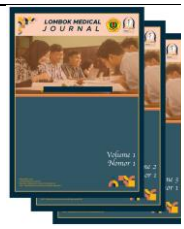
LMJ 2(3) (2023)

Lombok Medical Journal

http://journal.unram.ac.id/index.php/LMJ



Potensi Senyawa Ginkgolide dan Bilobalide dalam Ekstrak Daun Ginkgo Biloba sebagai Terapi Parkinson Disease

Khaula Karima[1*], Gina Syafinatunnajah[1], Haditya Novan Kasprata[1], Irsyadina Hasana Bharata[1], Jihan Alifa Rahma[1], Herpan Syafii Harahap[2]

[1] Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Mataram, Mataram, Indonesia.
[2] Staf Pengajar Bagian Saraf, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Mataram, Mataram, Indonesia.

DOI : https://doi.org/10.29303/lmj.v2i2.3172

Article Info
Received : August 2, 2023
Revised : September 20, 2023
Accepted : September 21, 2023

Abstract: Parkinson's disease is a neurological disorder that can be a major source of disability throughout the world. The high risk of side effects in the use of modern pharmacological therapy, indicates that a new breakthrough in the form of herbal-based ethnomedicine therapy for patients with Parkinson's disease is urgently needed. It is hoped that developing the potential of ginkgo leaves can reduce the increase of cases and provide a better quality of life for Parkinson's disease patients. Ginkgo leaves, from the Ginkgo biloba plant, has long been known as a popular herbal supplement in Europe, Asia and America. The active compound content in ginkgo leaves was found to have the potential to provide therapeutic effects in Parkinson's disease patients. The aim of writing this literature is to provide new insight into the potential of compounds contained in ginkgo biloba leaves which are important as alternative therapies for Parkinson's disease. The method used is literature review by collecting relevant references to the topic. Literature searched through the PubMed, Google Scholar, and ScienceDirect with search keywords ginkgolide, bilobalide, ginkgo biloba, Parkinson's disease, and α synuclein.

Keywords: PD, *a synuclein*, *Ginkgo biloba*, ginkgolide, bilobalide

Citation: Karima, K., Syafinatunnajah, G., Kasprata, H.N., Bharata, I.H., Rahma, J.A., Harahap, H.S. (2023). Potensi Senyawa Ginkgolide dan Bilobalide dalam Ekstrak Daun Ginkgo Biloba sebagai Terapi PD. *Lombok Medical Journal*, 2(3), 121-128. https://doi.org/10.29303/lmj.v2i2.3172

Pendahuluan

Parkinson disease (PD) merupakan salah satu jenis penyakit neurologis tidak menular yang menunjukkan peningkatan jumlah kasus dengan cukup cepat. Kasus penyakit ini meningkat di setiap wilayah di dunia (Ray Dorsey *et al.*, 2018). Peningkatan jumlah kasus PD dapat dipengaruhi oleh faktor eksternal dan faktor internal sehingga walaupun tidak termasuk penyakit infeksius, penyakit ini juga dapat meningkat secara cepat.

Berdasarkan studi *Global Burden of Disease Study*, Parkinson merupakan salah satu penyakit gangguan neurologis yang dapat menjadi sumber utama kecacatan di seluruh dunia (Feigin *et al.*, 2017). Jumlah kasus PD meningkat 118% dari tahun 1990 hingga tahun 2015 yang mencapai 6,2 juta kasus (Ray Dorsey *et al.*, 2018).

Email: khaulakarima20@gmail.com

Copyright © 2023, The Author(s).
This article is distributed under a Lisensi Creative Commons Atribusi 4.0 Internasional.

Angka ini diperkirakan dapat meningkat pada tahun 2040 apabila faktor pemicu terjadinya PD terus meningkat setiap tahunnya.

Gaya hidup yang tidak sehat dengan mengonsumsi makanan dan minuman cepat saji, alkohol, penggunaan tembakau, perubahan kondisi sosial, kesehatan mental, peningkatan penggunaan pestisida, dan keterbatasan aktivitas fisik mempengaruhi terjadinya PD (Allen, 2017). Revolusi industri dengan peningkatan emisi logam berat sehingga faktor pemicu penyebaran penyakit tidak menular juga semakin meningkat (Goldman, 2014). Peningkatan jumlah kasus PD ini meningkat tajam pada penduduk berusia sekitar 65 tahun (Van Den Eeden *et al.*, 2003).

Bradikinesia atau gerakan melambat dengan kombinasi setidaknya satu manifestasi penyakit lainnya, seperti kekakuan otot, tremor istirahat, atau ketidakstabilan postural merupakan kumpulan gejala yang dapat dirasakan oleh pasien PD (Radhakrishnan and Goyal, 2018). Timbulnya gejala motorik tersebut dapat dimulai secara unilateral. Selain gejala motorik, pasien PD juga dapat mengalami gejala non motorik, seperti mengalami gangguan tidur (sering bangun di malam hari dan mengantuk di siang hari), hiposmia, gangguan fungsi otonom (hipotensi ortostatik, disfungsi urogenital, dan sembelit), gangguan kognitif, gangguan mood, dan rasa sakit pada tubuh (Radhakrishnan dan Goyal, 2018).

Penelitian yang dilakukan oleh *The Sydney Multicenter Study of Parkinson's Disease* melaporkan hasil bahwa beberapa kejadian, seperti demensia terjadi pada 83% kasus PD, halusinasi pada 74% penyakit, hipotensi bergejala pada 48% penyakit, sembelit pada 40% penyakit, dan inkontinensia urin terjadi pada 20% PD (Hely *et al.*, 2008). Sementara itu, gangguan motorik seperti kekakuan berjalan, ketidakstabilan postural, dan berjalan jatuh dilaporkan masing-masing terjadi pada 81%, 87%, dan 48% pasien PD (Hely *et al.*, 2008).

Perubahan kondisi dalam tubuh, seperti mutasi *a synuclein* dapat meningkatkan risiko terjadinya PD (Zarranz *et al.*, 2004; Appel-Cresswell *et al.*, 2013; Pasanen *et al.*, 2014). Mutasi *a synuclein* akan menyebabkan hilangnya neuron dopaminergik yang besar dan bersifat selektif dalam substansia nigra *pars compacta* (SNpc) sehingga memicu gejala awal PD (Kalia dan Lang, 2015). Mekanisme kemunculan gejala motorik utama PD disebabkan oleh berkurangnya kerja dari dopamine striatal akibat kehilangan neuron dopaminergik di SNpc (Radhakrishnan dan Goyal, 2018).

Administrasi levodopa untuk mensubstitusi kerja dopamin striatal merupakan salah satu terobosan besar dalam dunia neurologis sehingga menjadi terapi farmakologis lini pertama untuk PD pada pasien berusia 60 tahun ke atas. Levodopa menjadi terapi baku emas untuk pasien yang membutuhkan perawatan khusus (Witt dan Fahn, 2016). Akan tetapi, penggunaan levodopa dalam jangka panjang dapat menimbulkan efek samping pada pasien. Kejadian diskinesia dan ketidakstabilan motorik dilaporkan terjadi pada penggunaan jangka panjang levodopa (Radhakrishnan dan Goyal, 2018).

Meskipun mekanisme kemunculan efek samping pada penggunaan levodopa dalam jangka panjang ini belum jelas, terdapat beberapa hipotesis penyebab kemunculan efek samping tersebut. Salah satu hipotesis menyebutkan bahwa terdapat keterlibatan mekanisme presinaptik dan postsinaptik yang menyebabkan stimulasi reseptor dopamin striatal non fisiologis sehingga menyebabkan berbagai respon neuron maladaptif dan beberapa respon neuron lainnya (Olanow, Obeso dan Stocchi, 2006; Angela Cenci, 2014).

Penggunaan terapi farmakologis PD dapat menggunakan agonis dopamin. Penggunaan agonis dopamin banyak digunakan pada pasien berusia kurang dari 60 tahun. Agonis dopamin juga dapat memberikan efek terapeutik seperti levodopa dengan risiko komplikasi motorik yang lebih rendah (Connolly dan Lang, 2014). Akan tetapi, penggunaan kedua terapi PD tersebut (agonis dopamin dan levodopa) dapat menyebabkan terjadinya gejala efek samping, seperti mual, mengantuk di siang hari, dan edema. Selain itu, penggunaan agonis dopamin juga dapat menyebabkan gangguan kontrol impuls neuron sehingga memicu terjadinya halusinasi akibat induksi obat-obatan (terutama rentan terjadi pada orang tua dengan gangguan kognitif). Oleh karena itu, penggunaan agonis dopamin lebih baik dihindari pada kelompok pasien dengan risiko tinggi.

Tingginya risiko efek samping pada penggunaan terapi farmakologis modern PD menyebabkan diperlukannya sebuah terobosan baru berupa terapi *ethnomedicine* berbahan dasar herbal untuk pasien PD sehingga diharapkan dapat menekan peningkatan jumlah kasus dan memberikan kualitas hidup lebih baik pada pasien dengan PD. Kandungan senyawa aktif pada daun ginkgo berpotensi untuk dikembangkan menjadi terapi *ethnomedicine* terbarukan berbahan dasar herbal untuk pasien PD. Daun ginkgo, dari tanaman *Ginkgo biloba* sejak lama dikenal sebagai suplemen herbal popular di Eropa, Asia, dan Amerika (Nabavi *et al.*, 2015). Kandungan senyawa aktif dalam

daun ginkgo ditemukan berpotensi memberikan efek terapeutik pada pasien PD.

Senyawa ginkgolide B (GB) dan bilobalide (BB) ditemukan mempunyai sifat neuroprotektif alami (Van Beek, 2005). Berbagai macam studi in vitro dan in vivo dalam tahap uji pra-klinik dan klinik menemukan bukti efek neuroprotektif kedua senyawa tersebut untuk penyakit alzheimer, gangguan serebrovaskuler, gangguan vestibular, serta untuk pasien PD (Blecharz-Klin *et al.*, 2009). Komponen ekstraksi GB, yaitu EGb-761 yang diberikan selama 17 hari pada tikus percobaan ditemukan dapat mencegah *N-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetra-hydropyridine* (MPTP) menginduksi penurunan ujung saraf dopaminergik striatal (Hua *et al.*, 2017). Selain itu, administrasi EGb-761 yang diberikan sebelum atau sesudah perawatan MPTP ditemukan secara efektif melindung induksi neurotoksisitas MPTP.

Tujuan penulisan literatur ini adalah untuk memberikan wawasan baru mengenai potensi senyawa yang terkandung dalam daun ginkgo biloba sebagai terapi alternatif pada PD.

Metode dan Prosedur

Metode yang digunakan dalam penulisan ini adalah studi literatur dengan cara mengumpulkan referensi yang relevan dari topik yang diangkat yaitu senyawa ginkgolide dan bilobalide pada ginkgo biloba sebagai terapi PD. Sumber yang digunakan seperti artikel jurnal ilmiah dan pedoman pemerintah maupun instansi terkait. Pencarian literatur dilakukan dengan menggunakan website pencarian kepustakaan seperti PubMed, Google Scholar, dan ScienceDirect dengan kata kunci pencarian yaitu *ginkgolide, bilobalide, ginkgo biloba, Parkinson disease,* dan *a synuclein*. Literatur yang dipilih dan dimasukkan berjumlah tiga puluh lima artikel.

Definisi dan Etiologi PD

PD merupakan penyakit neurodegeneratif progresif kompleks yang ditandai dengan tremor, kekakuan, dan bradikinesia, dengan munculnya ketidakstabilan postural pada beberapa pasien seiring perkembangan penyakit (B. Stoker, Greenland and Geest, 2018). Ciri-ciri terkait lainnya adalah hilangnya penciuman, disfungsi tidur, gangguan suasana hati, air liur berlebih, sembelit, dan gerakan tungkai periodik yang berlebihan saat tidur (Zafar and S. Yaddanapudi, 2023).

PD merupakan penyakit multifaktoral, dengan faktor genetic dan lingkungan yang berperan dalam perkembangan penyakit tersebut. Pada tahun 1919, pertama kali diketahui bahwa hilangnya pigmentasi pada substansia nigra otak tengah merupakan ciri pemeriksaan post-mortem otak pasien dengan PD. Pada tahun 1950-an, dipahami lebih lanjut bahwa neuron berpigmen yang hilang di substansia nigra adalah dopaminergik, dan hilangnya dopamin di sirkuit motorik subkortikal yang terlibat dalam mekanisme gangguan gerakan pada PD. PD adalah kelainan ganglia basal, yang terdiri dari banyak inti lainnya. Patologi utama adalah hilangnya neuron dopaminergik yang menyebabkan gejala. Penyebab PD telah dikaitkan dengan penggunaan pestisida, herbisida, dan kedekatan dengan pabrik industri. Ada juga penelitian yang menunjukkan bahwa oksidasi dan pembentukan radikal bebas dapat menjadi penyebab kerusakan nukleus talamus. Faktor genetik penting karena risiko PD pada saudara kandung meningkat, jika salah satu anggota keluarga memiliki kelainan tersebut (Zafar and S. Yaddanapudi, 2023).

Patofisiologi PD

Masalah utama pada PD adalah hilangnya neuron di substansia nigra pars kompakta yang memberikan inervasi dopaminergik ke striatum. Substansia pars kompakta merupakan suatu area otak yang berperan dalam mengontrol gerakan dan keseimbangan sebesar 40-50%. Sel-sel substansia nigra mengirim neuron ke striatum menggunakan transmitter dopamine di ujung terminalnya, tetapi neuron target di striatum memiliki reseptor dopamin yang berbeda-beda. Jalur langsung mengekspresikan reseptor protein eksitatori D1, sedangkan jalur tidak langsung mengekspresikan protein inhibitor D2. Pelepasan dopamine di striatum akan meningkatkan aktivitas jalur langsung dan menurunkan jalur tidak langsung. Pada PD, destruksi sel dalam substansia nigra menimbulkan degenerasi neuron sehingga sekresi dopamine dalam neostriatum menurun, maka terjadi efek sebaliknya yaitu inhibisi arus keluar dari substansia pars retikulata (SNR) dan globus palidus interna (GPI) ke thalamus, efek akhir dari jalur tidak langsung ini adalah berkurangnya arus rangsangan dari thalamus ke korteks motorik. Mekanisme berkurangnya dopamin pada neostriatum menyebabkan menurunnya kontrol gerakan otot pada PD (PERDOSSI, 2015).

Karakteristik patogenesis pada PD ditandai oleh 2 hal yaitu hilangnya neuron dopamin pada substansia nigra dan agregasi protein *a-synuclein* intraseluler yang disebut dengan *Lewy bodies.* Agregasi *a-synuclein* menjadi patologi mayor pada proses parkinsonisme. *a-synuclein* merupakan protein mikro pada terminal presinaps neuron sistem saraf pusat. Sebelum terjadi agregasi, protein ini terbentuk oleh oligomerase

abnormal yang mungkin disebabkan oleh patogen ekstraseluler kemudian diubah menjadi *β-amyloid*. Amyloid *a-synuclein* inilah yang menjadi dasar patologi *Lewis bodies*. Agregasi *a-synuclein* kemudian melepaskan oligomer atau protofibril yang menghasilkan efek toksik pada sinaps, menyebar di sekitar sel sebagai protein yang mengambang bebas atau melalui vesikel ekstraseluler, yang berkontribusi pada progresivitas PD (Kuncoro et al., 2020; Haque et al., 2022).

Morfologi *a-synuclein* bervariasi tergantung pada daerah otak dan jenis sel saraf. Menariknya, neuron pada jalur nigrostriatal rentan mengalami agregasi *a-synuclein* di mitokondria karena memiliki jalur sinaps yang panjang sehingga membutuhkan energi tinggi. Oleh karena itu, lokalisasi *a-synuclein* pada mitokondria neuron nigrostriatal akan menghasilkan peningkatan induksi NOS (*nitric oxide synthase*), peningkatan produksi ROS (*reactive oxygen species*), serta peningkatan stres oksidatif mitokondria (Haque et al., 2022).

Tatalaksana Farmakologis PD

Berdasarkan PERDOSI 2015 tentang tatalaksana PD, terapi farmakologis diberikan jika terdapat gangguan fungsional, dan dapat dipertimbangkan pemberian antioksidan.

Obat-obatan yang saat ini digunakan sebagai terapi medical antara lain :

a. Dopaminergik
   - L-dopa/benserazide atau L-dopa/carbidopa
   - *DA agonist:* bromocryptine, ropinirole, pramipexole, *rotigotine transdermal patch*
   - *MAO-B inhibitor* : selegilline, rasagilline
   - *COMT inhibitor* : entacapone, tolcapone
   - *NMDA receptor antagonist* : amantadine

b. Antikolinergik : triheksifenidil

Pada pasien usia muda (<60 tahun), obat yang dapat diberikan adalah antikholinergik, agonis dopamine, amantadine, atau MAOB-I. Keuntungannya yaitu pengendalian simptomatik ringan selama 6-8 bulan, dan kurang dari L-dopa. Komplikasi motoric kurang dari L-dopa sedangkan komplikasi non motoric lebih dari L dopa (halusinasi, somnolen, hipotensi ortostatik). Sedangkan pasien usia lanjut (>60 tahun)obat yang digunakan adalah L-dopa dan dopamin agonis/dopaminergik (PERDOSSI, 2015).

Pemberian L-dopa paling efektif dengan komplikasi motorik dan non-motorik setelah beberapa tahun (setelah ditambahkan DA agonis). Pada 25-30% pasien dengan L-dopa akan memberikan komplikasi motorik (fluktuasi motorik dan diskinesia) maupun non-motorik (sensorik, otonomik dan psikiatrik), 50% akan timbul setelah 5 tahun dan 80% akan timbul setelah 10 tahun. Pemberian DA agonis atau dopaminergic lainnya dikatakakan kurang efektif karena selanjutnya akan membutuhkan L-dopa dan efek samping halusinasi, somnolen dan hipotensi ortostatik (PERDOSSI, 2015).

Potensi Ekstrak Daun Ginkgo Biloba untuk Terapi PD

Salah satu mekanisme potensial dalam menjelaskan efek positif ekstrak daun *Ginkgo biloba* pada PD adalah pengurangan atau penghambatan aktivitas MAO (*monoamine oxidase*) (Tanaka *et al*., 2013). Enzim ini memetabolisme dopamin, menginduksi pembentukan radikal bebas, yang dapat menyebabkan kerusakan pada neuron nigrostriatal (Yu *et al*., 2021). Jika aktivitas MAO dihambat, maka dapat meningkatkan neurotransmisi serotonin dan norepinefrin yang diperkirakan memiliki aktivitas antidepresan (Tanaka *et al*., 2013). Rojas *et al.,* (2008) melakukan penelitian pada tikus pra-perawatan dengan ekstrak *Ginkgo biloba* dan mengamati efek pencegahan terhadap MPP+ (*1-methyl-4-phenyl pyridinium ion*) yang meningkatkan aktivitas MAO (Rojas *et al*., 2008).

Penelitian Yang *et al.,* (2001) mengamati efek ekstrak *Ginkgo biloba* dalam model Parkinson yang diinduksi MPP+. Tikus Wistar diberi perlakuan awal dengan ekstrak *Ginkgo biloba* (50 atau 100 mg/kg) selama 19 hari sebelum dan satu hari setelah pemberian MPP+. Pada penelitian ini juga menganalisis jumlah MDA (*malondialdehyde*), SOD (*Superoxide dismutase*), dan dopamin di substansia *nigra* tikus. Apoptosis sel PC12 diinduksi oleh MPP+, dan efek perlindungan dari ekstrak *Ginkgo biloba* (25, 50, dan 100 mg/L) juga diamati. Didapatkan hasil yang menunjukkan ekstrak *Ginkgo biloba* memiliki efek perlindungan pada model Parkinson *in vitro* dan *in vivo* (Tanaka *et al*., 2013). Efek antioksidan dan anti-apoptosis yang tinggi berperan sebagai neuroprotektif pada ekstrak *Ginkgo biloba* (Yu *et al*., 2021; Yang *et al*., 2001 dalam Tanaka *et al*., 2013).

Kemungkinan lain mengenai efek neuroprotektif ekstrak *Ginkgo biloba* adalah melawan racun 6-OHDA (*6-hydroxydopamine*), MPTP (*1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine*) dan MPP+ (*1-methyl-4-phenyl pyridinium ion*) (Tanaka *et al*., 2013). Secara khusus, 6-OHDA adalah racun yang digunakan dalam model eksperimental untuk menentukan fungsi dopaminergik dan menilai evolusi aktivitas obat neuroaktif pada sistem dopaminergik pusat. Pemberian

langsung 6-OHDA di *substansia nigra* atau *striatum* dapat menyebabkan degenerasi neuron nigrostriatal, yang memperburuk fungsi motoric (Yu *et al.*, 2021). Pada penelitian Ahmad *et al.*, (2005) menginduksi parkinsonisme menggunakan toksin 6-OHDA setelah pra-perawatan dengan ekstrak *Ginkgo biloba*, kemudian mengamati pemulihan aktivitas perilaku dan integritas sel (Ahmad *et al.*, 2005). Kim *et al.*, (2004) juga melakukan *pretreatment* dengan ekstrak *Ginkgo biloba* sebelum menginduksi toksin 6-OHDA. Hasilnya menunjukkan efek neuroprotektif, karena ekstrak *Ginkgo biloba* mengurangi defisit perilaku, seperti akinesia, pada tikus (Kim *et al.*, 2004).

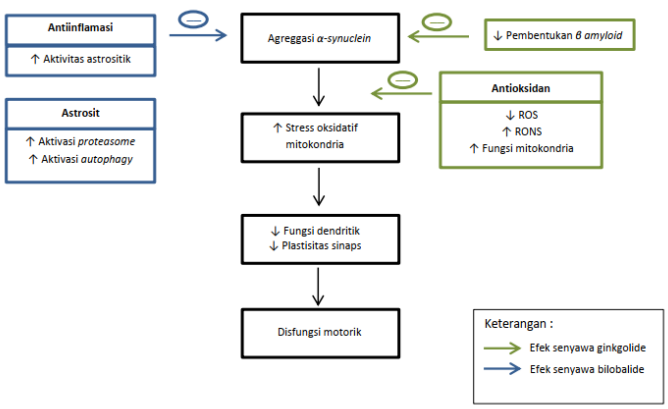
Ekstrak *Ginkgo biloba* diperoleh dari daun pohon *Ginkgo biloba* dan merupakan campuran bahan yang kompleks. Ekstrak *Ginkgo biloba* utamanya mengandung dua senyawa aktif yaitu flavonoid (24%) dan terpenoid (6%). Massa molekul relatif dari ekstrak *Ginkgo biloba* cenderung rendah dan dapat menembus *blood-brain barrier*. Oleh karena itu, ekstrak *Ginkgo biloba* memiliki spektrum tindakan farmakologis yang luas pada sistem saraf pusat (Kuang *et al.*, 2018; Liu *et al.*, 2015). Senyawa aktif lain dari ekstrak *Ginkgo biloba* (EGb) adalah flavonoid (24%) (Kuang et al., 2018). Sebuah studi yang dilakukan pada tikus yang diberi N-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP; neurotoksin pemicu parkinsonisme) menunjukkan bahwa flavonoid, seperti quercetin, dapat meningkatkan keseimbangan dan koordinasi motorik dan terdapat peningkatan yang signifikan terhadap berbagai aktivitas antioksidan, seperti glutathione peroxidase (GSH-PX) dan superoxide dismutase (SOD). Dalam neuron, pemberian quercetin tidak hanya melemahkan aktivasi mikroglia (prekursor patogenesis PD), tetapi juga dapat mensupresi kematian sel (Solanki et al., 2015). Penelitian lain yang dilakukan oleh (Kuang et al., 2018) menunjukkan bahwa pengobatan dengan flavonoid dan terpenoid dalam EGb pada tikus transgenik A53T *a-synuclein* dapat meningkatkan aktivitas SOD dan GSH-PX, menghambat ekspresi malondialdehyde (MDA), dan menurunkan kerusakan oksidatif.

Flavonoid merupakan salah satu kelompok senyawa fenolik yang banyak terdapat pada jaringan tanaman dapat berperan sebagai antioksidan (Redha, 2010). Berbagai hasil penelitian menunjukkan bahwa senyawa flavonoid mempunyai aktivitas antioksidan yang beragam dan terdapat dalam tanaman *Ginkgo biloba* (Liu *et al.*, 2015). Pada beberapa penelitian mengenai peranan flavonoid pada tingkat sel, secara in vitro maupun in vivo, didapatkan adanya korelasi negatif antara asupan flavonoid dengan resiko munculnya penyakit kronis tertentu, hal tersebut diduga akibat dari efek kardioprotektif dan aktivitas antiproliferatif yang terkandung dalam flavonoid (Redha, 2010). Sedangkan untuk senyawa aktif terpenoid trilactone terdiri atas ginkgolide dan bilobalide yang merupakan senyawa dari sumber alami yang berperan sebagai agen neuroprotektif pada PD. Pada penelitian Hua *et al.*, (2017) didapatkan adanya efek perlindungan terhadap apoptosis sel yang diinduksi oleh agregasi *a-synuclein* pada ginkgolide dan bilobalide (Hua *et al.*, 2017). Pada penelitian Yu *et al.*, (2021) ditemukan adanya efek antagonis pada agregasi platelet dan efek neuroprotektif pada ginkgolide, sedangkan bilobalide memiliki efek perlindungan sel terhadap penurunan viabilitas akibat agregasi *a-synuclein* (Yu *et al.*, 2021)

Mekanisme Kerja Ginkgolide dan Bilobalide

Ginkgo biloba utamanya memiliki dua senyawa aktif yaitu flavonoid dan terpenoid. Berat molekul senyawa aktif pada ginkgo biloba relative rendah dan berpotensi menembus *blood brain barrier* sehingga tanaman ini memiliki spectrum tindakan farmakologis yang luas pada sistem saraf pusat (Kuang et al., 2018). Ekstrak ginkgo biloba berperan dalam meningkatkan fungsi mitokondria dan memiliki efek proteksi terhadap mediator radikal bebas pada penyakit neurogeneratif (Achete De Souza et al., 2020)

Senyawa aktif terpenoid trilactone terdiri dari ginkgolides dan bilobalide. Keduanya merupakan senyawa dari sumber alami yang berperan sebagai agen neuroprotektif pada PD, penyakit Alzheimer tahap awal, gangguan serebrovaskular, serta gangguan vertibular. Ginkgolide dan bilobalide memiliki efek perlindungan terhadap apoptosis sel yang diinduksi oleh agregasi *a-synuclein* (Hua et al., 2017). Dimana ginkgolide memiliki efek antagonis pada agregasi platelet dan efek neuroprotektif, sedangkan bilobalide berfungsi melindungi sel terhadap penurunan viabilitasnya yang disebabkan oleh agregasi *a-synuclein* (Yu et al., 2021).



Gambar 1. Efek senyawa ginkgolide dan bilobalide terhadap agregasi *a-synuclein* pada PD

Efek neuroprotektif ginkgolide mempengaruhi PD dengan meningkatkan aktivitas sel, menurunkan disfungsi mitokondria, menghambambat aktivitas ROS, dan membatasi apoptosis. Selain itu, ginkgolide juga dapat menghambat pembentukan *β-amyloid*, sehingga dapat menghambat proses agregasi *a-synuclein*. Berdasarkan analisis imunohistokimia pada senyawa aktif yang lebih spesifik yaitu ginkgolide jenis B menunjukkan bahwa ekspresi TH (*tyrosine hydroxylase*) secara signifikan dapat ditingkatkan. Peningkatan TH mencerminkan peningkatan jumlah neuron dopamine (Gachowska et al., 2021). TH merupakan enzim pembatas laju biosintesis katekolamin dan berfungsi sebagai protein yang mentransfer dopamine menjadi vesikel sekretorik (Daubner et al., 2012). Ginkgolide B memiliki berbagai mekanisme kerja, salah satunya sebagai antioksidan melalui proses oksidasi dan reduksi yang terjadi pada setiap jenis sel dengan memproduksi RONS (*reactive oxygen and nitrogen*). Setiap sel tersebut mengembangkan mekanisme pertahanan untuk mencegah efek berbahaya seperti kerusakan protein akibat dari stress oksidatif (Gachowska et al., 2021).

Bilobalide memiliki efek inhibisi terhadap peradangan pada saraf yang terkait dengan mikroglia, meningkatkan regulasi beberapa faktor neurotropik, serta menghambat antibodi *a-synuclein* untuk meringankan perkembangan PD. Pada Parkinson sendiri, astrosit merupakan sel glia utama yang berperan penting dalam mendukung fungsi otak. Astrosit dapat menelan dan menurunkan *a-synuclein* melalui jalur *proteasom*e dan *autophagy*. Lebih lanjut lagi, bilobalide dapat meningkatkan aktivitas astrositik terhadap pembersihan *a-synuclein*. Dengan demikian, wawasan tersebut memberi peluang tentang terapi baru untuk PD di masa depan (Lu et al., 2021).

Kesimpulan

Kandungan senyawa aktif ginkgolide B (GB) dan bilobalide (BB) dalam ekstrak daun ginkgo (*Ginkgo biloba*) berpotensi dikembangkan menjadi terapi terbarukan *ethnomedicine* berbahan dasar herbal untuk pasien PD. Senyawa ginkgolide dan bilobalide dapat bekerja secara spesifik pada sel target pasien PD. Selain itu, penggunaan kedua senyawa tersebut ditemukan dapat memberikan efek neuroprotektif pada pasien dan menghindari terjadinya neurotoksisitas pada respon neuron.

Penggunaan kedua senyawa aktif GB dan BB ditemukan menimbulkan efek samping minimal pada hewan coba. Hal ini dapat menjadi sebuah harapan baru untuk kelompok pasien PD dengan risiko tinggi atau pada pasien lansia dengan gangguan fungsi kognitif. Dengan demikian, diharapkan pengembangan lanjutan untuk kedua senyawa aktif GB dan BB dalam *Ginkgo biloba*. Diperlukan penelitian lanjutan mengenai efektivitas dosis yang dapat diberikan dan media administrasi kedua senyawa aktif. Kolaborasi antara pemerintah, peneliti, laboratorium, dan pihak swasta kemungkinan diperlukan dalam pengembangan potensi senyawa aktif GB dan BB dalam ekstrak daun *Ginkgo biloba*.

Referensi

Achete De Souza, G., De Marqui, S. V., Matias, J. N., Guiguer, E. L., & Barbalho, S. M. (2020). Effects of Ginkgo biloba on Diseases Related to Oxidative Stress. *Planta Medica*, *86*(6), 376–386. https://doi.org/10.1055/a-1109-3405

Ahmad, M. *et al.* (2005) 'Ginkgo biloba affords dose-dependent protection against 6-hydroxydopamine-induced parkinsonism in rats: Neurobehavioural, neurochemical and immunohistochemical evidences', *Journal of Neurochemistry*, 93(1), pp. 94–104. doi: 10.1111/j.1471-4159.2005.03000.x.

Allen, L. (2017) "Are we facing a noncommunicable disease pandemic?," *Journal of epidemiology and global health*, 7(1), pp. 5–9. Available at: https://doi.org/10.1016/J.JEGH.2016.11.001.

Angela Cenci, M. (2014) "Presynaptic Mechanisms of l-DOPA-Induced Dyskinesia: The Findings, the Debate, and the Therapeutic Implications," *Frontiers in neurology*, 5(NOV). Available at: https://doi.org/10.3389/FNEUR.2014.00242.

Appel-Cresswell, S. *et al.* (2013) "Alpha-synuclein p.H50Q, a novel pathogenic mutation for Parkinson's disease," *Movement Disorders*, 28(6), pp. 811–813. Available at: https://doi.org/10.1002/MDS.25421.

Blecharz-Klin, K. *et al.* (2009) "Pharmacological and biochemical effects of Ginkgo biloba extract on learning, memory consolidation and motor activity in old rats," *Acta Neurobiology Exp (Wars)*, 69(2), pp. 217–231. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19593336/ (Accessed: June 8, 2023).

Connolly, B.S. and Lang, A.E. (2014) "Pharmacological treatment of Parkinson disease: a review," *JAMA*, 311(16), pp. 1670–1683. Available at: https://doi.org/10.1001/JAMA.2014.3654.

Daubner, S. C., Le, T., & Wang, S. (2012). Tyrosine Hydroxylase and Regulation of Dopamine Synthesis. *National Institutes of Health*, *1*(1), 1–12. https://doi.org/10.1016/j.abb.2010.12.017.Tyrosine

Dorsey, E.R. *et al.* (2018) "The Emerging Evidence of the Parkinson Pandemic," *Journal of Parkinson's disease*, 8(s1), pp. S3–S8. Available at: https://doi.org/10.3233/JPD-181474.

Feigin, V.L. *et al.* (2017) "Global, regional, and national burden of neurological disorders during 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015," *The Lancet. Neurology*, 16(11), pp. 877–897. Available at: https://doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30299-5.

Gachowska, M., Szlasa, W., Saczko, J., & Kulbacka, J. (2021). Neuroregulatory role of ginkgolides. *Molecular Biology Reports*, *48*(7), 5689–5697. https://doi.org/10.1007/s11033-021-06535-2

Goldman, S.M. (2014) "Environmental toxins and Parkinson's disease," *Annual review of pharmacology and toxicology*, 54, pp. 141–164. Available at: https://doi.org/10.1146/ANNUREV-PHARMTOX-011613-135937.

Haque, M. E., Akther, M., Azam, S., Kim, I. S., Lin, Y., Lee, Y. H., & Choi, D. K. (2022). Targeting α-synuclein aggregation and its role in mitochondrial dysfunction in Parkinson's disease. *British Journal of Pharmacology*, *179*(1), 23–45. https://doi.org/10.1111/bph.15684

Hely, M.A. *et al.* (2008) "The Sydney multicenter study of Parkinson's disease: the inevitability of dementia at 20 years," *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*, 23(6), pp. 837–844. Available at: https://doi.org/10.1002/MDS.21956.

Hua, J., Yin, N., Yang, B., Zhang, J., Ding, J., Fan, Y., & Hu, G. (2017). Ginkgolide B and bilobalide ameliorate neural cell apoptosis in α-synuclein aggregates. *Biomedicine and Pharmacotherapy*, *96*(October), 792–797. https://doi.org/10.1016/j.biopha.2017.10.050

Kalia, L. V. and Lang, A.E. (2015) "Parkinson's disease," *The Lancet*, 386(9996), pp. 896–912. Available at: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61393-3.

Kim, M. S. *et al.* (2004) 'Neuroprotective effect of Ginkgo biloba L. extract in a rat model of parkinson's disease', *Phytotherapy Research*, 18(8), pp. 663–666. doi: 10.1002/ptr.1486.

Kuang, S., Yang, L., Rao, Z., Zhong, Z., Li, J., Zhong, H., Dai, L., & Tang, X. (2018). Effects of Ginkgo Biloba Extract on A53T α-Synuclein Transgenic Mouse Models of Parkinson's Disease. *Canadian Journal of Neurological Sciences*, *45*(2), 182–187. https://doi.org/10.1017/cjn.2017.268

Kuncoro, P. T., Setyaningsih, I., & Was'an, M. (2020). Peran α-synuclein sebagai target terapi parkinsonisme pasca cedera kepala. *Berkala Neurosains*, *19*(1), 28–34.

Liu, X. G. *et al.* (2015) 'Advancement in the chemical analysis and quality control of flavonoid in Ginkgo biloba', *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 113, pp. 212–225. doi: 10.1016/j.jpba.2015.03.006.

Lu, J., Xie, L., Liu, K., Zhang, X., Wang, X., Dai, X., Liang, Y., Cao, Y., & Li, X. (2021). Bilobalide: A review of its pharmacology, pharmacokinetics, toxicity, and safety. *Phytotherapy Research*, *35*(11), 6114–6130. https://doi.org/10.1002/ptr.7220

Nabavi, S. *et al.* (2015) "Neuroprotective Effects of Ginkgolide B Against Ischemic Stroke: A Review of Current Literature," *Current topics in medicinal chemistry*, 15(21), pp. 2222–2232. Available at: https://doi.org/10.2174/1568026615666150610142647.

Olanow, C.W., Obeso, J.A. and Stocchi, F. (2006) "Continuous dopamine-receptor treatment of Parkinson's disease: scientific rationale and clinical implications," *The Lancet. Neurology*, 5(8), pp. 677–687. Available at: https://doi.org/10.1016/S1474-4422(06)70521-X.

Pasanen, P. *et al.* (2014) "Novel α-synuclein mutation A53E associated with atypical multiple system

atrophy and Parkinson's disease-type pathology," *Neurobiology of aging*, 35(9), pp. 2180.e1-2180.e5. Available at: https://doi.org/10.1016/J.NEUROBIOLAGING.2014.03.024.

Radhakrishnan, D.M. and Goyal, V. (2018) "Parkinson's disease: A review," *Neurology India*, 66(7), p. 26. Available at: https://doi.org/10.4103/0028-3886.226451.

Ray Dorsey, E. *et al.* (2018) "Global, regional, and national burden of Parkinson's disease, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016," *The Lancet. Neurology*, 17(11), pp. 939–953. Available at: https://doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30295-3.

Redha, A. (2010) 'Flavonoid: Struktur, Sifat Antioksidatif dan Peranannya Dalam Sistem Biologis', *Jurnal Berlin*, 9(2), pp. 196–202. doi: 10.1186/2110-5820-1-7.

Rojas, P. *et al.* (2008) 'EGb761 protects against nigrostriatal dopaminergic neurotoxicity in 1-methyl-4-phenyl-1,2,3, 6-tetrahydropyridine-induced Parkinsonism in mice: Role of oxidative stress', *European Journal of Neuroscience*, 28(1), pp. 41–50. doi: 10.1111/j.1460-9568.2008.06314.x.

Solanki, I. *et al.* (2015) 'Flavonoid-Based Therapies in the Early Management of Neurodegenerative Diseases', *Advances in Nutrition*, 6(1), pp. 64–72. doi: 10.3945/an.114.007500.

Tanaka, K. *et al.* (2013) 'Ginkgo Biloba Extract in an Animal Model of Parkinson's Disease: A Systematic Review', *Current Neuropharmacology*, 11(4), pp. 430–435. doi: 10.2174/1570159x11311040006.

Van Beek, T.A. (2005) "Ginkgolides and bilobalide: their physical, chromatographic and spectroscopic properties," *Bioorganic & medicinal chemistry*, 13(17), pp. 5001–5012. Available at: https://doi.org/10.1016/J.BMC.2005.05.056.

Van Den Eeden, S.K. *et al.* (2003) "Incidence of Parkinson's disease: variation by age, gender, and race/ethnicity," *American journal of epidemiology*, 157(11), pp. 1015–1022. Available at: https://doi.org/10.1093/AJE/KWG068.

Witt, P.A.L. and Fahn, S. (2016) "Levodopa therapy for Parkinson disease: A look backward and forward," *Neurology*, 86(14 Suppl 1), pp. S3–S12. Available at: https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000002509.

Yu, D., Zhang, P., Li, J., Liu, T., Zhang, Y., Wang, Q., Zhang, J., Lu, X., & Fan, X. (2021). Neuroprotective effects of Ginkgo biloba dropping pills in Parkinson's disease. *Journal of Pharmaceutical Analysis*, *11*(2), 220–231. https://doi.org/10.1016/j.jpha.2020.06.00

Zarranz, J.J. *et al.* (2004) "The new mutation, E46K, of alpha-synuclein causes Parkinson and Lewy body dementia," *Annals of neurology*, 55(2), pp. 164–173. Available at: https://doi.org/10.1002/ANA.10795.