30 November 2022

#### Abstract

Parkinson's disease is a neurodegenerative disease with motor disorders such as bradykinesia, rigidity, and tremors that can affect body balance. This happens because of a decrease in dopamine levels that can be triggered by oxidative stress. Turmeric (*Curcuma longa*) contains curcumin which has potential antioxidative and neuroprotective activity so that it can prevent neurodegenerative disorders due to oxidative stress. The purpose of this study was to determine the activity of turmeric rhizome extract in haloperidol-induced Parkinson's model mice. Extraction of turmeric rhizome was carried out by maceration with 96% ethanol as solvent. A total of 60 mice were divided into 6 groups, each of which was treated as follows: The normal group was given CMC-Na orally (po) and 0.9% NaCl intraperitoneally (ip), the haloperidol group was given CMC-Na (po) and haloperidol solution ip (1 mg/kg BW), the levodopa group was given levodopa (po) and haloperidol solution, the extract groups were given turmeric extract at a dose of 100, 200 and 400 mg/kg BW and haloperidol ip. The treatments were given for 21 days. Fifteen minutes after the last day of treatment, all mice except group 1 were injected with haloperidol at a dose of 1 mg/kg BW by i.p. Then the rod test, spinning wheel test, geotactic reflex test, cliff avoidance reflex test and olfactory ability test were carried out at minutes 5, 60, 120 and 180. The data obtained were analyzed using a one-way ANOVA test followed by a post hoc LSD test. The results of data analysis showed that the administration of haloperidol could increase the catalepsy time, increase the number of falls and accelerate the first fall time, decrease the geotactic reflex, increase the avoidance reflex time and decrease the sense of smell. While the administration of turmeric extract doses of 200 and 400 mg/kgBW can reduce catalepsy time, reduce the number of falls and prolong the time of first falling, reduce geotactic reflexes, decrease the length of time on the avoidance reflex test and improve the ability of the sense of smell when compared to Haloperidol ( $P < 0.05$ ). The administration of 200 and 400 mg/kg extracts was not significantly different ( $P > 0.05$ ) with levodopa administration. Based on the results, it can be concluded that turmeric rhizome extract doses of 200 and 400 mg/kgBW have activity to prevent Parkinson's in mice given haloperidol.

**Key words :** *Curcuma longa* L; Haloperidol; Parkinson

#### Abstrak

Penyakit Parkinson merupakan penyakit neurodegeneratif dengan gangguan motorik seperti bradikinesia, rigiditas, dan tremor yang dapat mempengaruhi keseimbangan tubuh. Hal ini terjadi karena penurunan kadar dopamin yang dapat dipicu oleh adanya stres oksidatif. Kunyit (*Curcuma longa*) mengandung kurkumin yang mempunyai aktivitas antioksidatif dan neuroprotektif yang potensial sehingga dapat mencegah gangguan neurodegeneratif karena stres oksidatif. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui aktivitas ekstrak

rimpang kunyit pada mencit model Parkinson yang diinduksi haloperidol. Ekstraksi rimpang kunyit dilakukan secara maserasi dengan pelarut etanol 96%. Sebanyak 60 ekor mencit dibagi menjadi 6 kelompok, masing-masing mendapat perlakuan sebagai berikut : Kelompok normal diberi CMC-Na per oral (p.o) dan NaCl fisiologis intraperitoneal (i.p), kelompok haloperidol diberi CMC -Na (p.o) dan larutan haloperidol i.p (1 mg/kg BB), kelompok levodopa diberi levodopa (p.o) dan larutan haloperidol i.p, Kelompok ekstrak 100 diberi ekstrak kunyit dosis 100 mg/kg BB dan larutan haloperidol i.p , Kelompok ekstrak 200 diberi ekstrak kunyit dosis 200 mg/kg BB dan larutan haloperidol i.p, Kelompok ekstrak 400 diberi ekstrak kunyit dosis 400 mg/kg BB dan larutan haloperidol i.p. Pemberian CMC-Na, levodopa dan ekstrak kunyit diberikan selama 21 hari. Lima belas menit setelah pemberian perlakuan hari terakhir, semua hewan uji kecuali kelompok 1 diinjeksi haloperidol dosis 1 mg/kg BB secara i.p. Kemudian dilakukan uji batang, uji roda berputar, uji refleksi geotaksis, uji refleksi menghindari jurang dan uji kemampuan penciuman pada menit ke 5, 60, 120 dan 180. Data yang diperoleh dianalisis menggunakan uji anova satu jalur dilanjutkan dengan uji *post hoc* LSD. Hasil analisis data menunjukkan bahwa pemberian haloperidol dapat meningkatkan waktu katalepsi, meningkatkan jumlah jatuh dan mempercepat waktu jatuh pertama kali, menurunkan refleks geotaksis, meningkatkan waktu refleks menghindari jurang serta menurunkan kemampuan indera penciuman. Sedangkan pemberian ekstrak kunyit dosis 200 dan 400 mg/kg BB dapat menurunkan waktu katalepsi, menurunkan jumlah jatuh dan memperlama waktu jatuh pertama kali, menurunkan refleks geotaksis, menurunkan lama waktu pada uji refleks menghindari jurang serta meningkatkan kemampuan indera penciuman jika dibandingkan dengan Haloperidol ( $P < 0.05$ ). Pemberian ekstrak 200 dan 400 mg/kg tidak berbeda bermakna ( $P > 0,05$ ) dengan pemberian levodopa. Berdasarkan hasil dapat disimpulkan bahwa ekstrak rimpang kunyit dosis 200 dan 400 mg/kg BB memiliki aktivitas untuk mencegah terjadinya Parkinson pada mencit yang diberi haloperidol.

**Kata kunci:** *Curcuma longa* L; Haloperidol; Parkinson;

## Pendahuluan

Penyakit Parkinson merupakan penyakit neurodegeneratif dengan gangguan motorik seperti bradikinesia, katalepsi (kekakuan otot) dan tremor yang dapat mempengaruhi keseimbangan tubuh. Penyakit Parkinson menempati urutan ke 2 sebagai penyakit neurodegeneratif yang paling banyak setelah demensia Alzheimer. Penyakit Parkinson terjadi karena adanya adanya degenerasi sel-sel saraf pusat di bagian ganglia basal dan juga hilangnya sel-sel saraf tertentu di substansia nigra bagian batang otak. Sel sel tersebut menghasilkan neurokimia dopamin yang berkontribusi untuk koordinasi gerakan normal. Penurunan kadar dopamin, menyebabkan reseptor dopamin di bagian striatum tidak cukup dirangsang, sehingga mengakibatkan gangguan gerakan berupa tremor, kelambatan, kekakuan dan gangguan keseimbangan (Golbe *et al.*, 2001). Kerusakan sel saraf dopaminergik dapat dipicu oleh penuaan dan adanya stres oksidatif (Hwang, 2013). Stres oksidatif berkontribusi pada kaskade yang menyebabkan degenerasi sel-sel dopamin otak (Golbe *et al.*, 2001).

Selama ini obat yang diberikan untuk penyakit Parkinson meliputi obat-obatan oral un-

tuk memperbaiki gejala motorik seperti L-3,4-dihydroxyphenylalanine (L-DOPA), agonis reseptor dopamin dan pada kasus tertentu digunakan apomorfina (Gunawan *et al.*, 2017; Guttman *et al.*, 2003). Namun demikian penggunaan jangka panjang obat-obat tersebut dapat menimbulkan efek samping seperti hipotensi, dyskinesia, aritmia, gangguan gastrointestinal, serta gangguan pernafasan. Gangguan psikiatrik juga dapat muncul seperti ansietas, halusinasi pendengaran, dan gangguan tidur (Weintraub *et al.*, 2008; Brantigan *et al.*, 2007).

Kunyit (*Curcuma longa* L.), mengandung kurkumin, senyawa polifenol yang banyak terdapat pada rimpang kunyit, yang memiliki efek antioksidatif dan neuroprotektif yang potensial. Kurkumin memiliki karakter lipofilik yang tinggi sehingga mampu melewati *blood brain barrier*. Kajian *in vitro* dan *in vivo* menunjukkan kurkumin dapat mencegah proses neurodegeneratif karena stres oksidatif (Schuckit, 2014). Selain itu di dalam rimpang kunyit juga mengandung senyawa turunan kurkumin yaitu demetoksikurkumin dan bisdemetoksikurkumin yang juga memiliki aktivitas antioksidan yang tinggi (Setyowati *et al.*, 2014).

Haloperidol merupakan obat antipsikotik yang dapat memblokir dopamin pada reseptor pasca sinaptik neuron di otak, terutama di sistem limbik dan sistem ekstrapiramidal (Maslim, 2013). Penelitian Reinke (Reinke *et al.*, 2004) melaporkan bahwa haloperidol dapat menyebabkan kerusakan sel-sel di striatum dan hippocampus pada tikus. Haloperidol juga menyebabkan terjadinya stres oksidatif yang ditunjukkan dengan meningkatkannya kadar MDA, oksida nitrat dan penurunan GSH di beberapa daerah otak (Mariapia *et al.*, 1999). Pemberian haloperidol pada hewan uji menunjukkan gejala katalepsi, ketidakseimbangan motor dan perlambatan gerakan, dengan demikian pemberian haloperidol pada hewan uji dapat digunakan untuk membuat model Parkinson. Tujuan khusus penelitian ini adalah untuk mengetahui aktivitas neuroprotektif ekstrak kunyit pada pada mencit model Parkinson yang diinduksi haloperidol.

### Materi dan Metode

Materi yang digunakan dalam penelitian ini adalah rimpang kunyit yang diperoleh dari CV. Merapi Farma Yogyakarta, etanol 96% (Sigma Aldrich, USA), CMC-Na (Sigma), Haloperidol (PT. Mesifarma TM), Levodopa (PT. Meprofarm Bandung), Sodium Chloride 0,9%, (PT Widatra Bhakti), aquades, Kit dopamin (Elabscience, Cina), Formalin (PT Jatika Nusa, Jakarta), larutan Ammonia 25 % (Emsure)

### Ekstraksi rimpang kunyit

Ekstraksi rimpang kunyit dilakukan dengan metode maserasi. Sebanyak 50 g serbuk kunyit dilarutkan dengan 250 ml etanol 96%. Sebelum dilakukan maserasi selama 2 x 24 jam, larutan dibuat homogen menggunakan *shaker* selama 2 x 5 menit. Larutan kemudian disaring dengan kertas whatman no 42. Filtrat yang diperoleh diuapkan dengan *rotary vacuum evaporator* hingga diperoleh larutan kental.

### Uji aktivitas ekstrak kunyit sebagai Anti-Parkinson

Perlakuan hewan uji dalam penelitian ini sudah mendapat persetujuan etik dari Komite Etik Penelitian UAD dengan No. **012106033**. Mencit, jantan, umur 2 bulan, berat 30-40g

dibagi menjadi 6 kelompok. Sebelum mendapat perlakuan, mencit diadaptasikan selama 7 hari dengan kondisi laboratorium pada suhu kamar (suhu 25-26 °C, kelembaban 50-60%) dan siklus paparan cahaya 12 jam terang dan gelap dengan mendapat pakan dan minum *ad libitum*. Mencit kemudian dibagi menjadi 6 kelompok perlakuan masing-masing 6 ekor dengan perlakuan sebagai berikut:

- Normal : diberi CMC-Na per oral (p.o) dan NaCl fisiologis intraperitoneal (i.p),
- Haloperidol : diberi CMC -Na (p.o) dan larutan haloperidol i.p (1 mg/kg BB)
- Levodopa : diberi levodopa (p.o) dan larutan haloperidol i.p
- Ekstrak 100 : diberi ekstrak kunyit dosis 100 mg/kg BB dan larutan haloperidol i.p
- Ekstrak 200 : diberi ekstrak kunyit dosis 200 mg/kg BB dan larutan haloperidol i.p
- Ekstrak 400 : diberi ekstrak kunyit dosis 400 mg/kg BB dan larutan haloperidol i.p

Pemberian CMC-Na, levodopa dan ekstrak kunyit diberikan selama 21 hari. Lima belas menit setelah pemberian perlakuan hari terakhir, semua hewan uji kecuali kelompok 1 diinjeksi haloperidol dosis 1 mg/kg BB secara i.p. Kemudian dilakukan uji batang, uji roda berputar, uji refleksi geotaksis negatif, uji refleksi menghindari jurang pada menit ke 5, 60, 120 dan 180.

### Uji Katalepsi

Mencit diletakkan dengan posisi kedua kaki depan diangkat dan beristirahat di batang kayu yang berdiameter 0,5 cm dan tinggi 15 cm di atas permukaan. Waktu mulai mencit diletakkan sampai kedua kaki depan telah berpindah posisi dari batang kayu atau jika posisi kepala hewan pindah dengan cara eksplorasi dicatat dan dianggap sebagai waktu latensi. Waktu yang digunakan untuk pengukuran katalepsi maksimal 180 detik (Mohajjel *et al.*, 2010).

### Uji Rotarod

Mencit diletakkan pada batang *rotarod* yang berputar dengan kecepatan 11 rotasi per

menit (rpm) selama 3 menit. Waktu selama tikus bertahan di batang *rotarod* dan jumlah jatuh mencit di alat uji *rotarod* dicatat

### Refleks Geotaksis Negatif

Mencit diletakkan pada tempat dengan sudut kemiringan 45°. Kemudian diamati reaksi mencit dan dicocokkan dengan skor (Grabow, 2001) :

Skor 0 : Mencit tidak dapat menahan berat tubuhnya dan menukik turun ke bagian dasar tempat miring

Skor 1 : Mencit diam saja di posisinya

Skor 2 : Mencit berhasil menahan berat tubuhnya dan memutar posisi tubuhnya

### Kemampuan Penciuman

Mencit digenggam supaya diam, lalu hidungnya didekatkan ke *cotton bud* yang telah dicelupkan ke dalam amonia. Kemudian diamati reaksi mencit dan dicocokkan dengan skor:

Skor 0 : Mencit tidak menghindari ketika *cotton bud* didekatkan

Skor 1 : Mencit menghindari ketika *cotton bud* didekatkan tetapi refleksnya lama

Skor 2 : Mencit menghindari ketika *cotton bud* didekatkan dengan refleks normal atau tersentak

Data berupa skor dihitung persentase dengan rumus:  $\frac{\bar{x}}{2} \times 100\%$

Keterangan :  $\bar{x}$  = Rata-rata skor pada waktu ke-n

### Refleks Menghindari Jurang

Disiapkan meja dengan ketinggian tertentu, kemudian mencit diletakkan dengan posisi ujung jari kaki, depan dan mulut sejajar dengan tepi meja. Mencit ditahan sebentar kemudian lepas, dan dicatat waktu yang diperlukan mencit untuk menaiki tepi meja.

### Analisis Data

Data kemampuan motorik dan sensorik di analisis statistik uji normalitas dengan Shapiro Wilk dilanjutkan uji One Way Anova kemudian dilakukan perbandingan antar kelompok pada tiap waktu dengan uji LSD. Analisis data dilakukan dengan program SPSS. Signifikansi hasil ditetapkan jika  $p < 0.05$ .

### Hasil dan Pembahasan

Parkinson adalah penyakit neurodegeneratif dengan gangguan motorik seperti bradikinesia, kekakuan otot (katalepsi) dan tremor yang dapat mempengaruhi keseimbangan tubuh. Penyakit Parkinson menempati urutan ke 2 penyakit neurodegeneratif setelah penyakit Alzheimer. Penyakit ini pertama kali dilaporkan sebagai *shaking palsy* oleh James Parkinson tahun 1817. Berkurangnya neuron dopaminergik terutama di substansia nigra menjadi penyebab dari penyakit Parkinson (Yang, 2016).

Pada penelitian ini uji katalepsi dilakukan untuk mengetahui adanya gejala kekakuan pada mencit setelah pemberian haloperidol. Kekakuan pada mencit ditunjukkan dengan kehilangan refleks gerak badan sehingga menyebabkan waktu yang lebih lama menggunakan dua kaki depannya pada batang.

Tabel 1 menunjukkan bahwa pemberian Haloperidol meningkatkan waktu lama katalepsi secara signifikan ( $p < 0.05$ ) di tiap waktu pengamatan jika dibandingkan dengan kelompok Normal. Peningkatan paling tinggi terjadi pada menit ke 120. Pemberian ekstrak dosis 100, 200 dan 400 mg/kg BB kunyit menunjukkan penurunan lama katalepsi pada menit ke 120 dibandingkan dengan kelompok haloperidol. Sedangkan pemberian levodopa menunjukkan penurunan lama katalepsi yang tidak berbeda

**Tabel 1.** Hasil pengamatan lama katalepsi ( $\pm$  SD) mencit pada uji batang (detik)

Menit ke-	Kelompok					
	Normal	Haloperidol	Levodopa	Ekstrak 100	Ekstrak 200	Ekstrak 400
5	1.50 $\pm$ 0.54	9.50 $\pm$ 1.04*	5.83 $\pm$ 0.75	7.83 $\pm$ 2.23#	5.83 $\pm$ 2.23#	11.83 $\pm$ 4.66#
60	2.33 $\pm$ 0.51	13.00 $\pm$ 1.26*	5.5 $\pm$ 0.83	8.83 $\pm$ 3.43 #	7.00 $\pm$ 1.89#	8.33 $\pm$ 1.36#
120	2.00 $\pm$ 0.89	15.67 $\pm$ 1.36*	8.16 $\pm$ 1.47	11.67 $\pm$ 1.47#	9.00 $\pm$ 1.26#	9.16 $\pm$ 2.31#
180	1.5 $\pm$ 0.54	10.67 $\pm$ 1.21*	8.33 $\pm$ 1.36	8.5 $\pm$ 1.64#	9.33 $\pm$ 1.36#	7.83 $\pm$ 0.98#

\* $p < 0.05$  = berbeda signifikan dengan kelompok normal

# $p < 0.05$  = berbeda signifikan dengan haloperidol



signifikan dengan pemberian kunyit dosis 200 mg/kg BB.

Tabel 2 menunjukkan pemberian haloperidol mempercepat waktu jatuh yang berbeda secara signifikan ( $p < 0.05$ ) dengan kelompok normal. Pemberian ekstrak dosis 100, 200 dan 400 mg/kg BB kunyit memperlama waktu jatuh dan tidak berbeda signifikan dengan kelompok levodopa.

Mencit yang memiliki koordinasi motorik dan keseimbangan yang baik akan mampu bertahan lebih lama pada batang rotarod. Tabel 3 menunjukkan bahwa pemberian Haloperidol meningkatkan jumlah jatuh mencit dari batang

rotarod. Sedangkan pemberian kunyit dosis 200 dan 400 mg/kg BB mampu menurunkan jumlah jatuh mencit di batang rotarod pada menit ke 120 dan 180 yang tidak berbeda signifikan dengan dengan pemberian levodopa.

Geotaksis adalah jenis taksis yang disebabkan oleh adanya stimulus berupa gaya gravitasi bumi. Tabel 4 menunjukkan bahwa pemberian Haloperidol menurunkan refleksi geotaksis secara signifikan ( $p < 0.05$ ) di tiap waktu pengamatan jika dibandingkan dengan kelompok Normal. Peningkatan paling tinggi terjadi pada menit ke 120. Pemberian ekstrak dosis 200 mg/kg BB dan 400 mg/kg BB dapat

**Tabel 2.** Hasil uji waktu jatuh pertama kali

Menit ke-	Jatuh Pertama kali Detik ke-					
	Normal	Haloperidol	Levodopa	Ekstrak 100	Ekstrak 200	Ekstrak 400
5	13,66±6,59	2,66±0,51*	11,66±7,25	11,66±2,06 <sup>#</sup>	8,50±1,04 <sup>#</sup>	9,66±4,13 <sup>#</sup>
60	12,66±7,42	2,50±0,83*	9,16±5,63	8,660±1,86 <sup>#</sup>	11,50±3,01 <sup>#</sup>	10,83±1,32 <sup>#</sup>
120	20,00±9,85	3,66±0,81*	14,50±5,24	13,16±2,31 <sup>#*</sup>	13,83±3,48 <sup>#</sup>	12,16±4,21 <sup>#</sup>
180	16,50±7,66	3,00±1,26*	12,50±5,00	9,00±1,26 <sup>#*</sup>	11,16±4,11 <sup>#</sup>	12,00±4,64 <sup>#</sup>

\* $p < 0.05$ = berbeda signifikan dengan kelompok normal

<sup>#</sup> $p < 0.05$ =berbeda signifikan dengan haloperidol

**Tabel 3.** Jumlah jatuh mencit mencit pada uji rotarod

Menit ke-	Jumlah jatuh					
	Normal	haloperidol	Levodopa	Ekstrak 100	Ekstrak 200	Ekstrak 400
5	9,33±6,02	19,66±2,73*	16,66±2,16 <sup>#</sup>	16,16±2,92 <sup>#</sup>	15,70±3,77 <sup>#</sup>	14,77±3,45 <sup>#</sup>
60	8,50±3,39	17,50±2,42*	15,83±5,07 <sup>#</sup>	14,66±3,14 <sup>#</sup>	14,50±2,07 <sup>#</sup>	13,33±2,73 <sup>#</sup>
120	8,16±2,85	17,83±1,83*	10,33±2,06 <sup>#</sup>	14,33±1,86 <sup>#*</sup>	9,66±1,50 <sup>#</sup>	8,66±1,63 <sup>#</sup>
180	9,83±3,65	19,00±2,68*	11,83±3,43 <sup>#</sup>	15,00±3,57	10,00±3,03 <sup>#</sup>	9,83±3,06 <sup>#</sup>

\* $p < 0.05$ = berbeda signifikan dengan kelompok normal

<sup>#</sup> $p < 0.05$ =berbeda signifikan dengan haloperidol

**Tabel 4.** Hasil *scoring* uji refleksi geotaksis dan menghindari jurang

	Menit ke-	Scoring					
		Normal	Haloperidol	Levodopa	Ekstrak 100	Ekstrak 200	Ekstrak 400
Refleksi geotaksis	5	2,00 ±0,00	1,00±0,00*	1,66±0,51	1,50±0,54	1,66±0,51	1,83±0,40
	60	2,00 ±0,00 <sup>#</sup>	1,00±0,00*	1,16±0,48*	1,00±0,63*	1,00±0,00*	1,00±0,00*
	120	2,00 ±0,00 <sup>#</sup>	0,50±0,54*	0,83±0,40*	0,83±0,40*	1,00±0,00* <sup>#</sup>	1,16±0,40* <sup>#</sup>
	180	2,00 ±0,00 <sup>#</sup>	0,50±0,54*	0,83±0,40*	0,83±0,40*	1,33±0,51*	1,50±0,54
Menghindari jurang	5	6,16±1,16 <sup>#</sup>	80,16±29,64*	28,83±8,70 <sup>#</sup>	35,00±17,83 <sup>#</sup>	15,50±2,66 <sup>#</sup>	43,50±3,68 <sup>#</sup>
	60	9,50±2,42 <sup>#</sup>	97,66±14,13*	25,66±9,99 <sup>#</sup>	40,50±16,42 <sup>#</sup>	26,83±7,30 <sup>#</sup>	21,16±6,27 <sup>#</sup>
	120	8,33±3,26 <sup>#</sup>	119,00±11,74*	35,66±12,20 <sup>#</sup>	75,83±7,70 <sup>#</sup>	35,16±8,68 <sup>#</sup>	27,00±6,13 <sup>#</sup>
	180	12,26±2,16 <sup>#</sup>	107,50±5,12*	15,83±4,21 <sup>#</sup>	57,50±7,34 <sup>#</sup>	28,00±10,77*	13,33±4,67*

\* $p < 0.05$ = berbeda signifikan dengan kelompok normal

<sup>#</sup> $p < 0.05$ =berbeda signifikan dengan haloperidol

mengembalikan refleks geotaksis pada waktu 180 menit. Pemberian ekstrak 200 dan 400 mg/kg BB memiliki efek yang tidak berbeda signifikan dengan levodopa. Pemberian Haloperidol juga meningkatkan waktu lama refleks menghindari jurang secara signifikan ( $p < 0.05$ ) di tiap waktu pengamatan. Pemberian ekstrak dosis 200 mg/kg BB dan 400 mg/kg BB dapat menurunkan waktu lama pada uji refleks menghindari jurang pada waktu 180 menit dan tidak berbeda signifikan dengan levodopa ( $P > 0.05$ )

Pada Tabel 5 menunjukkan bahwa pemberian Haloperidol menurunkan indra penciuman secara signifikan ( $p < 0.05$ ) di waktu 120 dan 180 menit pengamatan jika dibandingkan dengan kelompok Normal. Penurunan paling tinggi terjadi pada menit ke 180. Pemberian ekstrak dosis 200 mg/kg BB dan 400 mg/kg BB dapat meningkatkan indra penciuman pada mencit yang mengalami penurunan indra penciuman. Pemberian ekstrak dosis 200 mg/kg BB, dan 400 mg/kg BB pada waktu 180 menit menunjukkan nilai signifikansi yang tidak berbeda bermakna ( $p > 0,05$ ) dengan kelompok Normal.

Pemberian haloperidol dalam penelitian ini menyebabkan penurunan fungsi motorik dan sensorik. Haloperidol adalah generasi pertama (antipsikotik tipikal) yang memberikan aksi antipsikotiknya dengan memblokir reseptor dopamin D2 di otak, khususnya di mesolimbik dopamin *pathways* (Umasangadji, 2018). Ketika 72% reseptor dopamin diblokir, obat ini mencapai efek maksimalnya. Haloperidol tidak selektif untuk reseptor D2. Ia juga memiliki tindakan penghambatan noradrenergik, kolinergik, dan histaminergik. Pemblokiran reseptor ini dikaitkan dengan berbagai reaksi obat yang merugikan (Gao *et al.*, 2008). Obat antipsikotik tipikal seperti haloperidol memiliki korelasi dengan gejala ekstrapiramidal karena blokade jalur dopamin di otak (Chokhawala, 2021). Blokade jalur dopaminergik menyebabkan penurunan ATP dan energi yang signifikan dalam sel-sel di otak (Mariapia *et al.*, 1999). Efek tersebut menyebabkan kerusakan sel-sel saraf otak yang memproduksi dopamin maka kadar dopamin dalam otak tidak mencukupi sehingga dapat terjadi peningkatan waktu katalepsi, peningkatan jumlah jatuh dan mempercepat waktu jatuh pertama kali, penurunan

refleks geotaksis, peningkatan waktu refleks menghindari jurang, penurunan kemampuan indera penciuman, penurunan kadar dopamin serum serta perubahan gambaran mikroskopik otak pada substansia nigra pars kompakta. Haloperidol juga menyebabkan kerja korpus striatum berkurang karena adanya penurunan kadar dopamin sehingga terjadi ketidakseimbangan antara dopamin dan asetilkolin (Purnomo, 2011). Penurunan kadar dopamin akan mengakibatkan asetilkolin yang bersifat eksitatorik bertambah sehingga dapat menyebabkan tremor pada tangan saat istirahat, hipokinesia, kekakuan anggota tubuh dan keluar air liur berlebihan, akathisia, dystonia akut, dyskinesia tardive (Purnomo, 2011). Penyidikan Efek Samping Haloperidol dan Chlorpromazine: Studi Kasus pada Pasien Rawat Inap Rumah Sakit Jiwa Daerah Dr. Amino Gondohutomo Semarang Periode 2005. *Jurnal Ilmu Farmasi dan Farmasi Klinik*, 4(1): 4 – 9 (Susilowati, S. (2005).

Rimpang kunyit mengandung senyawa fenol alami berupa kurkumin. Seperti yang dilaporkan dalam beberapa penelitian *in vitro* dan *in vivo*, kurkumin memiliki aktivitas antioksidan, antiinflamasi, antiapoptosis, dan potensi terapeutik pada gangguan neurodegeneratif. Kurkumin melindungi saraf dopaminergik dari kerusakan saraf akibat 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP). Hal tersebut menyebabkan peningkatan dopamin dan tyrosin hidroxilase (TH), dengan menghambat protein *glial fibrillary acidic protein* (GFAP) dan ekspresi protein *inducible nitric oxide synthase* (iNOS). Kurkumin juga melindungi neuron dari kerusakan oksidatif dengan memulihkan potensi membran mitokondria, peningkatan regulasi Cu-Zn *superoxide dismutase* (SOD), dan menghambat produksi *reactive oxygen species* (ROS) intraseluler (Bhat *et al.*, 2021; Pratiwi *et al.*, 2021).

Kunyit juga melindungi saraf terhadap penuaan otak, kematian saraf, defisit perilaku, dan kerusakan sawar darah otak. Selain itu, kemanjurannya juga telah teruji pada gangguan neurodegeneratif seperti penyakit Parkinson (PD). Studi menunjukkan bahwa kurkumin memberikan fungsi antioksidan dan meningkatkan tingkat dopamin striatal dalam model tikus Par-

kinson (PD) (Pratiwi *et al.*, 2021). Selain itu, pengobatan kurkumin pada sel saraf dopaminergik dan model tikus cenderung mengurangi efek deplesi *glutathione* (GSH) sehingga memberikan perlindungan terhadap oksidasi protein. Kurkumin juga memelihara aktivitas mitokondria kompleks I dan memberikan perlindungan terhadap stres nitrosatif dan kerusakan mitokondria otak secara *in vitro*. Oleh karena itu, berdasarkan temuan di atas, terlihat jelas bahwa kunyit memberikan potensi yang sangat besar dan dapat menjadi kandidat obat yang potensial untuk studi klinis dalam penyakit Parkinson (PD) (Pratiwi *et al.*, 2021); Srivastav *et al.*, 2017). Efek antioksidan dari kurkumin dapat melewati sawar darah otak dan meningkatkan kadar dopamin striatal pada neuron SNpc (Pratiwi *et al.*, 2021; Carrera *et al.*, 2019).

Pada penelitian ini pemberian ekstrak rimpang kunyit dengan dosis 100, 200, dan 400 mg/kg BB memiliki efektivitas yang sama dengan levodopa dalam meningkatkan indera penciuman pada mencit yang memiliki efek samping Parkinson. Hal ini dikarenakan levodopa dapat memulihkan neurotransmisi dopaminergik pada korpus striatum dengan cara meningkatkan sintesis dopamin pada neuron yang masih bertahan di substansia nigra. Pada pasien yang masih berada di stadium awal penyakit, jumlah neuron dopaminergik yang tersisa dalam substansia nigra (biasanya sekitar 20% dari normal) sudah cukup untuk mengkonversikan levodopa menjadi dopamine (Harvey, 2013). Levodopa merupakan prekursor metabolik dopamin. Levodopa merupakan terapi farmakologi yang paling efektif untuk mengatasi gejala Parkinson, terutama *bradykinesia* dan *rigidity*. Levodopa di otak dikonversi melalui dekarboksilasi menjadi dopamin oleh *L-amino acid decarboxylase* (L-AAD). Dopamin hasil konversi tersebut kemudian disimpan di neuron presinaps sampai kemudian dirangsang untuk dilepaskan ke celah sinaps, kemudian akan berikatan dengan reseptor D1 dan D2. Aktivitas dopamin diakhiri dengan *reuptake* ke neuron presinaps melalui dopamin transporter atau dimetabolisme oleh *monoamine oxidase* (MAO) dengan *cathecol O-Methyltransferase* (COMT) (Bruton *et al.*, 2010). Dosis levodopa yang dapat menembus sawar darah otak kurang dari 1% dari

dosis awal karena adanya konversi oleh *L-amino acid decarboxylase* (L-AAD) di perifer. Oleh karena itu, levodopa dikombinasikan dengan L-AAD inhibitor (misal *carbidopa*), yang tidak dapat menembus sawar darah otak, sehingga jumlah levodopa yang masuk ke otak meningkat serta mengurangi efek samping dopamin (DA) di perifer, misal mual dan hipertensi (Hamidah, 2016).

### Kesimpulan

Ekstrak rimpang kunyit (*Curcuma longa* L) dosis 200 dan 400 mg/kg BB mempunyai aktivitas mencegah terjadinya gejala penyakit Parkinson pada mencit yang diinduksi Haloperidol. Dan mempunyai aktivitas yang tidak berbeda signifikan dengan kontrol positif Levodopa ( $p > 0,05$ ).

### Ucapan Terima Kasih

Ucapan terima kasih disampaikan kepada Lembaga Penelitian dan Pengabdian kepada Masyarakat Universitas Ahmad Dahlan yang memberikan dana penelitian melalui Hibah Penelitian Dasar dengan Nomor: PD-093/SP3/LPPM-UAD/VI/2021

### Daftar Pustaka

- Bhat, A., Mahalakshmi, A. M., Ray, B., Tuladhar, S., Hediya, T. A., Manthiannem, E., Sakharkar, M. K. (2021). Benefits of Curcumin in Brain Disorders. *BioFactors*, 1–24.
- Brantigan, J. W. (2007). Current Diagnosis & Treatment in Neurology. *Oxford University*, 61(3), 662–662.
- Bruton, L.L., Chabner, B.A., Knollman, B. (2010). Treatment of central nervous system degenerative disorder. In : Goodman & Gilman's. The Pharmacological Basis of Therapeutics, Twelfth Edition. *The McGraw-Hill Companies, Inc.*
- Carrera, I., & Cacabelos, R. (2019). Current Drugs and Potential Future Neuroprotective Compounds for Parkinson's Disease. *Current Neuropharmacology*, 17, 295–306.
- Chokhawala K, S. L. (2021). *Antipsychotic Medications*. StatPearls Publishing; Treasure Island (FL).

- Gao K, Kemp DE, Ganocy SJ, Gajwani P, Xia G, C. J. (2008). Antipsychotic-induced extrapyramidal side effects in bipolar disorder and schizophrenia: a systematic review. *J Clin Psychopharmacol*, 28(2), 203.
- Golbe, L.I., Lazzarini, A.M., Sychala, J.R., Johnson, W.G. Stenroos, E.S., Mark, M.H., Sage, J. I. (2001). The Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 16(3), 442–447.
- Grabow, ST., D. P. (2001). Cervicomedullary Intrathecal Injection of Morphine Produces Antinociception in the Orofacial Formalin Test in the Rat. *Anesthesiology*, 95.
- Gunawan, G., Dalhar, M., & Kurniawan, S. N. (2017). Parkinson Dan Terapi Stem Sel. *Malang Neurology Journal*, 3(1), 39–46.
- Guttman, M., Kish, S. J., & Furukawa, Y. (2003). Current concepts in the diagnosis and management of Parkinson's disease. *Cmaj*, 168(3), 293–301.
- Hamidah, S. N. (2016). *Studi Penggunaan Antiparkinsonian Pada Pasien Parkinsonism*.
- Harvey, R. & C. (2013). *Farmakologi Ulasan Bergambar* (4th ed.). Kedokteran EGC.
- Hwang, O. (2013). Role of Oxidative Stress in Parkinson's Disease. *Experimental Neurobiology*, 22(1), 11–17.
- Mariapia Vairetti, Fausto Feletti, Angelo Battaglia, Franco Pamparana, Pier Luigi Canonico, Plinio Richelmi, Francantonio Bertè. (1999). Haloperidol-induced changes in glutathione and energy metabolism: effect of nicergoline. *Elsevier Science B.V.*, 367(1), 67–72.
- Maslim, R. (2013). Diagnosis gangguan jiwa rujukan ringkas dari PPDGJ-III dan DSM-5. *Jakarta: PT Nuh Jaya*.
- Mohajjel Nayebi, A., & Sheidaei, H. (2010). Buspirone improves haloperidol-induced Parkinson disease in mice through 5-HT1A receptors. *Daru*, 18(1), 42–45.
- Pratiwi, I. N., Aligita, W., & Kaniawati, M. (2021). *A study of antioxidant potential from herbal plants and the effects on Parkinson ' s disease* Kajian potensi antioksidan dari tanaman herbal dan pengaruhnya terhadap penyakit Parkinson. 17(1).
- Purnomo, A. (2011). Konsep Penyakit Parkinson. *Manajemen Modern Dan Kesehatan Masyarakat*, 1–3.
- Reinke, A., Márcio Rodrigo Martins, Mauricio S. Lima, Jose Cláudio Moreira, Felipe Dal-Pizzol, João Quevedo. (2004). Haloperidol and clozapine, but not olanzapine, induces oxidative stress in rat brain. *Elsevier Ireland Ltd.*, 372(1–2), 157–160.
- Schuckit, M. A. (2014). Recognition and Management of Withdrawal Delirium (Delirium Tremens). *New England Journal of Medicine*, 371(22), 2109–2113.
- Setyowati, Astuti., Suryani, C. L. (2014). Peningkatan Kadar Kurkuminoid dan Aktivitas Antioksidan Minuman Instan Temulawak dan Kunyit. *AgriTECH*, 33(4), 363–370.
- Srivastav, S., Fatima, M., & Mondal, A. C. (2017). Important Medicinal Herbs in Parkinson's Disease Pharmacotherapy. *Biomedicine Pharmacotherapy*, 92, 856–863.
- Susilowati, S. (2005). Penyidikan Efek Samping Haloperidol dan Chlorpromazine: Studi Kasus pada Pasien Rawat Inap Rumah Sakit Jiwa Daerah Dr. Amino Gondohutomo Semarang Periode 2005. *Jurnal Ilmu Farmasi dan Farmasi Klinik*, 4(1): 4 – 9
- Umasangadji, H. (2018). *Perbandingan Efektivitas Terapi Antara Haloperidol dan Olanzapin Terhadap Perbaikan Gejala Klinis Delirium*.
- Weintraub, Daniel MD; Cynthia L. Comella, MD, FAAN; and Stacy Horn, D., & Abstract. (2008). *Parkinson's Disease Part I: Burden, Diagnosis, and Assessment*. March, 40–48.
- Yang, yang., B. T. and J. G. (2016). Parkinson's disease and cognitive impairment. *Hindawi Publishing Corporation. Parkinson's Disease*, 2016.