

## Peran Vitamin dalam Penanganan Penyakit Parkinson

Aurelia R. Onibala,<sup>1</sup> Christi D. Mambo,<sup>2</sup> Angelina S. R. Masengi<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Sam Ratulangi Manado, Indonesia

<sup>2</sup>Bagian Farmakologi Klinik dan Terapi Fakultas Kedokteran Universitas Sam Ratulangi Manado, Indonesia

Email: onibalargn@gmail.com

**Abstrak:** Penyakit Parkinson atau *Parkinson's disease* (PD) merupakan penyakit neurodegeneratif yang bersifat kronis, progresif, dan tidak dapat disembuhkan sehingga penyakit ini memiliki dampak sosial yang besar. Pengobatan yang digunakan saat ini tidak dapat menghentikan perjalanan PD dan memiliki efek samping yang merugikan. Oleh sebab itu diperlukan terapi tambahan dengan risiko efek samping yang lebih rendah seperti vitamin. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui vitamin apa saja yang berperan dan bagaimana mekanisme peran vitamin tersebut dalam membantu penanganan PD. Penelitian ini dilakukan dengan menggunakan metode *Literature Review*. Berdasarkan artikel yang dianalisis, vitamin memiliki peran dalam penanganan PD. Vitamin A (9-cis-retinoic acid) bermanfaat melalui mekanisme neuroproteksi pada neuron dopaminergik. Vitamin B3 (niasin) berpotensi dalam mengurangi peradangan saraf. Vitamin B12 dalam penelitian *in vitro* berperan melalui mekanisme inhibisi terhadap agregasi  $\alpha$ -synuclein, menghambat aktivitas kinase *leucine-rich repeat kinase 2* (LRRK2), dan mencegah neurotoksisitas. Vitamin C (asam askorbat) efektif untuk menurunkan stres oksidatif. Vitamin E memiliki efek antiinflamasi dan antioksidan serta dapat meningkatkan kapasitas antioksidan total, dan meningkatkan GSH. Penggunaan vitamin A (9-cis-retinoic acid), vitamin B3, vitamin B12, vitamin C (dalam dosis dan jangka waktu tertentu), dan vitamin E bermanfaat untuk agen terapeutik PD. Vitamin B12, berdasarkan *literature review* perlu penelitian lebih lanjut namun tampaknya dapat menjadi terapi pendukung PD.

**Kata kunci:** Vitamin, Penyakit Parkinson, Stres Oksidatif, Peradangan Saraf

**Abstract:** Parkinson's disease (PD) is a chronic, progressive, and incurable neurodegenerative disease that has a major social impact. The medications currently used cannot stop the course of PD and have adverse side effects. Therefore additional therapy with a lower risk of side effects such as vitamins is needed. This study aims to determine which vitamins play a role and how the mechanism of the role of these vitamins in helping treat PD. This research was conducted using the Literature Review method. Based on the articles analyzed, vitamins have a role in the management of PD. Vitamin A (9-cis-retinoic acid) is beneficial through neuroprotection in dopaminergic neurons. Vitamin B3 (niacin) has the potential to reduce nerve inflammation. Vitamin B12 in *in vitro* studies plays a role through inhibitory mechanisms of  $\alpha$ -synuclein aggregation, inhibits the activity of leucine-rich repeat kinase 2 (LRRK2), and prevents neurotoxicity. Vitamin C (ascorbic acid) is effective for reducing oxidative stress. Vitamin E has anti-inflammatory and antioxidant effects and can increase the total antioxidant capacity and increase GSH. The use of vitamin A (9-cis-retinoic acid), vitamin B3, vitamin B12, vitamin C (in certain doses and for a certain time), and vitamin E are beneficial for the therapeutic agent of PD. For vitamin B12, based on the literature review, further research is needed but seems to be a supportive therapy for PD.

**Keywords:** Vitamins, Parkinson's Disease, Oxidative Stress, Neuroinflammation

## PENDAHULUAN

Penyakit Parkinson atau *Parkinson's Disease* (PD) merupakan penyakit neurodegeneratif yang paling umum kedua setelah penyakit Alzheimer.<sup>1</sup> Gejala motorik utama PD ialah tremor, rigiditas, bradikinesia dan ketidakstabilan postural, tetapi gambaran klinis termasuk gejala motorik dan non-motorik lainnya.<sup>2</sup>

Pada tahun 2016, studi analitik sistematis oleh *Global Burden of Disease Study* menyatakan bahwa terdapat 6,1 juta jiwa dengan PD di seluruh dunia. Jumlah penderita PD sebanyak 6,1 juta mengalami peningkatan sebanyak 2,4 kali lipat dibandingkan tahun 1990 di mana penderita berjumlah hanya 2,5 juta jiwa di seluruh dunia. Total kasus kematian akibat PD di Indonesia menempati peringkat ke-12 di dunia atau peringkat pertama di Asia Tenggara dengan total kematian mencapai 3490 kematian pada tahun 2016.<sup>3</sup>

Penyebab PD sampai saat ini belum jelas, namun secara etiologi dapat dibedakan menjadi Parkinson familial dan Parkinson sporadik. Parkinson familial disebabkan oleh mutasi pada gen  $\alpha$ -synuclein (SNCA) dan Parkinson sporadik diduga disebabkan oleh kondisi stres oksidatif yang berlangsung lama pada neuron.<sup>4</sup>

Stres oksidatif mengacu pada ketidakseimbangan antara sistem oksidasi dan sistem antioksidan, yang mengakibatkan akumulasi berlebihan zat oksidatif, seperti spesies oksigen reaktif (ROS) dan spesies nitrogen reaktif (RNS).<sup>5</sup> Stres oksidatif memainkan peran fisiologis penting dalam organisme. Misalnya, sel fagosit membunuh mikroorganisme patogen, berpartisipasi dalam detoksifikasi dan reaksi enzimatik, dan mensintesis beberapa zat aktif biologis penting. Sementara itu, juga dapat menyebabkan kerusakan pada tubuh, seperti kerusakan membran sel, denaturasi protein, dan perubahan asam nukleat.<sup>5</sup>

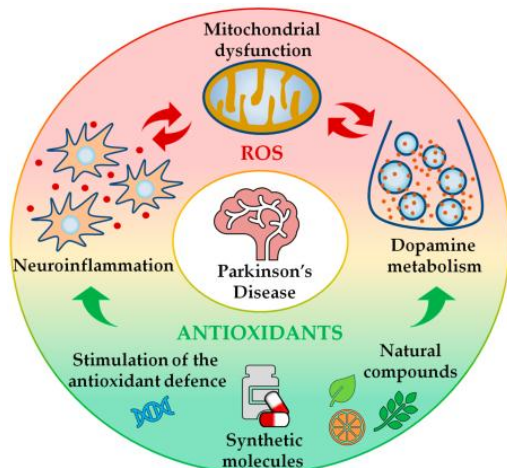
*Glutathione* (GSH), antioksidan nonenzimatik, tereduksi dapat meningkatkan produksi ROS dan RNS, serta oksidasi metabolit dopamin dan

dopamin seperti 3,4-dihydroxyphenylacetic acid (DOPAC) dapat menghambat aktivitas kompleks I.<sup>5</sup> Temuan ini menunjukkan bahwa metabolit hilir dopamin dapat membuat neuron dopaminergik lebih rentan. Selain itu, akumulasi besi di substansia nigra sering terjadi pada pasien dengan PD, yang menyebabkan kelebihan produksi hidrogen peroksida dan oksigen molekuler dalam reaksi Fenton dari  $\text{Fe}^{2+}$  menjadi  $\text{Fe}^{3+}$ ; hidrogen peroksida menghasilkan radikal hidroksil yang sangat beracun melalui reaksi Haber-Weiss dengan adanya  $\text{Fe}^{2+}$ , yang menyebabkan kerusakan oksidatif parah pada komponen seluler.<sup>6</sup>

Dari penjelasan di atas, stres oksidatif terkait erat dengan patogenesis PD. Stres oksidatif dapat menyebabkan hilangnya neuron melalui beberapa kerusakan intraseluler yang mendasarinya, seperti agregasi protein, disfungsi mitokondria, dan ruptur DNA.<sup>5</sup>

Saat ini, pengobatan untuk subjek PD terutama bersifat simptomatik yang melibatkan pengisian kembali kadar dopamin striatal atau mencegah degradasi pasca sinaptiknya. Sementara levodopa (L-dopa) adalah pengobatan standar, penggunaan kronisnya menghasilkan efek samping seperti diskinesia, fluktuasi motorik dan komplikasi non-motorik lainnya. Oleh karena itu pendekatan lain seperti penggunaan agonis dopamin, inhibitor mono-amino oksidase-B dan catechol-o-metil transferase, dan anti-glutamatergik telah dicoba. Namun, beberapa keterbatasan telah didokumentasikan dengan penggunaan obat-obatan ini seperti: a) efeknya bersifat sementara; b) obat gagal memperlambat perkembangan penyakit dan c) penggunaan kronis menyebabkan efek samping.<sup>7</sup> Oleh sebab itu, diperlukan terapi alternatif dengan risiko yang lebih rendah, ataupun penanganan adjuvan yang mampu menekan efek samping yang akan ditimbulkan dari obat-obatan sintesis, yang mudah diperoleh dan ekonomis. Salah satunya dengan pemanfaatan antioksidan.<sup>8</sup>

Terapi antioksidan dapat membantu mencegah kondisi stres oksidatif yang berlebihan dengan menahan spesies oksigen reaktif (*reactive oxygen species*, ROS) yang merupakan suatu radikal bebas dan membatasi kerusakan terkait ROS (Gambar 1).<sup>9</sup>



**Gambar 1.** Mekanisme antioksidan terhadap ROS. Gambar diambil dari referensi [8].

Pemberian antioksidan mencakup senyawa alami (misalnya vitamin dan ekstrak tumbuhan) dan sintesis (misalnya, superoksida dismutase mimetik), dapat mendorong stimulasi sistem pertahanan antioksidan endogen.<sup>9</sup>

Sebagai antioksidan, vitamin A melindungi membran sel, membantu menjaga kadar glutathione, dan memengaruhi jumlah dan aktivitas enzim yang mendetoksifikasi radikal bebas.<sup>10</sup> Vitamin B memainkan peran penting sebagai kofaktor enzim dalam berbagai jalur biokimia di semua jaringan, seperti mengatur metabolisme, meningkatkan fungsi sistem kekebalan dan sistem saraf, dan mendorong pertumbuhan dan pembelahan sel.<sup>11</sup> Vitamin B1 bekerja sebagai bentuk aktifnya, yakni tiaminpirofosfat (ko-karboksilase) yang berfungsi sebagai ko-enzim dari karboksilase, yakni suatu enzim esensial pada metabolisme karbohidrat dan pembentukan bio-energi dan insulin. Vitamin B1 digunakan pada neuralgia (nyeri dimana urat saraf memegang peranan), sering kali dikombinasi dengan vitamin B6 (piridoksin) dan vitamin B12

dalam dosis tinggi, yakni masing-masing 100 mg dan 1 mg (neurobion amp).<sup>12</sup> Vitamin B3 (niasin) berperan sebagai *scavenger* (penangkap) radikal bebas dan melindungi jaringan dari kerusakan oksidatif.<sup>13</sup> Selain itu, vitamin B3 diperlukan untuk pengubahan triptofan menjadi serotonin. Kekurangan vitamin B3 menimbulkan kelebihan triptofan di otak dengan gejala perubahan suasana jiwa dan perilaku.<sup>12</sup> Vitamin B6 dibutuhkan untuk reaksi lebih dari 100 enzim, perkembangan otak selama masa kehamilan, serta fungsi kekebalan tubuh. Vitamin B6 juga berperan sebagai kofaktor dalam reaksi enzimatik tubuh yang esensial.<sup>14</sup> Namun, vitamin B6 meningkatkan kerja dopa dekarboksilase sehingga makin sedikit levodopa sampai ke SSP.<sup>12</sup> Dalam suatu penelitian, vitamin B12 bertindak sebagai *scavenger* superoksida dan secara tidak langsung dapat merangsang pembersihan ROS dengan menjaga GSH.<sup>15</sup> Vitamin C sangat penting untuk fungsi fisiologis sistem saraf dan fungsi antioksidan dengan cara menghambat stres oksidatif, mengurangi peroksidasi lipid, dan membersihkan radikal bebas.<sup>5</sup> Beberapa penelitian telah melaporkan bahwa kekurangan vitamin C berhubungan dengan PD, dan asupan vitamin C mengurangi risiko PD.<sup>16,17</sup> Vitamin E berfungsi sebagai antioksidan di dalam tubuh dan vitamin E dapat bertindak sebagai *scavenger* radikal bebas yang masuk ke dalam tubuh atau yang terbentuk di dalam tubuh dari proses metabolisme normal.<sup>18</sup> Maka dari itu, pengobatan antioksidan dapat bertindak sebagai pembantu tambahan untuk terapi PD yang saat ini digunakan.<sup>9</sup>

Pada *literature review* ini akan membahas vitamin yang berperan sebagai antioksidan, namun untuk vitamin B hanya diambil vitamin B3 dan B12 sebagai representasi.

## METODE PENELITIAN

Penelitian ini dilakukan pada bulan Oktober 2020 - Januari 2021. Jenis penelitian ini adalah *literature review*. Data penelitian yang digunakan adalah literatur –

literatur dari satu *database* yaitu *PubMed*. Kata kunci yang digunakan dalam pencarian literatur yaitu “Vitamin A AND Parkinson,” “Niasin AND Parkinson,” “Vitamin B12 AND Parkinson,” “Vitamin C AND Parkinson,” dan “Vitamin E AND Parkinson.”

Strategi yang digunakan untuk mencari literatur menggunakan *PICOS framework*, yang terdiri dari *Population/problem* yaitu populasi atau masalah yang akan di analisis sesuai dengan tema yang sudah ditentukan dalam *literature review*. *Intervention* yaitu suatu tindakan penatalaksanaan terhadap kasus perorangan atau masyarakat serta pemaparan tentang penatalaksanaan studi sesuai dengan tema yang sudah ditentukan dalam *literature review*. *Comparison* yaitu intervensi atau penatalaksanaan lain yang digunakan sebagai pembandingan; jika tidak ada pembandingan, bisa digunakan kelompok kontrol dalam studi yang terpilih. *Outcome* yaitu hasil atau luaran yang diperoleh pada studi terdahulu yang sesuai dengan tema yang sudah ditentukan dalam *literature review*. *Study design* yaitu desain penelitian yang digunakan dalam artikel yang akan direview

Berdasarkan hasil pencarian, didapatkan sebanyak 209 literatur yang sesuai dengan kata-kata kunci tersebut. Hasil pencarian yang sudah didapatkan kemudian dilakukan skrining berdasarkan judul dan abstrak yang sesuai dengan tema *literature review*, didapatkan 17 literatur. Selanjutnya hasil tersebut diskriminasi kembali berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi (Tabel 1) didapatkan 10 literatur.

### HASIL PENELITIAN

Berdasarkan metode tersebut di atas, penulis menemukan 10 literatur yang membahas tentang peran vitamin A, B3, B12, C, dan E dalam membantu penanganan PD (Tabel 2).<sup>19–28</sup>

### BAHASAN

Hasil seleksi artikel menunjukkan terdapat 10 laporan penelitian yang dapat digunakan untuk menjawab rumusan masalah penelitian ini. Vitamin yang

ditemukan bermanfaat bagi pasien PD adalah vitamin A (asam retinoat), vitamin B3 (niasin), vitamin B12, vitamin C (asam askorbat), dan vitamin E (Gambar 2). Didapatkan masing-masing 2 laporan penelitian yang menginvestigasi penggunaan dari kelima vitamin tersebut bagi pasien PD

Penggunaan vitamin A pada PD dilaporkan pada penelitian yang dilakukan oleh Yin, dkk (2012) dan Kunzler, dkk (2019). Penelitian yang dilakukan oleh Yin, dkk (2012) didasari oleh patofisiologi yang penting dari PD yaitu terjadinya kehilangan neuron dopaminergik. Dari hasil penelitian tersebut didapati bahwa pengobatan dengan 9cRA mengurangi fragmentasi DNA yang dimediasi 6-OHDA dalam kultur. Secara keseluruhan, data yang ada menunjukkan bahwa 9cRA menghambat apoptosis dan / atau nekrosis yang disebabkan oleh 6-OHDA. Selain itu, pengobatan dini dengan 9cRA dapat mengurangi kematian neuron dopaminergik hingga 70%. Dengan demikian ada kemungkinan bahwa pasca perawatan dengan 9cRA dapat bermanfaat bagi pasien PD dengan memperlambat progresivitas neurodegenerasi. Menurut Yin, dkk (2012) efek neuroproteksi mungkin lebih menonjol jika 9cRA diberikan lebih awal atau sebelum terjadinya lesi. Efektivitas 9cRA mungkin berguna secara klinis untuk pasien pada tahap awal PD.<sup>19</sup> Sementara penelitian yang dilakukan oleh Kunzler, dkk (2019) berangkat dari teori yang menyatakan bahwa PD terjadi akibat hilangnya neuron dopaminergik nigral disebabkan stres oksidatif dan inflamasi. Temuan dari penelitian ini mengungkapkan bahwa protokol suplementasi oral selama 28 hari dengan retinol menggunakan dosis harian yang direkomendasikan, yaitu retinil palmitat (3000 IU/kg/hari) tidak mencegah denervasi dopaminergik pada substansia nigra tikus Wistar yang diinjeksi 6-OHDA.<sup>20</sup> Berdasarkan dua penelitian tersebut, terlihat bahwa terdapat hasil yang cukup bertolak belakang. Hal-hal yang mungkin menyebabkan hasil kedua penelitian ini berbeda bisa saja karena jenis

turunan vitamin A yang digunakan berbeda. Secara umum, diasumsikan bahwa retinol tidak seefektif asam retinoat, karena diperlukan langkah tambahan untuk mengubah retinol menjadi asam retinoat.<sup>29</sup> Menurut Zasada (2019), retinol tidak memberikan efek biologis yang signifikan pada jaringan tetapi menjadi aktif setelah transformasi menjadi metabolit yang lebih aktif, yang paling penting adalah asam retinoat. Asam retinoat (RA), terjadi dalam bentuk dua isomer: bentuk trans penuh dan bentuk 9-cis yang mempengaruhi proliferasi dan diferensiasi sel dengan mengatur gen masing-masing. Retinoid terlibat dalam beragam aktivitas biologis termasuk pertumbuhan sel, kohesi seluler, efek imunomodulator, dan fungsi antitumor. Dalam perawatan kosmetik, asam retinoat terbukti sekitar 20 kali lebih kuat daripada retinol.<sup>30</sup>

Penggunaan vitamin B3 (niasin) bagi pasien PD dilaporkan pada penelitian yang dilakukan oleh Giri, dkk (2019) dan Wakade, dkk (2018). Penelitian yang dilakukan oleh Giri, dkk (2019) didasari oleh teori bahwa salah satu komponen patofisiologi yang penting dari PD adalah terjadinya inflamasi. Hasil penelitian tersebut menunjukkan bahwa pemberian niasin berpotensi dalam mengurangi peradangan dengan cara menargetkan reseptor GPR109A, reseptor niasin, pada makrofag. Peningkatan regulasi GPR109A dalam makrofag subjek PD, menunjukkan peran regulasi imun untuk reseptor ini dalam patogenesis PD. Pekerjaan *in vitro* dan data pasien ini mendukung tindakan anti-inflamasi niasin melalui GPR109A dalam mengurangi produksi sitokin inflamasi melalui regulasi translokasi nuklir fosfo-NF- $\kappa$ B. Dengan berkurangnya inflamasi, diharapkan progresivitas PD dapat dihambat sehingga kualitas hidup pun meningkat.<sup>21</sup> Penelitian yang dilakukan oleh Wakade, dkk (2018) mendapati bahwa pemberian niasin dapat mempengaruhi polarisasi makrofag dari profil M1 (pro-inflamasi) ke M2 (kontra-inflamasi) melalui reseptor niasin, GPR109A. Melalui analisis *flow cytometry* dari seluruh

darah 46 pasien subjek PD menunjukkan bahwa pemberian niasin secara signifikan meningkatkan jumlah makrofag tipe M2 (CD11b+, CD68+, F4/80+, CD206+, IL-10+) menghasilkan rasio M2:M1 yang lebih tinggi (CD11b+, F4/80+, CD206-, TNF $\alpha$  makrofag). Hasil penelitian ini juga menunjukkan peningkatan skor komposit kualitas hidup pada kelompok yang diobati dengan niasin 100 mg dibandingkan dengan kelompok plasebo ( $p < .0065$ ). Banyak subjek PD juga melaporkan terjadinya peningkatan tingkat energi dan suasana hati yang lebih baik. Dengan demikian, suplementasi niasin terbukti bermanfaat pada PD dengan cara meningkatkan proses anti-inflamasi dan menurunkan peradangan.<sup>22</sup> Berdasarkan dua penelitian tersebut, Giri, dkk (2019) dan Wakade, dkk (2018) menunjukkan bahwa vitamin B3 bermanfaat untuk terapi PD. Vitamin B3 berperan melalui mekanisme menurunkan neuroinflamasi atau peradangan saraf yang merupakan salah satu patofisiologi utama dari penyakit ini.

Penggunaan vitamin B12 dilaporkan pada penelitian yang dilakukan oleh Jia, dkk (2019) dan Schaffner, dkk (2019). Penelitian yang dilakukan oleh Jia, dkk (2019) merupakan penelitian eksperimental melalui kultur sel PC12. PC12 *cell line* ini lebih mirip dengan neuron yang memiliki vesikel dan ukuran kuantal yang lebih kecil. Penelitian tersebut meneliti efek inhibisi vitamin B12 terhadap fibrillogenesis dan sitotoksitas. Vitamin B12 melemahkan kematian sel yang disebabkan oleh agregasi  $\alpha$ -synuclein seperti yang diperiksa oleh pewarnaan ganda sel PC12 FDA / PI. Temuan ini tidak hanya memberikan pemahaman yang komprehensif tentang efek penghambatan Vitamin B12 pada fibrillogenesis  $\alpha$ -synuclein, tetapi juga mengidentifikasi sumber nutrisi berharga yang memiliki potensi besar untuk dikembangkan sebagai bahan makanan fungsional baru untuk membantu meringankan PD.<sup>23</sup> Penelitian yang dilakukan oleh Schaffner, dkk (2019) merupakan penelitian eksperimental yang

juga berangkat dari teori mutasi missense pada *Leucine-Rich Repeat Kinase 2* (LRRK2) yang menyebabkan sebagian besar jenis Parkinson familial dan sporadik. Penelitian ini mendapati bahwa pemberian AdoCbl, salah satu dari dua bentuk fisiologis mikronutrien esensial vitamin B12 manusia, menghambat aktivitas kinase LRRK2 dalam sel yang dikulturkan dan dalam jaringan otak. Selain itu juga, AdoCbl mencegah neurodegenerasi dopaminergik pada neuron hewan pengerat primer yang dibudidayakan serta pada *C. elegans* dan *D. melanogaster* yang mengekspresikan varian penyakit LRRK2 transgenik.<sup>24</sup> Berdasarkan dua penelitian tersebut, terlihat bahwa vitamin B12 bermanfaat untuk terapi PD. Vitamin B12 berperan melalui mekanisme inhibisi agregasi  $\alpha$ -synuclein, menghambat aktivitas kinase LRRK2, dan mencegah neurotoksisitas. Hal ini dapat mencegah mekanisme penting dari terjadinya PD seperti stres oksidatif yang dapat menyebabkan kematian sel. Namun kedua penelitian ini dilakukan secara *in vitro* sehingga perlu melalui serangkaian uji coba *in vivo* untuk menentukan apakah vitamin B12 ini aman dan efektif sebagai terapi tambahan untuk PD.

Penggunaan vitamin C (asam askorbat) bagi pasien dengan PD dilaporkan pada penelitian yang dilakukan oleh Man Anh, dkk (2019) dan Sun, dkk (2018). Penelitian yang dilakukan oleh Man Anh, dkk (2019) mendapati bahwa pemberian vitamin C memberikan efek neuroprotektif, namun pemberian dosis tinggi dan jangka panjang justru akan mengakibatkan efek samping pada fisiologi sel saraf. Pada larva *knockdown* dUCH, hilangnya neuron dopaminergik berkurang dengan pengobatan vitamin C dengan 0,5 mM dan 2,5 mM. Jumlah neuron dopaminergik lebih tinggi pada larva *knockdown* yang diobati dengan vitamin C 0,5 mM dibandingkan dengan lalat *knockdown* yang tidak diobati vitamin C dan serupa dengan larva kontrol. Demikian pula, vitamin C pada 2,5 mM juga mencegah hilangnya neuron dopaminergik yang disebabkan oleh

*knockdown* dUCH. Hasil penelitian Man Anh, dkk (2019) menunjukkan bahwa pengobatan vitamin C dapat menurunkan hilangnya neuron dopaminergik pada tahap larva. Hal ini mungkin mengarah pada peningkatan kemampuan merangkak larva *knockdown* dUCH pada konsentrasi rendah vitamin C (0,5 mM). Pada konsentrasi 2,5 mM, meskipun vitamin C mengurangi hilangnya neuron dopaminergik, kemampuan merangkak larva *knockdown* tidak membaik, menunjukkan bahwa mungkin ada efek samping lain dari vitamin C pada konsentrasi yang lebih tinggi.<sup>25</sup> Sementara penelitian yang dilakukan oleh Sun, dkk (2018) merupakan penelitian eksperimental yang juga berangkat dari teori yang sama, yaitu stres oksidatif, yang merupakan penyebab utama terjadinya PD, sehingga pemberian antioksidan diduga dapat menghambat progresivitas penyakit ini. Sun, dkk (2018) mendapati bahwa pemberian asam askorbat efektif untuk menurunkan stres oksidatif, namun pemberian asam askorbat saja justru dapat memperburuk perkembangan PD karena akan meningkatkan kemungkinan terjadinya peroksidasi ion  $Fe^{2+}$  yang terikat asam askorbat. Oleh sebab itu, diperlukan terapi kombinasi dengan kelasi besi untuk pengobatan PD.<sup>26</sup> Berdasarkan dua penelitian tersebut, terlihat bahwa vitamin C bermanfaat untuk terapi PD karena bertindak sebagai antioksidan, namun penggunaannya dalam dosis tinggi dan jangka waktu lama justru memberikan efek negatif apabila tidak disertai dengan terapi kelasi besi.

Penggunaan vitamin E bagi pasien PD dilaporkan pada penelitian yang dilakukan oleh Tamtaji, dkk (2019) dan Taghizadeh, dkk (2017). Keduanya merupakan satu tim peneliti yang berasal dari Iran dan bersama-sama melakukan suatu *randomized controlled trial* terhadap pasien PD. Penelitian yang dilakukan oleh Tamtaji, dkk (2019) mengevaluasi efek suplementasi omega-3 dan vitamin E pada ekspresi gen yang berhubungan dengan inflamasi, insulin dan lipid pada populasi dengan PD. Ditemukan bahwa asam lemak

omega-3 dan suplementasi vitamin E selama 12 minggu pada pasien PD secara signifikan meningkatkan ekspresi gen TNF- $\alpha$  (sitokin utama pada respon inflamasi akut), PPAR- $\gamma$  (protein yang bertanggung jawab terhadap proses sensitisasi insulin dalam jaringan adiposa), dan LDLR, tetapi tidak mempengaruhi IL-1 dan IL-8. Dalam penelitian ini, ditemukan bahwa suplementasi omega-3 dan vitamin E pada subjek dengan PD selama 12 minggu secara signifikan menurunkan UPDRS bagian I dibandingkan dengan plasebo, tetapi tidak mempengaruhi bagian UPDRS lainnya.<sup>27</sup> Sementara penelitian yang dilakukan oleh Taghizadeh, dkk (2017) mengevaluasi efek suplementasi omega-3 dan vitamin E pada tanda-tanda klinis dan indeks metabolik pada orang dengan PD. Ditemukan bahwa asam lemak omega-3 dan suplementasi vitamin E selama 12 minggu pada pasien dengan PD memiliki efek yang menguntungkan pada UPDRS, serum hs-CRP (protein yang dihasilkan oleh hati, terutama saat terjadi infeksi atau inflamasi di dalam tubuh), TAC plasma, GSH dan penanda metabolisme insulin, tetapi tidak mempengaruhi indeks peradangan dan stres oksidatif lainnya, dan profil lipid.<sup>28</sup> Berdasarkan dua penelitian tersebut, terlihat bahwa vitamin E bermanfaat untuk terapi PD karena memiliki efek antiinflamasi dan dapat meningkatkan konsentrasi antioksidan dalam tubuh.

Meskipun ada banyak penelitian tentang hubungan antara vitamin dan PD, masih ada kekurangan percobaan intervensi klinis yang secara eksplisit menegaskan bahwa suplementasi vitamin dapat mengurangi kejadian PD dan mencegah perkembangan penyakit.<sup>5</sup>

*Literature review* ini memiliki beberapa keterbatasan. Pertama, *literature review* ini tidak menganalisis berbagai karakteristik subjek yang digunakan dalam penelitian yang dianalisis. Hal ini tidak dilakukan karena tidak semua penelitian mencantumkan secara lengkap karakteristik subjek penelitiannya dan mayoritas jenis penelitian yang dianalisis merupakan

penelitian eksperimental, sehingga penulis menganggap analisis karakteristik subjek tidak tepat bila dilakukan. Kedua, fokus penelitian *literature review* ini terlalu luas karena penelitian ini menganalisis lima jenis vitamin berbeda, sehingga pembahasan yang diberikan untuk tiap-tiap vitamin tidak dapat terlalu mendalam.

## SIMPULAN

Penggunaan vitamin A dalam bentuk asam retinoat, vitamin B3, vitamin B12, vitamin C (dalam dosis dan jangka waktu tertentu), dan vitamin E bermanfaat untuk agen terapeutik PD melalui perannya sebagai antioksidan, antiinflamasi, maupun neuroprotektif. Untuk vitamin B12, perlu penelitian lebih lanjut namun tampaknya dapat menjadi terapi pendukung PD. Sedangkan vitamin A dalam bentuk retinol masih diragukan manfaatnya. Dosis pemberian setiap vitamin kepada pasien dengan PD sendiri belum diketahui secara pasti, sehingga dibutuhkan penelitian lebih lanjut. Selain itu, suplementasi kombinasi dari setiap vitamin dapat dipertimbangkan juga untuk penelitian lebih lanjut.

## Konflik Kepentingan

Penulis menyatakan tidak terdapat konflik kepentingan dalam studi ini.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Prusiner SB. Neurodegenerative Diseases and Prions. *N Engl J Med*. 2001;344(20):1516–26.
2. Balestrino R, Schapira AHV. Parkinson disease. *Eur J Neurol*. 2020;27(1): 27–42.
3. Dorsey ER, Elbaz A, Nichols E, Abd-Allah F, Abdelalim A, Adusar JC, et al. Global, regional, and national burden of Parkinson's disease, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol*. 2018;17(11):939–53.
4. Yulianti AB, Sumarsono SH, Ridwan A, Yusuf AT. Hubungan Reactive Oxygen Species (ROS), Superoxide Dismutase (SOD)

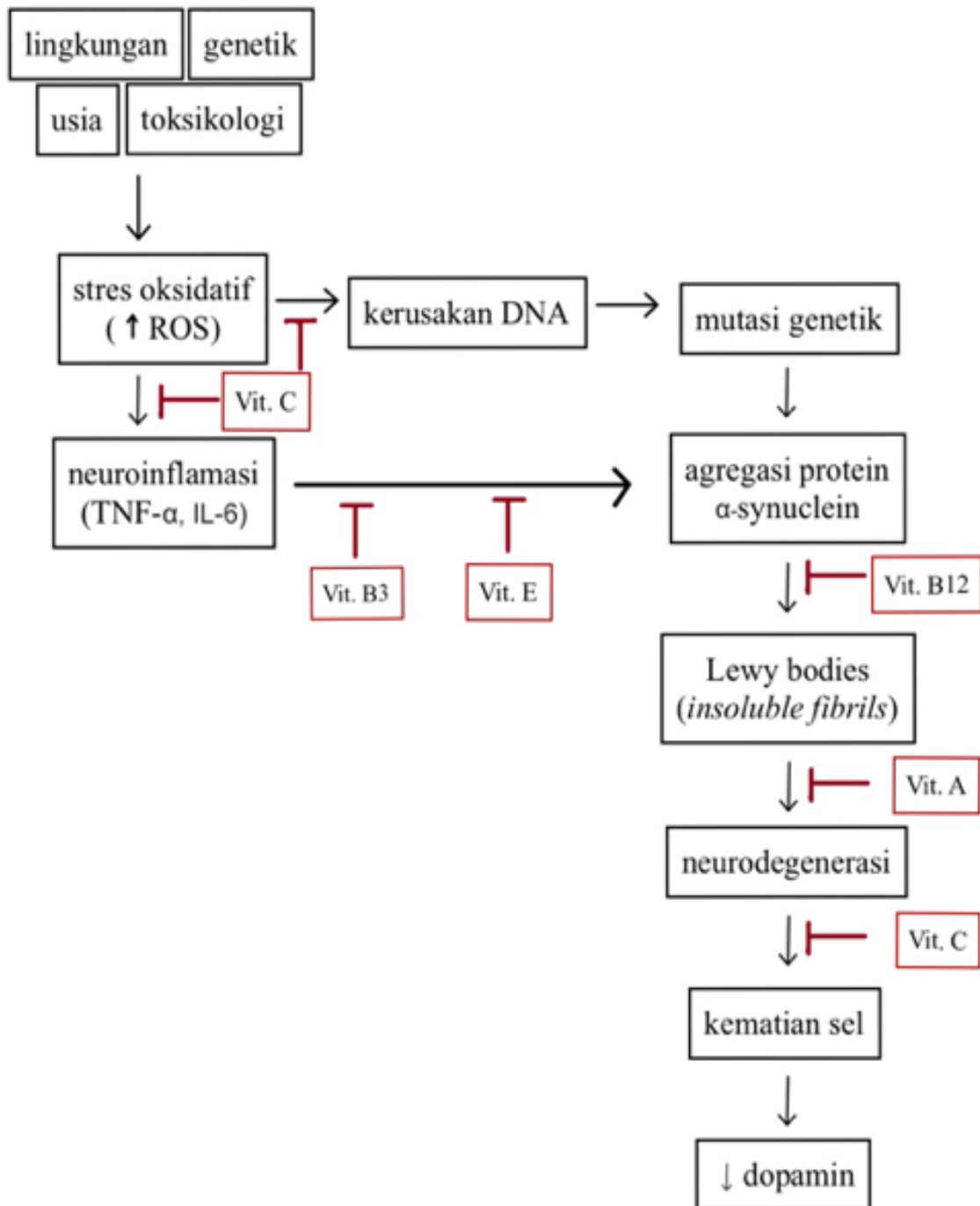
- dengan Protein  $\alpha$ -Sinuklein-Larut Air pada Batang Otak Tikus yang Diinduksi Rotenon. *Glob Med Heal Commun.* 2015;3(2):83.
5. Zhao X, Zhang M, Li C, Jiang X, Su Y, Zhang Y. Benefits of Vitamins in the Treatment of Parkinson's Disease. *Oxid Med Cell Longev.* 2019 Feb 20;2019:1–14.
  6. Hare DJ, Double KL. Iron and dopamine: a toxic couple. *Brain.* 2016;139(4):1026–35.
  7. Muralidhara, Yeniseti S, Yeniseti S. Current Understanding on the Beneficial Role of Nutrition in Parkinson's Disease –An Overview. *J Aging Sci.* 2017;05(01):1–9.
  8. Simanjuntak K. Peran Antioksidan Flavonoid Dalam Meningkatkan Kesehatan. *Bina Widya.* 2012; 23(3):135–40.
  9. De Lazzari F, Sandrelli F, Whitworth AJ, Bisaglia M. Antioxidant Therapy in Parkinson's Disease: Insights from *Drosophila melanogaster*. *Antioxidants.* 2020; 9(1):52.
  10. Byerley. Antioxidant Micronutrients. In: *APUS: An Introduction to Nutrition.* 2020.
  11. Mikkelsen K, Stojanovska L, Tangalakis K, Bosevski M, Apostolopoulos V. Cognitive decline: A vitamin B perspective. *Maturitas.* 2016;93:108–13.
  12. Indijah SW, Fajri P. Vitamin dan Mineral. In: *Modul Bahan Ajar Cetak Farmasi: Farmakologi.* Jakarta: Pusdik SDM Kesehatan Kementerian Kesehatan Republik Indonesia; 2016.
  13. Olubukola Sinbad O, Folorunsho AA, Olabisi OL, Abimbola Ayoola O, Johnson Temitope E. Vitamins as Antioxidants. *J Food Sci Nutr Res.* 2019;02(03):214–35.
  14. Maritha V. Analisis Vitamin B6 (Piridoksin) pada Sediaan Tablet Multivitamin Neurotropik Menggunakan Spektrofotometri UV-Vis. *J Farm Sains dan Terap.* 2019;6(1):34–7.
  15. van de Lagemaat E, de Groot L, van den Heuvel E. Vitamin B12 in Relation to Oxidative Stress: A Systematic Review. *Nutrients.* 2019;11(2):482.
  16. Medeiros MS, Schumacher-Schuh A, Cardoso AM, Bochi GV, Baldissarelli J, Kegler A, et al. Iron and Oxidative Stress in Parkinson's Disease: An Observational Study of Injury Biomarkers. Connor JR, editor. *PLoS One.* 2016;11(1):1–12.
  17. Hughes KC, Gao X, Kim IY, Rimm EB, Wang M, Weisskopf MG, et al. Intake of antioxidant vitamins and risk of Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2016;31(12):1909–14.
  18. Rusiani E, Junaidi S, Subiyono HS, Sumartiningsih S. Suplementasi Vitamin C dan E untuk Menurunkan Stres Oksidatif Setelah Melakukan Aktivitas Fisik Maksimal. *Media Ilmu Keolahragaan Indones.* 2019;9(2): 32–7.
  19. Yin L-H, Shen H, Diaz-Ruiz O, Bäckman CM, Bae E, Yu S-J, et al. Early post-treatment with 9-cis retinoic acid reduces neurodegeneration of dopaminergic neurons in a rat model of Parkinson's disease. *BMC Neurosci.* 2012;13(1):120.
  20. Kunzler A, Ribeiro CT, Gasparotto J, Petiz LL, da Rosa Silva HT, da Silva JD, et al. The effects of retinol oral supplementation in 6-hydroxydopamine dopaminergic denervation model in Wistar rats. *Neurochem Int.* 2019 May;125:25–34.
  21. Giri B, Belanger K, Seamon M, Bradley E, Purohit S, Chong R, et al. Niacin Ameliorates Neuro-Inflammation in Parkinson's Disease via GPR109A. *Int J Mol Sci.* 2019;20(18):4559.



22. Wakade C, Giri B, Malik A, Khodadadi H, Morgan JC, Chong RK, et al. Niacin modulates macrophage polarization in Parkinson's disease. *J Neuroimmunol.* 2018; 320:76–9.
23. Jia L, Wang Y, Wei W, Zhao W, Lu F, Liu F. Vitamin B12 inhibits  $\alpha$ -synuclein fibrillogenesis and protects against amyloid-induced cytotoxicity. *Food Funct.* 2019;10(5):2861–70.
24. Schaffner A, Li X, Gomez-Llorente Y, Leandrou E, Memou A, Clemente N, et al. Vitamin B12 modulates Parkinson's disease LRRK2 kinase activity through allosteric regulation and confers neuroprotection. *Cell Res.* 2019;29(4): 313–29.
25. Man Anh H, Linh DM, My Dung V, Thi Phuong Thao D. Evaluating Dose- and Time-Dependent Effects of Vitamin C Treatment on a Parkinson's Disease Fly Model. *Parkinsons Dis.* 2019 Jan 2;2019:1–14.
26. Sun Y, Pham AN, Waite TD. The effect of vitamin C and iron on dopamine-mediated free radical generation: implications to Parkinson's disease. *Dalt Trans.* 2018;47(12):4059–69.
27. Tamtaji OR, Taghizadeh M, Aghadavod E, Mafi A, Dadgostar E, Daneshvar Kakhaki R, et al. The effects of omega-3 fatty acids and vitamin E co-supplementation on gene expression related to inflammation, insulin and lipid in patients with Parkinson's disease: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Neurol Neurosurg.* 2019;176:116–21.
28. Taghizadeh M, Tamtaji OR, Dadgostar E, Daneshvar Kakhaki R, Bahmani F, Abolhassani J, et al. The effects of omega-3 fatty acids and vitamin E co-supplementation on clinical and metabolic status in patients with Parkinson's disease: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurochem Int.* 2017;108:183–9.
29. Kong R, Cui Y, Fisher GJ, Wang X, Chen Y, Schneider LM, et al. A comparative study of the effects of retinol and retinoic acid on histological, molecular, and clinical properties of human skin. *J Cosmet Dermatol.* 2016; 15(1):49–57.
30. Zasada M, Budzisz E. Retinoids: active molecules influencing skin structure formation in cosmetic and dermatological treatments. *Adv Dermatology Allergol.* 2019;36(4):392–7.

**Tabel 1.** Kriteria Inklusi dan Eksklusi dalam *Literature Review*

Kriteria	Inklusi	Eksklusi
<i>Population</i>	Komunitas yang menderita PD tanpa penyakit penyerta	Komunitas selain yang menderita PD
<i>Intervention</i>	Vitamin A, B3, B12, C, E	Vitamin B1, B2, B5, B6, B7, B9, D, K
<i>Comparators</i>	-	-
<i>Outcomes</i>	-	-
<i>Study Design</i>	<i>Experimental studies, Randomized controlled trial studies</i>	<i>Systematic Review</i>
Tahun Publikasi	2011-2020	Sebelum tahun 2011
Bahasa	Inggris dan Indonesia	Selain Indonesia dan Inggris



Gambar 2. Bagan Peran Vitamin dalam Patogenesis PD

**Tabel 2.** Hasil Studi *Literature Review*

No	Penulis, Tahun Publikasi	Metode Penelitian	Sampel	Perlakuan	Hasil atau Kesimpulan
1	Yin et al., 2012 <sup>19</sup>	Eksperimental	6-OHDA -- Tikus Sprague Dawley	9cRA 20 µl/hari selama 8 hari (i.c.v. hari ke-7 setelah lesi + intra nasal pada hari ke-8 sampai 14)	9-cis-retinoic acid (9cRA) menginduksi neuroproteksi melawan neurodegenerasi pada neuron dopaminergik nigrostriatal dalam model hewan PD.
2	Kunzler et al., 2019 <sup>20</sup>	Eksperimental	6-OHDA -- Tikus Wistar	Retinil palmitat 3000 IU/kg/hari (setara dengan 900 µg untuk orang dewasa)	Suplementasi retinol oral tidak mampu melindungi terhadap denervasi dopaminergik yang diinduksi 6-OHDA pada hewan coba.
3	Giri et al., 2019 <sup>21</sup>	Eksperimental	Sel makrofag mencit BALB/c (sel RAW264.7.)	Niasin 400 µM	Niasin berpotensi dalam mengurangi peradangan dengan menargetkan reseptor GPR109A (reseptor niacin) pada makrofag.
4	Wakade et al., 2018 <sup>22</sup>	Eksperimental	46 pasien PD	Niasin 100 mg, 250 mg, dan plasebo	Suplementasi niasin dosis rendah meningkatkan proses anti-inflamasi dan menekan peradangan.
5	Jia et al., 2019 <sup>23</sup>	Eksperimental	Sel PC12	Vitamin B12 25 µM, 50 µM, 100 µM	Vitamin B12 mampu melindungi sel PC12, sel neuroendokrin <i>pheomochromocytoma</i> yang berasal dari adrenal tikus, dari sitotoksitas yang diinduksi α-synuclein.

No	Penulis, Tahun Publikasi Penelitian	Metode	Sampel	Perlakuan	Hasil atau Kesimpulan
6	Schaffner et al., 2019 <sup>24</sup>	Eksperimental	<i>Human LRRK2-G2019S</i> <i>C. elegans PD model</i> , <i>D. melanogaster PD model</i> , dan <i>LRRK2-PD mouse models</i>	Konsentrasi AdoCbl 1.25 µM, 2.5 µM, dan 300 µM	Adenosylcobalamin (AdoCbl) mencegah neurotoksisitas dan defisit dopamin pada model hewan yang membawa varian penyakit LRRK2.
7	Man Anh et al., 2019 <sup>25</sup>	Eksperimental	<i>Drosophila PD model</i>	Vitamin C 0.5 µM, 2.5 µM, dan 5 µM	Vitamin C dapat melindungi dari degenerasi neuron dopaminergik yang disebabkan oleh <i>Drosophila ubiquitin carboxyl-terminal hydrolase (dUCH) knockdown</i> selama proses penuaan.
8	Sun et al., 2018 <sup>26</sup>	Eksperimental	<i>Dopaminergic mediated free radical generation</i> dalam sitosol neuron (model kinetik)	Vitamin C 20 µM dan 50 µM	Asam askorbat dapat mengurangi toksisitas yang disebabkan oleh radikal oksidatif dan kuinon turunan dopamin.
9	Tamtaji et al., 2019 <sup>27</sup>	<i>Randomized controlled trial</i>	40 pasien PD. n = 20 (grup vitamin E)/n = 20 (grup plasebo)	Asam lemak omega-3 1000 mg ditambah vitamin E 400 IU atau plasebo	Kosuplementasi asam lemak omega-3 (ω-3) dan vitamin E menyebabkan penurunan regulasi ekspresi gen <i>tumor necrosis factor alpha (TNF-α)</i> pada sel mononuklear darah pasien PD, peningkatan regulasi <i>peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR-γ)</i> , dan penurunan regulasi LDL teroksidasi dibandingkan dengan plasebo.
10	Taghizadeh et al., 2017 <sup>28</sup>	<i>Randomized controlled trial</i>	60 pasien PD. n = 30 (grup vitamin E)/n = 30 (grup plasebo)	Asam lemak omega-3 1000 mg ditambah vitamin E 400 IU atau plasebo	Kosuplementasi asam lemak omega-3 (ω-3) dan vitamin E menyebabkan peningkatan yang signifikan pada <i>Unified Parkinson's Disease Rating Stage (UPDRS)</i> dibandingkan dengan plasebo.