

Aktivitas Antiparkinson Ekstrak Rimpang Temulawak (*Curcuma Xathorriza* Roxb.) Pada Tikus Putih (*Rattus Norvegicus*) Galur Sprague Dawley Yang Diinduksi Haloperidol

Antiparkinson Activity Temulawak Rhizome Extract (*Curcuma Xathorriza* Roxb.) In White Rats (*Rattus Norvegicus*) Sprague Dawley Range Haloperidol-Induced

Nofika Dwi Anitasari¹, Jason Merari Peranginangin¹, Sri Rejeki Handayani¹

¹ Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi

Jl. Let. Jen. Sutoyo, Mojosongo-Solo Indonesia

anitasrinofikadwi@gmail.com

ABSTRAK

Temulawak (*Curcuma xathorriza* Roxb.) merupakan tanaman yang mengandung kurkumin. Kurkumin dalam ekstrak etanol rimpang temulawak telah terbukti dapat menembus sawar darah otak dan memiliki efek neuroprotektif sehingga dapat mengurangi gejala parkinson yang diakibatkan oleh haloperidol. Penelitian ini bertujuan mengetahui aktivitas ekstrak etanol rimpang temulawak dalam mengurangi gejala parkinson dan mengetahui dosis efektif ekstrak rimpang temulawak dalam mengurangi gejala parkinson.

Penelitian ini menggunakan 35 ekor tikus yang terbagi menjadi 7 kelompok, masing-masing kelompok terdiri dari 5 ekor tikus. Kelompok 1 diberi aquadestilata (kontrol sehat). Kelompok II diberi larutan CMC-Na 0,5% p.o (kontrol negatif). Kelompok III diberi larutan levodopa dosis 27 mg/kgbb (kontrol positif). Kelompok IV diberi larutan vitamin E dosis 180 IU/kgbb (kontrol positif). Kelompok V, VI, VII diberi ekstrak temulawak berturut-turut 120, 240 dan 480 mg/kgbb. 45 menit kemudian semua kelompok kecuali kelompok I diberi haloperidol 2 mg/kgbb i.p. Uji *catalepsy* dan *rota rod* dilakukan pada hari ke 0, 4, 7, 11 dan ke 14.

Dari uji *catalepsy* ekstrak temulawak dosis 120, 240, 480 mg/kgbb berturut-turut menunjukkan aktivitas penurunan katalepsi sebesar 23,25; 52,28 dan 58,56 %. Sedangkan pada uji *rota rod* menunjukkan aktivitas peningkatan waktu latensi berturut-turut sebesar 26,87; 30,34 dan 34,58 %. Dosis efektif ekstrak rimpang temulawak dalam mengurangi gejala parkinson adalah dosis 240 mg/kgbb.

Kata kunci: temulawak, curcuma, kurkumin, catalepsy, rota rod.

ABSTRACT

Temulawak (*Curcuma xathorriza* Roxb.) is a plant that contains curcumin. Curcumin in ethanol extracts of temulawak rhizome has been shown to penetrate the blood brain barrier and has a neuroprotective effect that can reduce the symptoms of parkinsonism caused by haloperidol. This study aims to determine the activity of ethanol extract of temulawak rhizome in reducing symptoms of Parkinson's and know the effective dose of temulawak rhizome extract in reducing symptoms of Parkinson's.

This study used 35 rats divided into 7 groups, each group consisting of 5 rats. Group 1 was given aquadestilata. Group II was given a solution of 0.5% CMC-Na p.o. Group III was given levodopa dose 27 mg/kgbb. Group IV was given vitamin E dose of 180 IU/kgbb. Groups V, VI, VII were given the temulawak extracts of 120, 240 and 480 mg/kgbb. 45 minutes later all groups except group I were given haloperidol 2 mg/kgbb i.p. The catalepsy and rota rod tests were performed on days 0, 4, 7, 11 and 14.

From catalepsy test of temulawak extract dose 120, 240, 480 mg/kgbb respectively showed activity of catalepsy decrease equal to 23,25; 52,28 and 58,56 %. While in rota rod test shows the activity increase time of latency consecutively equal to 26,87; 30,34 and 34,58 %. The effective dose of temulawak rhizome extract in reducing symptoms of Parkinson's is a dose of 240 mg / kgbb.

Keywords: temulawak, curcuma, kurkumin, catalepsy, rota rod.

PENDAHULUAN

Penyakit Parkinson adalah gangguan sistem saraf pusat, yang melibatkan degenerasi sel-sel saraf tertentu di bagian otak yang disebut ganglia basal, dan juga hilangnya sel-sel saraf (neuron) tertentu di bagian batang otak yang disebut substansia nigra. Sel-sel ini memproduksi neurokimia dopamin, yang berperan merangkai pesan untuk mengkoordinasikan gerakan normal. Hilangnya (substansial lebih dari 80% dari tingkat normal) dopamin, menyebabkan neuron di daerah penerima (disebut reseptor dopamin) di bagian striatum tidak cukup dirangsang, sehingga terjadilah gangguan gerakan dengan gejala tremor, kelambatan, kekakuan, keseimbangan (Golbe *et al.* 2009). Kerusakan sel saraf dopaminergik dapat dipicu oleh penuaan dan adanya stress oksidatif (Hwang 2013). Radikal bebas, bahan kimia yang diproduksi sebagai produk sampingan dari reaksi kimia normal tubuh, terutama pembuatan dopamin. Dalam sel-sel otak pasien parkinson, terdapat radikal bebas melebihi normal dan terjadi oksidasi yang berlebihan. Oksidasi menyebabkan kerusakan pada sel-sel otak dopamin (Golbe *et al.* 2009).

Mekanisme kerja obat antipsikotik tipikal seperti haloperidol dan chlorpromazin adalah memblokir dopamin pada reseptor pasca sinaptik neuron di otak, khususnya di sistem limbik dan sistem ekstrapiramidal (Dopamin D2 reseptor antagonists) (Maslim 2003). Berdasarkan penelitian Reinke A. (2004), menunjukkan bahwa haloperidol dan clozapin dapat menyebabkan stres oksidatif sel-sel di

striatum dan hippocampus pada tikus. Haloperidol dapat meningkatkan MDA, oksida nitrat dan penurunan GSH di beberapa daerah otak, serta terjadi penurunan glutathione seluler di daerah tertentu di otak (otak kecil, striatum dan korteks) selain itu haloperidol juga menyebabkan penurunan signifikan ATP dan energi dalam sel-sel di otak (Vairetti *et al.* 1999). Dengan adanya mekanisme kerja tersebut maka penggunaan haloperidol mempunyai potensi yang besar untuk menimbulkan efek samping diantaranya berupa gejala ekstrapiramidal.

Menurut Nurcholis (2012) temulawak terdapat senyawa kurkuminoid yang diketahui mempunyai aktivitas antioksidan. Secara khusus, kurkumin telah terbukti mengurangi kerusakan oksidatif dan patologi amiloid pada demensia alzheimer (Frautschy *et al.* 2001). Kurkumin dalam ekstrak etanol rimpang temulawak dapat menembus sawar darah otak (Smart 2006) dan memiliki efek neuroprotektif berupa antioksidan (Chattopaday *et al.* 2004). Sehingga dapat mencegah kerusakan sel saraf dopaminergik akibat stres oksidatif.

Penelitian ini bertujuan mengetahui efek ekstrak rimpang temulawak dalam mengurangi terjadinya gejala parkinson pada tikus putih galur *Sparague dawley* yang diinduksi haloperidol.

METODE PENELITIAN

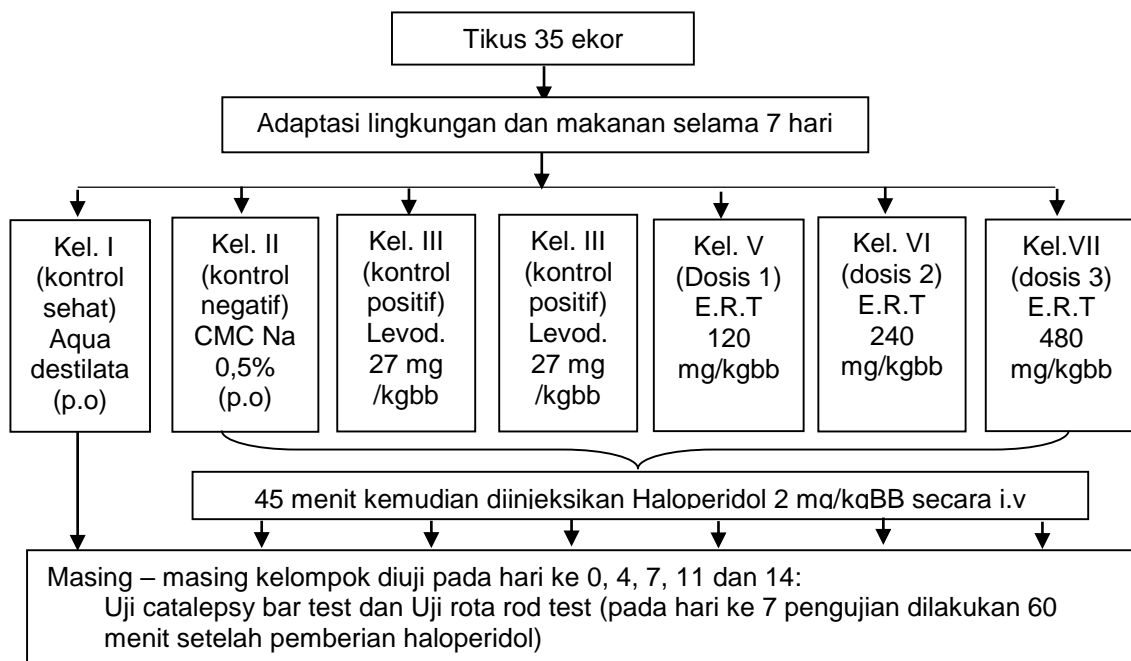
Alat yang digunakan dalam pembuatan serbuk rimpang temulawak adalah pisau, oven, mesin giling, dan ayakan ukuran 40 *mesh*. Alat yang digunakan dalam pembuatan ekstrak

rimpang temulawak adalah botol gelap, kain flanel, timbangan analitik, alat-alat gelas, *rotary evaporator*. Alat yang digunakan untuk uji kandungan serbuk dan ekstrak adalah serangkaian alat *sterling bidwel*, *moisture balance*, mafel, gelas porcelin, tabung reaksi, alat uji KLT. Pada uji antiparkinson digunakan alat *catalepsy bar test* dan alat *rota rod test*.

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah rimpang temulawak yang diperoleh dari daerah Takeran, Magetan Jawa Timur, pelarut etanol 96 %, tikus putih jantan galur *sprague dawley* dengan berat 100-180 g. Fase diam silika gel 60 F 254, fase gerak *n-heksan P-etilasetat* (1:1), xilen, haloperidol, levodopa, vitamin E, CMC Na, aquadest

Pembuatan ekstrak, Rimpang temulawak segar dicuci kemudian

diiris setebal 7-8 mm kemudian di oven pada suhu 50° C hingga kering. Simplisia kering digiling dan diayak dengan ayakan mesh 40. Serbuk simplisia diuji kadar airnya. Sebanyak 1200 mg serbuk kering rimpang temulawak direndam menggunakan pelarut etanol 96% sebanyak 1200ml selama 6 hari. Proses ekstraksi dilakukan secara maserasi dengan metode remaserasi. Maserat disaring dan sari etanol dipekatkan dengan *rotary evaporator*. Ekstrak yang diperoleh diidentifikasi kandungannya. Identifikasi kandungan kurkumin dari ekstrak rimpang temulawak dilakukan secara KLT dengan fase diam silika gel 60 F₂₅₄, fase gerak *n-heksan P-etilasetat* (1:1) dan dibandingkan dengan baku kurkumin 0,1%.



Gambar 1. Skema uji antiparkinson

E.R.T : Ekstrak Rimpang Temulawak

Levod. : Levodopa

Uji Catalepsy bar

Tes dilakukan dengan metode yang dijelaskan oleh Balsara, Jadhav & Chandorkar 1980, menggunakan hewan uji dengan berat 100-180 gram, katalepsi diukur menggunakan tes bar standar, waktu hewan mempertahankan posisi dengan kedua kaki depan diangkat dan beristirahat di kayu bar (diameter 0,7 cm) dan tinggi 8 cm di atas permukaan. Titik akhir katalepsi terjadi ketika kedua kaki depan telah berpindah posisi dari bar atau jika posisi kepala hewan pindah dengan cara eksplorasi. Waktu yang digunakan untuk pengukuran katalepsi maksimal 180 detik. Lama waktu hewan uji mempertahankan posisinya dinyatakan dalam skor (Sanberg PR *et al.* 1988), semakin besar skor, semakin buruk.

Tabel 1. Skor katalepsi

Lama waktu	Skor
0 - 10 detik	0
10 - 30 detik	1
30 - 60 detik	2
60 - 120 detik	3
120 - 180 detik	4
∞ 180 detik	5

Uji rota rod

Metode rota rod dilakukan dengan cara hewan uji ditempatkan pada silinder horizontal dimana kecepatan putarannya berakselerasi dari 4 sampai 40 rpm dengan maksimal waktu pengamatan 300 detik. Percobaan dimulai ketika akselerasi dimulai dan berakhir ketika hewan uji jatuh dari batang horizontal. Waktu laten (waktu hewan uji bertahan pada silinder berputar hingga terjatuh) serta kecepatan rod ketika tikus jatuh dari alat

rod tersebut dicatat. Hewan yang normal dapat menjaga keseimbangan dalam waktu yang tidak terbatas walaupun dilakukan akselerasi kecepatan. Penurunan gerakan ditunjukkan oleh ketidakmampuan hewan untuk bertahan pada roller selama masa uji 300 detik dengan akselerasi kecepatan (Mouzon B *et al.* 2012)

Analisis Data

Skor katalepsi dan waktu latensi dianalisis menggunakan uji Kolmogorov Smirnov untuk mengetahui data terdistribusi normal atau tidak. Dilanjutkan dengan uji one way anova dilihat homogenitasnya, jika data homogen (sig.>0,05) dilanjutkan dengan uji Tukey, namun jika data tidak homogen (sig.<0,05) dilanjutkan dengan uji Tamhane.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil Pembuatan Ekstrak

Pembuatan ekstrak rimpang temulawak dilakukan di laboratorium Fitokimia Universitas Setia Budi. Diperoleh ekstrak rimpang temulawak sebesar 41,44 gram atau 3,45%. Identifikasi kurkumin dengan cara KLT menghasilkan nilai Rf ekstrak rimpang temulawak sebesar 0,50 cm dan nilai Rf baku kurkumin sebesar 0,46 cm. Hasil menunjukkan nilai Rf ekstrak rimpang temulawak dengan nilai Rf baku kurkumin hampir sama, artinya ekstrak rimpang temulawak mengandung kurkumin.

Hasil Uji Farmakologi

Hewan uji sebanyak 35 ekor yang dibagi menjadi 7 kelompok. Hewan uji diadaptasi terlebih dahulu selama 7 ± hari agar terhindar dari stres.

Hasil Uji "Catalepsy Bar"

Hasil pengujian Catalepsy Bar dapat dilihat pada tabel 2.

Tabel 2. Skor rata-rata katalepsi dari masing-masing kelompok perlakuan

KEL. UJI	HARI				
	0	4	7	11	14
I	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00
II	0,00 ± 0,00	4,20 ± 0,45 ^{a*}	4,60 ± 0,89 ^a	4,00 ± 0,00 ^a	4,20 ± 4,45 ^{a e}
III	0,00 ± 0,00	2,00 ± 0,00 ^{b*}	3,00 ± 0,71 ^{a*}	1,00 ± 0,71 ^{b*}	0,60 ± 0,55 ^b
IV	0,00 ± 0,00	2,00 ± 1,00 ^a	2,40 ± 0,55 ^{a*}	1,20 ± 0,45 ^{b*}	0,60 ± 0,55 ^{b e}
V	0,00 ± 0,00	3,00 ± 0,00 ^a	4,20 ± 0,45 ^{a d}	3,00 ± 0,00 ^d	2,20 ± 0,45 ^{b d}
VI	0,00 ± 0,00	2,40 ± 0,55 ^{a b*}	2,60 ± 0,55 ^{a e*}	1,60 ± 0,55 ^b	0,80 ± 0,45 ^{b e}
VII	0,00 ± 0,00	1,80 ± 0,45 ^{a b*}	2,60 ± 0,55 ^{a e}	1,40 ± 0,55 ^b	0,60 ± 0,55 ^{b e}

Keterangan :

I : kelompok kontrol sehat
 II : kelompok kontrol negatif
 III : kelompok kontrol positif levodopa
 IV : kelompok kontrol positif vitamin E
 V : kelompok dosis I ERT 120 mg/kgbb
 VI : kelompok dosis II ERT 240 mg/kgbb
 VII : kelompok dosis III ERT 480 mg/kgbb

Berbeda signifikan dengan :

a : berbeda signifikan terhadap kontrol sehat ($p < 0,05$)

b : berbeda signifikan terhadap kontrol negatif ($p < 0,05$)

c : berbeda signifikan terhadap kontrol positif levodopa ($p < 0,05$)

d : berbeda signifikan terhadap kontrol positif vitamin E ($p < 0,05$)

e : berbeda signifikan terhadap dosis 1 ($p < 0,05$)

* : berbeda signifikan terhadap hari sebelumnya ($p < 0,05$).

ERT : Ekstrak Rimpang Temulawak

Berdasarkan data tabel 2 dapat dilihat pada hari ke 0 skor katalepsi dari masing-masing hewan uji masih 0. Yang artinya hewan uji masih dalam keadaan sehat belum menunjukkan gejala parkinson, karena belum diinduksi haloperidol.

Pada hari ke 4 menunjukkan peningkatan skor katalepsi disemua kelompok hewan uji, kecuali kelompok sehat. Pada kelompok kontrol negatif menunjukkan perbedaan yang signifikan dibanding hari ke 0, hal ini menandakan induksi haloperidol berhasil. Pada kelompok levodopa, vitamin E, dosis ekstrak rimpang temulawak 120, 240, 480 mg/kgbb menunjukkan peningkatan skor katalepsi namun tidak sebanyak kelompok negatif. terdapat beda

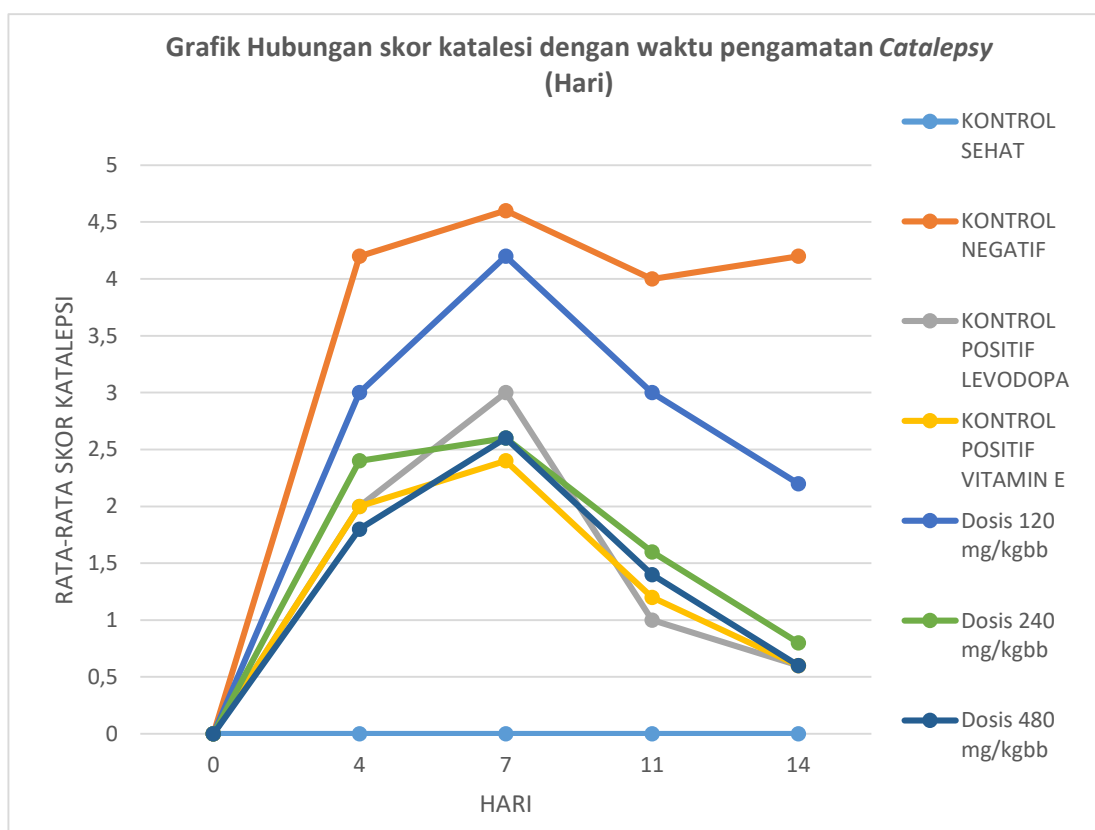
signifikan antara kelompok negatif, dengan kelompok sehat, kontrol positif levodopa dan vitamin E serta kelompok dosis ekstrak rimpang temulawak. Pada hari ke 7, semua kelompok menunjukkan peningkatan skor, karena pada hari ke 4 dan 7 hewan uji masih diinduksi haloperidol.

Pada hari ke 11 semua kelompok mengalami penurunan skor katalepsi. Karena pada mulai hari ke 8 hewan uji sudah tidak diberi induksi haloperidol. namun pada kelompok kontrol negatif tidak menunjukkan perbedaan signifikan dengan hari sebelumnya, walaupun mengalami penurunan skor katalepsi. Sedangkan pada kelompok kontrol positif levodopa, vitamin E dan ekstrak rimpang temulawak dosis 120, 240 dan

480 mg/kgbb mengalami penurunan katelepsi terdapat beda signifikan dengan kelompok negatif.

Pada hari ke 14, kelompok kontrol positif levodopa, vitamin E, dosis ekstrak rimpang temulawak berbeda signifikan dengan kontrol negatif. hal ini menunjukkan jika kelompok kontrol positif levodopa, vitamin E, dosis ekstrak rimpang temulawak mengalami penurunan terjadinya gejala katelepsi.

memperbaiki postur tubuh hewan uji timbul dikarenakan pada hari ke 4 dan 7 hewan uji masih diinduksi haloperidol sehingga pengujian terjadi saat kadar puncak haloperidol masih tinggi dalam plasma. Kadar puncak Haloperidol dalam plasma tercapai dalam waktu 2-6 jam sejak obat diminum (Israr YA 2009). Selain itu haloperidol dan beberapa neuroleptik atipikal misalnya, clozapine, olanzapine, dan risperidone dapat menyebabkan gangguan pada fungsi



Gambar 2. Hubungan skor katelepsi dengan waktu pengamatan Catalepsy (hari)

Berdasarkan grafik diatas, dapat diketahui pada hari ke 4 dan 7, semua kelompok menunjukkan peningkatan skor katelepsi. Kemungkinan efek kekakuan otot dan gangguan dalam

kerja ketika diberikan 30 menit sebelum pengujian (Skarsfeldt 1996). Namun pada kelompok kontrol positif levodopa, vitamin E dan ekstrak rimpang temulawak dosis 120, 240 dan 480 mg/kgbb peningkatan skor katelepsi tidak sebesar kontrol negatif.

Pada hari ke 11 dan 14 kelompok kontrol negatif tidak menunjukkan penurunan skor katalepsi yang berarti. Hal ini menunjukkan bahwa jika hewan uji pada kontrol negatif tidak menunjukkan kondisi yang membaik walaupun penginduksian haloperidol sudah dihentikan pada hari ke 7. Kemungkinan efek katalepsi yang terjadi diakibatkan oleh efek haloperidol yang dapat menyebabkan stres oksidatif sel-sel di striatum dan hippocampus pada tikus (Reinke A. 2004). Haloperidol dapat meningkatkan MDA, oksida nitrat dan penurunan GSH di beberapa daerah otak, serta terjadi penurunan glutathione seluler di daerah tertentu di otak (otak kecil, striatum dan korteks) dan dalam hati selain itu Haloperidol juga dapat menyebabkan penurunan yang signifikan ATP dan energi dalam sel-sel di otak (Vairetti *et al.* 1999). Karena efek tersebut menyebabkan kerusakan sel-sel saraf otak yang memproduksi dopamin. Sehingga kadar dopamin dalam otak tidak mencukupi.

Namun pada kelompok kontrol positif levodopa, vitamin E dan ekstrak rimpang temulawak dosis 120, 240, 480 mg/kgbb menunjukkan penurunan skor katalepsi. 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 & Champe 2013). Dengan adanya sifat antioksidan dari vitamin E, sel dan komponen tubuh yang lain akan terlindungi dari serangan radikal bebas dan menghentikan reaksi berantai atau oksidasi merusak. Selain itu vitamin E akan mencegah kerusakan DNA, mempertahankan LDL, dan unsur tubuh yang kaya lemak untuk melawan oksidasi (Farris MW & Zhang JG 2003). Begitu juga pada ekstrak rimpang temulawak ekstrak temulawak dapat melindungi sel-sel otak dari kerusakan akibat stres oksidatif akibat haloperidol. Kurkumin dalam ekstrak etanol rimpang temulawak memiliki efek neuroprotektif dari aktivitas antioksidan yang dimiliki (Chattopaday *et al.* 2004) sehingga dapat mencegah kerusakan sel saraf dopaminergik akibat stres oksidatif.

Untuk menghitung aktivitas penurunan katalepsi dimasing-masing kelompok kontrol positif levodopa, vitamin E dan ekstrak rimpang temulawak dosis 120,240, 480 mg/kgbb digunakan metode perhitungan AUC.

$$AUC_{tn-1}^{tn} = \frac{K_{tn-1} + K_{tn}}{2} \times (t_n - t_{n-1})$$

Keterangan :

t_n = hari ke n

K_{tn} = Skor katalepsi pada hari ke n

% penurunan Katalepsi =

$$\frac{AUC_{kn} - AUC_{uji}}{AUC_{Kn}} \times 100 \%$$

Keterangan :

AUC_{kn} = AUC total kontrol negatif

AUC_{uji} = AUC total kelompok uji

Tabel 3. Hasil % penurunan katalepsi tikus

Kel.	Rata-rata AUC total \pm SD	% penurunan katalepsi \pm SD
III	21,90 \pm 4,93	56,42 \pm 13,48
IV	20,50 \pm 6,85	59,88 \pm 12,80
V	39,00 \pm 1,54	23,25 \pm 7,47*
VI	24,30 \pm 1,75	52,28 \pm 4,00
VI	21,20 \pm 5,32	58,56 \pm 9,37

Keterangan :

* : berbeda signifikan dengan kontrol positif levodopa, kontrol positif vitamin E, dosis 2 dan dosis 3 ($p < 0,05$)

I : kelompok kontrol sehat

II : kelompok kontrol negatif (haloperidol 2 mg/kgbb)

III : kelompok kontrol positif levodopa (27 mg/kgbb)

IV : kelompok kontrol positif vitamin E

V : kelompok dosis I ERT 120 mg/kgbb

VI : kelompok dosis II ERT 240 mg/kgbb

VII : kelompok dosis III ERT 480 mg/kgbb

ERT : Ekstrak Rimpang Termulawak

Berdasarkan data tabel 3, dapat diketahui kelompok kontrol positif levodopa, vitamin E, dosis 120, 240 dan 480 mg/kgbb ekstrak rimpang temulawak memiliki aktivitas menurunkan gejala parkinson berupa katalepsi pada hewan uji. Selain itu terdapat perbedaan yang signifikan ($p < 0,05$) antara kelompok dosis ekstrak rimpang temulawak 120 mg/kgbb dengan kelompok kontrol positif levodopa, vitamin E dan dosis ekstrak rimpang temulawak 240, 480 mg/kgbb. Hal ini menunjukkan jika dosis ekstrak rimpang temulawak 120 mg/kgbb memiliki aktivitas yang paling kecil. Persen penurunan katalepsi paling besar pada vitamin E sebesar 59,88 %. Dengan adanya sifat antioksidan dari

vitamin E, sel dan komponen tubuh yang lain akan terlindungi dari serangan radikal bebas dan menghentikan reaksi berantai. Selain itu vitamin E akan mencegah kerusakan DNA yang menyebabkan mutasi, mempertahankan LDL, dan unsur tubuh yang kaya lemak melawan oksidasi (Farris MW & Zhang JG 2003).

Selanjutnya kelompok dosis yang memiliki aktivitas penurunan katalepsi paling besar setelah vitamin E adalah dosis ekstrak rimpang temulawak 480 mg/kgbb sebesar 58,56 %. Temulawak (*Curcuma xanthorrhiza* Roxb) terdapat senyawa kurkuminoid yang diketahui mempunyai aktivitas antioksidan. Kurkumin secara signifikan dapat menghambat *reaktif spesies oksigen* (ROS) seperti anion *superoksida*, H_2O_2 dan radikal nitrit. Kurkumin dalam ekstrak etanol rimpang temulawak dapat menembus sawar darah otak (Smart 2006) dan memiliki efek neuroprotektif dari aktivitas antioksidan yang dimiliki (Chattopaday *et al.* 2004) sehingga dapat mencegah kerusakan sel saraf dopaminergik akibat stres oksidatif.

Hasil Uji "Rota Rod"

Data hasil uji rota rod berupa waktu latensi yaitu waktu yang dibutuhkan hewan uji untuk mempertahankan dirinya di batang rota rod hingga terjatuh. Semakin lama waktu latensi menunjukkan hewan uji memiliki koordinasi keseimbangan yang baik. Data waktu latensi hewan uji dapat dilihat pada tabel 3.

Tabel 3. Rata-rata \pm SD waktu latensi uji rata rod

Kel. Uji	HARI KE				
	0	4	7	11	14
I	124,00 \pm 25,34	100,20 \pm 24,02	100,80 \pm 20,09	94,40 \pm 7,37 ^b	85,60 \pm 9,50
II	131,60 \pm 17,62	60,40 \pm 9,24 ^{a*}	20,40 \pm 4,98 ^{a*}	28,20 \pm 4,66 ^a	24,60 \pm 4,16 ^a
III	117,80 \pm 7,95	64,00 \pm 8,92 ^{a*}	34,80 \pm 5,59 ^{a d*}	82,00 \pm 4,12 ^{b*}	98,20 \pm 6,83 ^{b*}
IV	111,60 \pm 18,43	83,40 \pm 7,60	63,20 \pm 6,80 ^{a b*}	77,80 \pm 8,53 ^{b*}	103,00 \pm 15,60 ^b
V	119,6 \pm 10,16	75,80 \pm 9,23 ^a	35,80 \pm 7,05 ^{ad*}	60,80 \pm 6,22 ^{bac*}	74,80 \pm 4,71 ^{bc}
VI	113,2 \pm 10,96	58,20 \pm 9,68 ^{ad*}	34,00 \pm 11,32 ^{ad*}	71,20 \pm 8,40 ^{ba*}	93,80 \pm 11,73 ^{b*}
VII	108,4 \pm 13,37	73,60 \pm 5,50 ^{a*}	48,40 \pm 13,28 ^{ab*}	75,80 \pm 14,74 ^{b*}	98,80 \pm 10,28 ^{b*}

Keterangan :

I : kelompok kontrol sehat
 II : kelompok kontrol negatif
 III : kelompok kontrol positif levodopa
 IV : kelompok kontrol positif vitamin E
 V : kelompok dosis I ERT 120 mg/kgbb
 VI : kelompok dosis II ERT 240 mg/kgbb
 VII : kelompok dosis III ERT 480 mg/kgbb

Berbeda signifikan dengan :

sebelumnya ($p < 0,05$)

ERT : Ekstrak Rimpang Temulawak

a : berbeda signifikan terhadap kontrol sehat ($p < 0,05$)b : berbeda signifikan terhadap kontrol negatif ($p < 0,05$)c : berbeda signifikan terhadap kontrol positif levodopa ($p < 0,05$)d : berbeda signifikan terhadap kontrol positif vitamin E ($p < 0,05$)e : berbeda signifikan terhadap dosis 1 ($p < 0,05$)

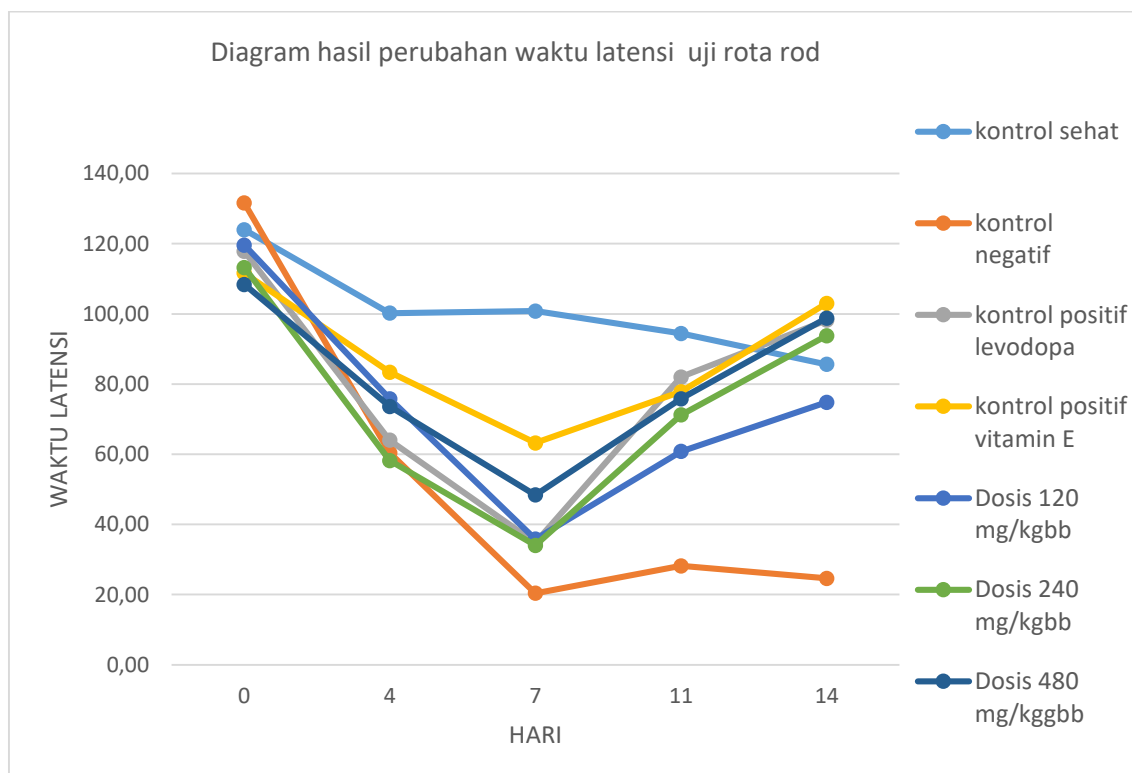
* : berbeda signifikan dengan hari

Berdasarkan data tabel 3, dapat diketahui jika pada hari ke 0 disemua kelompok tidak terdapat perbedaan yang signifikan waktu latensi. Hal ini menandakan belum adanya gejala gangguan keseimbangan koordinasi motorik pada hewan uji.

Pada hari ke 4 dan 7 terjadi penurunan waktu latensi pada semua kelompok. Hal ini menandakan induksi haloperidol telah berefek, hal ini ditunjukkan oleh adanya perbedaan yang signifikan antara hari ke 4 dengan hari ke 0 dan hari ke 7 dengan hari ke 0. Penurunan waktu latensi paling banyak terdapat pada kelompok kontrol negatif. sedangkan pada kelompok kontrol positif levodopa, vitamin E, dan ekstrak rimpang temulawak dosis 120, 240 dan

480 mg/kgbb menunjukkan penurunan waktu latensi tidak sebanyak kontrol negatif.

Pada hari ke 11 dan 14, kelompok kontrol negatif tidak menunjukkan peningkatan waktu latensi hal ini ditunjukkan tidak terdapat perbedaan signifikan antara waktu latensi hari ke 11 dengan hari ke 7 dan hari ke 14 dengan hari ke 11. Sedangkan pada kelompok kontrol positif levodopa, vitamin E dan ekstrak rimpang temulawak dosis 120, 240 dan 480 mg/kgbb menunjukkan peningkatan waktu latensi. Hal ini ditunjukkan terdapat beda signifikan dimasing-masing kelompok tersebut pada hari ke 11 dan 14 dengan hari sebelumnya.



Gambar 2. hasil perubahan waktu latensi uji rota rod

Berdasarkan gambar 2, dapat diketahui pada hari ke 4 dan 7 semua kelompok kecuali kelompok sehat mengalami penurunan waktu latensi. Penurunan paling besar terjadi pada kelompok kontrol negatif. Hal ini dikarenakan hewan uji pada kelompok ini tidak diberi levodopa, vitamin E ataupun ekstrak. Sedangkan pada kelompok kontrol positif levodopa, vitamin E dan dosis ekstrak temulawak waktu latensi juga mengalami penurunan namun berbeda signifikan ($p < 0,05$) dibanding kontrol negatif. Penurunan ini dikarenakan pada hari ke 4 dan 7 hewan uji masih diinduksi haloperidol sehingga pengujian terjadi saat kadar puncak haloperidol masih tinggi dalam plasma. Kadar puncak Haloperidol dalam plasma tercapai dalam waktu 2-6 jam sejak obat diminum, menetap sampai 72 jam dan masih dapat

ditemukan dalam plasma sampai berminggu-minggu (Israr YA 2009).

Pada hari ke 11 dan 14 kelompok kontrol negatif mengalami penurunan waktu latensi, hal ini dikarenakan haloperidol selain memblokir dopamin pada reseptor pasca sinaptik neuron di otak, khususnya di sistem limbik dan sistem ekstrapiramidal (Dopamin D2 reseptor antagonists) (Maslim 2003), berdasarkan penelitian Reinke A. (2004), menunjukkan bahwa haloperidol dapat menyebabkan stres oksidatif sel-sel di striatum dan hippocampus pada tikus, yang dapat memicu rusaknya sel-sel otak.

Sedangkan pada hari ke 11 dan 14 dari kelompok kontrol positif levodopa, vitamin E, dan ketiga dosis ekstrak temulawak mengalami kenaikan waktu latensi. 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 & Champe 2013). Sedangkan vitamin E memiliki sifat antioksidan, yang dapat melindungi sel-sel otak dari serangan radikal bebas dan menghentikan reaksi berantai atau oksidasi merusak. Selain itu vitamin E akan mencegah kerusakan DNA yang menyebabkan mutasi, mempertahankan HDL, dan unsur tubuh yang kaya lemak melawan oksidasi (Farris MW & Zhang JG 2003). Dan Kurkumin dalam ekstrak etanol rimpang temulawak dapat menembus sawar darah otak (Smart 2006) dan memiliki efek neuroprotektif dari aktivitas antioksidan yang dimiliki (Chattopaday *et al.* 2004) sehingga dapat mencegah kerusakan sel saraf dopaminergik akibat stres oksidatif. Untuk menghitung aktivitas peningkatan waktu latensi dimasing-masing kelompok kontrol positif levodopa, vitamin dan ekstrak rimpang temulawak dosis 120,240, 480 mg/kgBB digunakan metode perhitungan AUC.

$$AUC_{tn-1}^{tn} = \frac{L_{tn-1} + L_{tn}}{2} \times (t_n - t_{n-1})$$

Keterangan :
 tn = hari ke n
 L_{tn} = waktu latensi pada hari ke n

$$\% \text{ kenaikan waktu latensi} = \frac{AUC_{uji} - AUC_{kn}}{AUC_{uji}} \times 100 \%$$

Keterangan :
 AUC_{kn} = AUC total kontrol negatif
 AUC_{uji} = AUC total kelompok uji

Tabel 4. Peningkatan persen waktu latensi

Kel.	AUC total	% Kenaikan waktu latensi
III	1015 ± 75,65	32,50 ± 8,08
IV	1163,10 ± 135,83	40,49 ± 10,25
V	954,80 ± 64,37	26,87 ± 5,46
VI	981,10 ± 71,92	30,34 ± 6,35
VII	1057,30 ± 143,61	34,58 ± 10,48

Keterangan :
 III : kelompok kontrol positif levodopa 27 mg/kgbb
 IV : kelompok kontrol positif vitamin E 180 IU/kgbb
 V : kelompok dosis I ERT 120 mg/kgbb
 VI : kelompok dosis II ERT 240 mg/kgbb
 VII : kelompok dosis III ERT 480 mg/kgbb
 ERT : Ekstrak Rimpang Temulawak

Berdasarkan tabel 4, dapat diketahui kontrol positif levodopa, vitamin E, dosis 120, 240 dan 480 mg/kgbb ERT memiliki aktivitas menurunkan gejala parkinson berupa gangguan koordinasi dan keseimbangan pada hewan uji. Dan tidak terdapat perbedaan signifikan dmasing-masing kelompok kontrol positif levodopa, vitamin E dan dosis 120,240, 480 mg/kgbb ERT.

Vitamin E memiliki aktivitas peningkatan waktu latensi paling besar dibanding kelompok lain. Sedangkan Ekstrak Rimpang temulawak dosis III (480 mg/kgbb) menunjukkan aktivitas peningkatan waktu latensi kedua terbesar setelah vitamin E.

Dosis efektif merupakan dosis terkecil yang mampu memberikan efek yang tidak berbeda signifikan (p > 0,05)

dengan kontrol positif pada dua uji *Catalepsi bar test* dan *rota rod test*, dosis efektif ekstrak rimpang temulawak dalam mengurangi terjadinya gejala parkinson yaitu dosis 240 mg/kgBB. Karena pada dosis ekstrak rimpang temulawak 240 mg/kgbb merupakan dosis terkecil yang mampu mengurangi gejala parkinson berupa penurunan katalepsi pada uji *catalepsi bar test* dan peningkatan waktu latensi pada uji *rota rod* yang tidak berbeda signifikan ($p < 0,05$) dengan kontrol positif levodopa dan vitamin E.

KESIMPULAN

Dari uji *catalepsy* ekstrak rimpang temulawak dosis 120, 240, 480 mg/kgbb berturut-turut menunjukkan aktivitas penurunan katalepsi sebesar 23,25; 52,28 dan 58,56 %. Sedangkan pada uji *rota rod* menunjukkan aktivitas peningkatan waktu latensi berturut-turut sebesar 26,87; 30,34 dan 33,19 %. Dosis ekstrak rimpang temulawak yang efektif dalam mengurangi terjadinya gejala parkinson yaitu dosis 240 mg/kgbb.

DAFTAR PUSTAKA

- Chattopadhyay I. *et al.* 2004. *Turmeric and curcumin: Biological actions and medicinal applications.*
- Golbe LI, *et al.* 2010. The Parkinson's disease. *Mov. Disord.*16:442–447.
- Hwang Onyou. 2013. Role of Oxidative Stress in Parkinson's Disease 31.
- Israr YA. *et al.* 2009. *Obat Anti Mania.* Pekanbaru. Files of DrsMed – FK UNRI.
- Maslim R. 2001. *Diagnosis Gangguan Jiwa, Rujukan Ringkas PPDGJ-III.* Jakarta: FK-Atmajaya.
- Mouzon B, *et. al.* 2012. Repetitive mild traumatic brain injury in a mouse model produces learning and memory deficits accompanied by histological changes. *Pub-Med* 29(18):2761-73.
- Nurcholis W, *et al.* 2012. Curcuminoid Contents, Antioxidant and AntiInflammatory Activities of Curcuma xanthorrhiza Roxb. and Curcuma domestica Val. Promising Lines From Sukabumi of Indonesia. *Prosiding Seminar Nasional Kimia Unesa*, 284-292.
- Reinke A, Martins MR, Lima MS, Moreira JC, Dal-Pizzol F, Quevedo J (2004). Haloperidol and clozapine, but not olanzapine, induces oxidative stress in rat brain. *Neuroscience Letters* 372, 157–160.
- Sanberg, PR *et. al.* 1988. The Catalepsy Test: Its Ups and Downs. *American Psychological Association, Inc.* 102, No. 5, 748-759.
- Smart J. 2006. *Curcumin: A Powerful Brain Protection Supplement*, Available from: URL: <http://accelerating.org/articles/curcumin>. Html.
- Vairetti M, *et al.* 1999. Haloperidol-induced changes in glutathione and energy metabolism: effect of nicergoline. *Eur J Pharmacol* 1999;367:6

