

## BAB II TINJAUAN PUSTAKA

### A. Tanaman Ceremai (*Phyllanthus acidus* (L.) Skeels)

#### 1. Sistematika Tanaman Cermai (*Phyllanthus acidus* (L.) Skeels)

Kingdom : *Plantae*  
Divisi : *Spermatophyta*  
Subdivisi : *Angiospermae*  
Kelas : *Dicotyledonae*  
Subkelas : *Monoclamydae*  
Ordo : *Euphorbiales*  
Famili : *Phyllanthaceae*  
Genus : *Phyllanthus*  
Spesies : *Phyllanthus acidus* (Masnah 2010).

#### 2. Nama Lain

Jawa (Cerme), Makassar (Camele), Wajo (Carameng), Aceh (Ceremoi), Madura (Careme), Ternate (Ceremin), Pinrang (Calamere), Indonesia, Malaysia, dan Brunei Darussalam (Ceremai) (Masnah 2010).



Gambar 1. Tanaman Ceremai (*Phyllanthus acidus* (L.) Skeels)

#### 3. Morfologi Tanaman

Tanaman ceremai dapat mencapai tinggi 2 sampai 9 meter. Pohon terdiri dari cabang-cabang utama yang tebal dan keras, di ujungnya terdapat cabang yang

kecil, berwarna kehijauan, dengan panjang 15 sampai 30 cm. Setiap tangkai memiliki rangkaian daun yang berbentuk bulat telur atau melonjong, dengan tangkai pendek dan ujung runcing. Panjang daunnya 27,5 cm dan tipis, hijau dan halus di bagian atas dan biru kehijauan di bagian bawah. Secara umum, pohon ceremai sangat mirip dengan pohon belimbing.

Bunganya bisa jantan, betina atau hermaprodit dalam satu tandan. Bunga kecil berwarna merah muda dengan panjang 5 sampai 12,5 cm, yang terbentuk di bagian-bagian tanpa daun dari cabang utama, di bagian atas pohon. Buahnya banyak, menonjol, dengan 6 sampai 8 lekuk, dan bergerombol. Buah berwarna kuning pucat atau putih, lunak, renyah dan berair, serta sangat asam. Biji bulat, pipih berwarna coklat, terkandung 4 sampai 6 biji dalam setiap buah (Saleh 2013).

#### **4. Kegunaan Bagi Masyarakat**

Seluruh bagian tanaman ceremai dipercaya memiliki khasiat pengobatan. Bagian daun ceremai diyakini dapat mengobati sakit pinggang, encok, urus-urus, mual, ekspektoran, campuran dalam teh pelangsing, daun muda sebagai obat kanker, serta mengobati sariawan dan menurunkan kadar gula darah (Desmiaty *et al.* 2008). Cara pembuatan dengan merebus 5 gram daun ceremai dalam 2 gelas air sampai menjadi separuhnya, dinginkan, saring dan diminum selagi hangat (Kemenkes 2017).

#### **5. Kandungan Kimia**

Daun ceremai memiliki kandungan bahan aktif seperti flavonoid, saponin, tanin, dan steroid, serta terpenoid meliputi triterpen, monoterpen, dan sesquiterpen (Andriani 2017; Vikasari 2015), kulit batang mengandung senyawa metabolit yang hampir sama dengan bagian daun, yang berbeda adalah terdapat senyawa alkaloid (Dermiati 2018).

**5.1 Flavonoid.** Senyawa flavonoid telah diketahui memiliki kemampuan untuk memodulasi reseptor GABA-A dengan cara meningkatkan aksi GABA-A dalam membuka saluran ion Cl<sup>-</sup> untuk menurunkan muatan listrik neuron, muatan listrik berlebihan tersebut merupakan penyebab utama kejang (Erjon *et al.* 2017).

**5.2 Saponin.** Saponin adalah senyawa steroid atau glikosida triterpenoid yang ditandai dengan membentuk buih jika bercampur dengan air. Senyawa

saponin akan merusak rangsangan membran yang merupakan sifat dari sebagian besar antikonvulsan, terutama obat-obatan yang memblokir kanal ion  $\text{Na}^+$  (Chindo *et al.* 2009).

**5.3 Tanin.** Tanin dapat digunakan untuk mencegah atau mengurangi terjadinya pelepasan epilepsi melalui mekanisme antioksidan (Yokoi *et al.* 1989). Penderita epilepsi yang memiliki gangguan keseimbangan sistem antioksidan (stress oksidatif) dapat mengakibatkan meningkatnya produksi radikal bebas reaktif, serta kematian sel neuron. Penggunaan antioksidan sebagai terapi tambahan dapat meringankan kerusakan struktural, mengurangi epileptogenesis dan penurunan kognitif (Martinc *et al.* 2014).

**5.4 Steroid.** Neurosteroid inhibitor merupakan molekul yang dihasilkan dalam glia dari hormon steroid, memiliki aktivitas untuk mengatur kejang di bawah kontrol karena adanya peningkatan transmisi penghambat yang dimediasi oleh reseptor GABA (Kurian & Korff 2010).

**5.5 Terpenoid.** Aktivitas antikonvulsan mungkin disebabkan oleh modulasi sistem GABAergik dan pengurangan rangsangan saraf dengan memblokir saluran  $\text{Na}^+$  yang membutuhkan tegangan. Monoterpen aldehida aktif dapat berinteraksi dengan kompleks reseptor GABA-A benzodiazepin. Senyawa triterpenoid lainnya, dapat menekan kejang pada epilepsi melalui interaksi dengan protein T-type calcium channel (CCA1) (Zhu *et al.* 2014).

## B. Simplisia

### 1. Pengertian Simplisia

Simplisia adalah bahan alamiah yang dipergunakan sebagai obat yang belum mengalami pengolahan apapun juga dan kecuali dinyatakan lain, berupa bahan yang telah dikeringkan. Simplisia yang akan digunakan harus dicuci bersih sebelum diproses lebih lanjut. Penyimpanan simplisia pada tempat yang kering, sejuk ( $8-15^{\circ}\text{C}$ ) dan dalam wadah yang tertutup rapat (Kemenkes 2017). Tahapan pembuatan simplisia meliputi pengumpulan bahan, sortasi basah, pencucian, pengubahan bentuk, pengeringan, sortasi kering, pengepakan, penyimpanan dan pemeriksaan mutu.

## **2. Pengumpulan Bahan**

Pengumpulan tanaman obat berbeda dengan bahan pangan, karena bahan pangan lebih berorientasi pada biomassa maksimal sedangkan tanaman obat pada kandungan senyawa aktif yang optimal. Pemanenan tanaman obat harus dilakukan pada waktu dan umur serta bagian tanaman yang tepat. Waktu yang tepat untuk panen tanaman obat disesuaikan dengan kadar kandungan senyawa aktif, bagian tanaman yang dipanen, kondisi iklim dan jumlah biomassa. Waktu panen untuk bagian daun tanaman adalah pada saat tanaman menjelang berbunga (Depkes 1985).

## **3. Pengeringan Simplisia**

Tujuan pengeringan adalah untuk mendapatkan simplisia yang tidak mudah rusak sehingga dapat disimpan dalam waktu yang lebih lama. Pengeringan dapat mengurangi kadar air dan menghentikan reaksi enzimatik yang dapat menyebabkan penurunan mutu, serta mencegah pertumbuhan kapang, jamur dan jasad renik lain. Proses pengeringan simplisia dapat dilakukan dengan menggunakan alat pengering (seperti oven). Bahan simplisia yang umum dikeringkan pada suhu  $< 60^{\circ}\text{C}$ . Bahan simplisia yang mengandung senyawa aktif mudah menguap (volatil), tidak tahan panas dapat dikeringkan pada suhu rendah antara  $30\text{-}40^{\circ}\text{C}$  selama waktu tertentu (Depkes 1985).

## **C. Ekstraksi**

### **1. Pengertian Ekstraksi**

Ekstraksi atau penyarian adalah kegiatan penarikan zat yang dapat larut dari bahan yang tidak dapat larut dengan pelarut cair (Depkes 1986). Ekstrak adalah sediaan yang dapat berupa kering, kental dan cair, dibuat dengan cara menyari simplisia menurut cara yang sesuai. Pembuatan sediaan ekstrak bertujuan untuk memudahkan pengaturan dosis zat aktif yang terdapat dalam simplisia, karena ekstrak dapat distandarkan kadar zat aktifnya (Anief 1988).

### **2. Metode Maserasi**

Maserasi merupakan cara penyarian yang dilakukan dengan merendam serbuk simplisia dalam cairan penyari. Cairan penyari akan menembus dinding sel

dan masuk ke dalam rongga sel yang mengandung zat aktif, zat aktif akan larut, kemudian dengan adanya perbedaan konsentrasi antara larutan zat aktif di dalam dengan di luar sel, maka larutan yang terpekat akan terdesak keluar. Keuntungan cara penyarian dengan maserasi adalah cara pengerjaan dan peralatan yang digunakan sederhana (Depkes 1986).

Maserasi dilakukan dengan memasukkan 500 gram serbuk kering daun ceremai, tambahkan 10 bagian pelarut. Rendam selama 6 jam pertama sambil sekali-sekali diaduk, kemudian diamkan selama 18 jam. Pisahkan maserat dengan cara pengendapan, sentrifugasi, dekantasi atau filtrasi. Ulangi proses penyarian sekurang-kurangnya satu kali dengan jenis pelarut yang sama dan jumlah volume pelarut sebanyak setengah kali jumlah volume pelarut pada penyarian pertama. Kumpulkan semua maserat, kemudian uapkan dengan penguap *vacuum* atau penguap tekanan rendah hingga diperoleh ekstrak kental. Kemudian hitung rendemen yang diperoleh. Rendemen harus mencapai angka sekurang-kurangnya sebagaimana ditetapkan pada monografi ekstrak (Kemenkes RI 2013).

## **D. Epilepsi**

### **1. Tinjauan Umum**

Epilepsi adalah gangguan fungsi otak yang terjadi tiba-tiba dan sementara akibat lepasnya muatan listrik yang abnormal. Gejala yang dapat timbul berupa gejala motorik, sensorik, otonom, dan psikis, serta seringkali mengganggu kesadaran. Epilepsi dapat ditandai dengan kejang berulang, yang merupakan episode singkat gerakan tak sadar yang mungkin melibatkan bagian tubuh (parsial) atau seluruh tubuh (umum).

### **2. Epidemiologi**

Setiap tahun sekitar 2,4 juta orang terdiagnosis dengan epilepsi dan sekitar 50 juta orang saat ini menderita epilepsi dengan populasi epilepsi aktif (yaitu kejang berkelanjutan atau dengan kebutuhan untuk pengobatan) pada waktu tertentu adalah antara 4 sampai 10 per 1000 orang. Namun, beberapa penelitian di negara berpenghasilan rendah dan menengah menunjukkan bahwa proporsi jauh lebih tinggi hampir 80% orang terdiagnosis epilepsi. Kejang epilepsi memiliki

banyak masalah yang berkaitan dengan kondisi fisik karena sering terjadinya cedera, tingkat kondisi psikologis yang lebih tinggi termasuk kecemasan dan depresi. Demikian pula, risiko kematian dini pada orang dengan epilepsi 3 kali lebih tinggi daripada populasi umum (WHO 2018).

### **3. Patofisiologi**

Kejang dipicu oleh perangsangan dari sebagian besar neuron secara berlebihan, spontan, dan sinkron sehingga mengakibatkan aktivasi fungsi motorik (kejang), sensorik, otonom atau fungsi kompleks (kognitif, emosional) secara lokal (parsial) atau meluas secara umum. Kondisi epilepsi dapat disebabkan karena perubahan relatif neurotransmitter eksitasi yang dapat menyebabkan depolarisasi berlebihan (Silbernagl & Lang 2006) pada kanal ion, dimana kanal akan terbuka dan ion  $\text{Na}^+$  masuk ke dalam sel. Hal tersebut mengakibatkan peningkatan muatan listrik dalam saraf cenderung positif (Gilman 2007).

Mekanisme terjadinya kejang :

- a. Gangguan pembentukan ATP yang akan mengakibatkan kegagalan pompa Na-K, sehingga transpor ion menghasilkan ketidakstabilan membran neuron dan serangan kejang (Sukandar *et al.* 2008).
- b. Perubahan relatif neurotransmitter yang bersifat eksitasi dibandingkan dengan neurotransmitter inhibisi dapat menyebabkan depolarisasi yang berlebihan. Misalnya ketidakseimbangan antara GABA atau glutamat akan menimbulkan kejang (Silbernagl & Lang 2006).

### **4. Etiologi**

Kejang dapat terjadi disebabkan karena kejang akibat demam, infeksi (meningitis, ensefalitis), gangguan metabolik (hipoglikemia, hiponatremia, hipoksemia, hipokalsemia, gangguan elektrolit, defisiensi piridoksin), trauma kepala, keracunan (alkohol, teofilin), bahan kimia induksi kejang, penghentian obat anti epilepsi dan lain-lain (seperti tumor otak) (Herlambang 2014).

### **5. Jenis Kejang**

Jenis kejang dapat menentukan suatu diagnosa kejadian epilepsi pada pasien. Jenis kejang epilepsi dan non-epilepsi dapat membedakan algoritma terapi yang akan diberikan. Kejang dapat diklasifikasikan menjadi 3 jenis, antara lain :

**5.1 Kejang lokal (parsial).** Ada beberapa jenis kejang parsial. Pertama, parsial sederhana, kejang tanpa gangguan kesadaran dapat disertai gejala motorik, gejala sensorik, dan gejala kejiwaan. Kedua, parsial kompleks, kejang disertai gangguan kesadaran, dengan kejang parsial sederhana diikuti gangguan kesadaran dengan atau tanpa gerakan otomatis, atau gangguan kesadaran dengan atau tanpa gerakan otomatis. Ketiga, parsial umum sekunder, dari kejang parsial berubah menjadi kejang tonik-klonik.

**5.2 Kejang umum.** Pertama, absen ditandai dengan tiba-tiba melotot atau berkedip berlangsung beberapa detik tanpa adanya kesadaran gerakan. Kedua, mioklonik, dengan kontraksi pada otot setelah bangun tidur. Ketiga, klonik, dengan gerakan otot berkedut berulang atau berirama. Keempat, tonik, dengan kaku otot dan berakibat hilangnya keseimbangan tubuh. Kelima, tonik-klonik, diawali dengan tahap tonik dan diakhiri dengan klonik serta gangguan kesadaran. Keenam, atonik, hilangnya kendali tubuh berlangsung singkat sehingga dapat kembali pulih. Ketujuh, spasme infantil.

**5.3 Kejang yang tidak terklasifikasi.** Serangan kejang yang tidak didukung oleh data yang cukup atau lengkap, terjadi pada neonatus. Hal ini disebabkan oleh adanya perbedaan fungsi dan hubungan saraf pada sistem saraf pusat di bayi dan dewasa (Sukandar *et al.* 2008; Firdha 2013).

## **6. Diagnosis**

Diagnosis epilepsi ditegakkan secara klinis yaitu berdasarkan deskripsi kejang karena pasien tidak sadar akan gejala-gejalanya. Pemeriksaan pasien dengan dugaan epilepsi bertujuan untuk mendukung diagnosis klinis, mengklasifikasi sindrom epilepsi, dan menetapkan faktor resiko dan etiologi (Ginsberg 2007).

Untuk menetapkan faktor resiko dan etiologi, dilakukan pemeriksaan riwayat kehamilan, persalinan, dan riwayat kejang dalam keluarga, kemudian dilakukan pemeriksaan penunjang. Pemeriksaan untuk mendukung diagnosis klinis meliputi pemeriksaan darah, analisis cairan serebrospinal (CSS), *elektroensefalografi* (EEG), dan pencitraan. Hasil pemeriksaan akan digunakan untuk menentukan tata laksana yang tepat dan prognosis kesembuhan.

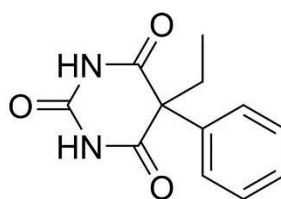
Pemeriksaan *ultrasonografi* (USG) kepala menjadi pilihan pertama untuk keadaan bed-side saat menunggu pemeriksaan *computerized tomography scan* (CT scan) yang digunakan untuk mendeteksi perdarahan intrakranial dan atau *magnetic resonance imaging* (MRI) (Handryastuti 2007).

## 7. Antikonvulsan

Antikonvulsan adalah jenis obat yang digunakan untuk mencegah dan mengobati kejang akibat bangkitan epilepsi maupun bangkitan non epilepsi. Bangkitan non epilepsi adalah penyakit selain epilepsi tetapi gejalanya menyerupai penyakit epilepsi yaitu kejang-kejang. Mekanisme aksi sebagian besar obat antikonvulsan meliputi efek pada kanal ion (natrium dan kalsium), penghambatan neurotransmisi (GABA), atau perangsangan neurotransmisi (glutamat dan aspartat).

Obat antikonvulsan yang efektif terhadap kejang tonik-klonik umum dan parsial dapat mengurangi pengulangan secara terus menerus yang memicu potensial aksi dengan cara menunda pemulihan kanal natrium sehingga tidak terjadi aktivasi (Sukandar *et al.* 2008). Mekanisme aksi obat-obat anti epilepsi menurut Rall dan Schleifer (1992) adalah dengan mencegah atau menurunkan lepasnya muatan listrik yang berlebihan dan mengurangi penyebab pacuan dari fokus serangan dan mencegah cetusan serta putusnya agregasi normal neuron.

### 7.1. Fenobarbital



Gambar 2. Struktur Fenobarbital

Asam-5-etil-5-feniibarbiturat atau  $C_{12}H_{12}N_2O_3$

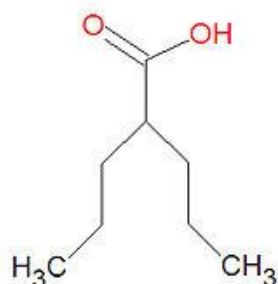
Fenobarbital mengandung tidak kurang dari 98% dan tidak lebih dari 101%  $C_{12}H_{12}N_2O_3$  dihitung dari zat yang telah dikeringkan. Pemeriananya serbuk hablur berwarna putih, tidak berbau dan memiliki rasa agak pahit (Depkes 1979). Fenobarbital membatasi penyebaran aktivitas serangan dan juga menaikkan nilai ambang serangan. Antikonvulsan ini tidak menunjukkan efek yang menyerupai



GABA pada kadar di mana kenaikan respons pasca sinaptik oleh GABA sebenarnya dapat diamati. Pengamatan ini memberikan dugaan bahwa kemampuan antikonvulsan untuk mengurangi penyebaran serangan dapat tergantung pada potensiasi lintasan inhibisi (hambatan) yang diperkuat selama pelepasan dari efek epileptogenik (Wibowo & Abdul 2001).

Dosis untuk anak-anak 2-12 bulan adalah 4 mg/kgBB sehari. Dosis untuk dewasa adalah 200-300 mg sehari dalam dosis terbagi atau tunggal. Fenobarbital di absorpsi lambat tetapi sempurna secara oral. Resorpsi di usus (70-90%) dan  $\pm$  50% terikat pada protein plasma, waktu paruh panjang  $\pm$  3-4 hari, maka dosisnya dapat diberikan sehari sekaligus. Sekitar 50% dipecah menjadi p-hidroksi fenobarbital yang diekskresi lewat urin dan hanya 10-30% dalam keadaan utuh (Tjay & Kirana 2015).

## 7.2. Asam Valproat



**Gambar 3. Struktur Asam Valproat**

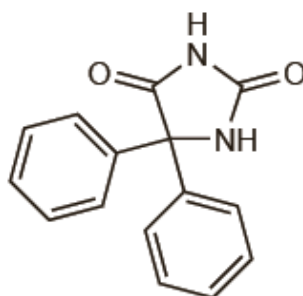
**Asam propilvalerat atau  $C_8H_{16}O_2$**

Asam valproat mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0%  $C_8H_{16}O_2$ , dihitung terhadap zat anhidrat. Pemerian asam valproat berupa cairan jernih, tidak berwarna hingga kuning pucat, agak kental dan berbau khas. Asam valproat digunakan untuk berbagai jenis serangan atau bangkitan, memiliki efek sedasi yang minimal. Asam valproat lebih bermanfaat untuk bangkitan absence daripada terhadap bangkitan umum tonik-klonik (Depkes 2014).

Asam valproat mengurangi perambatan lepasan listrik abnormal di dalam otak. Asam valproat bisa memperkuat kerja GABA pada sinaps-sinaps inhibisi. Mekanisme kerjanya diperkirakan berdasarkan hambatan enzim yang menguraikan GABA sehingga kadar neurotransmitter ini di otak meningkat. Dosis

mula-mula 3-4 kali sehari 100-150 mg, kemudian dalam waktu 2 minggu dosis dinaikkan menjadi 2-3 kali sehari 300-500 mg, maksimal 3 gram sehari. Asam valproat berdisosiasi sebagai ion valproat dalam saluran pencernaan. Aktivitasnya dalam mengatasi epilepsi berhubungan dengan meningkatkan konsentrasi  $\gamma$ -aminobutyric acid (GABA). Asam bebasnya memberikan kadar plasma mencapai 15% lebih tinggi (lebih kurang sama dengan persentase natrium dalam Na-valproat).

### 7.3. Fenitoin



**Gambar 4. Struktur Fenitoin**

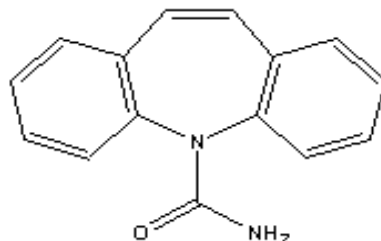
**5,5-Difenilhindantoin atau  $C_{15}H_{12}N_2O_2$**

Fenitoin atau disebut juga difenilhindantoin termasuk golongan hidantoin yang merupakan senyawa laktam dari asam ureidoasetat (2,4-dioksimidazolidin). Fenitoin mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0%  $C_{15}H_{12}N_2O_2$ . Pemerian serbuk berwarna putih, tidak berbau, dengan kelarutan praktis tidak larut dalam air, larut dalam etanol panas, sukar larut dalam etanol dingin, kloroform dan eter. Fenitoin menstabilkan membran sel saraf terhadap depolarisasi dengan cara mengurangi masuknya ion-ion natrium dalam neuron saat keadaan istirahat, menekan influks ion kalsium dan menekan perangsangan sel saraf yang berulang-ulang. Dosis mula-mula 2 kali sehari 2-5 mg/kgBB dan dosis pemeliharaan 2 kali sehari 100-300 mg pada waktu makan. Bila dikombinasi dengan fenobarbital dosisnya dapat diperkecil. Dosis harian rata-rata 200-300 mg.

Fenitoin mengikuti farmakokinetik non-linear, sehingga jika diberikan pada dosis yang relatif besar maka akan terjadi kejenuhan pada proses distribusi

dan metabolisme. Kejenuhan pada kedua proses ini akan mengakibatkan suatu obat dapat dengan mudah mencapai konsentrasi toksik (Rahmatullah 2013). Waktu paruh eliminasinya antara 6-24 jam pada konsentrasi plasma dibawah 10 $\mu$ g/mL, dan akan meningkat pada konsentrasi yang lebih tinggi.

#### 7.4. Karbamazepin



Gambar 5. Struktur Karbamazepin

5H-Dibenz[bflazepina-5-karboksamida] atau  $C_{15}H_{12}N_2O$

Karbamazepin merupakan turunan dibenzazepin. Karbamazepin mengandung tidak kurang dari 98% dan tidak lebih dari 102%  $C_{15}H_{12}N_2O$ , dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan. Pemerian serbuk berwarna putih sampai hampir putih, dengan kelarutan praktis tidak larut dalam air, larut dalam etanol dan aseton. Karbamazepin mengurangi perambatan impuls abnormal didalam otak dengan cara menghambat kanal natrium, sehingga menghambat timbulnya potensial kerja yang berulang-ulang dalam fokus epilepsi. Dosis awal satu hari 200-400 mg dalam dosis bagi yang selanjutnya dapat dinaikkan menjadi 800-1200 mg dalam dosis bagi 2-4 kali. Farmakokinetik karbamazepin meliputi absorpsi yang cukup baik saat dikonsumsi per oral, hingga distribusinya yang melibatkan protein plasma. Bioavailabilitas tablet *extended-release* adalah 89%. Konsentrasi puncak dalam plasma darah terjadi dalam waktu 4-12 jam setelah konsumsi per oral, namun dapat mencapai hingga 24 jam dalam keadaan overdosis.

### 8. Terapi Non Farmakologi

**8.1 Diet Ketogenik.** Diet ketogenik merupakan terapi non farmakologi, terdiri dari diet tinggi lemak, cukup protein, dan rendah karbohidrat yang digunakan untuk tatalaksana epilepsi intracable terutama pada anak. Diet ini direkomendasikan jika penggunaan obat-obat anti epilepsi telah gagal atau timbul

efek samping obat yang tidak diinginkan. *The International Ketogenic Diet Study Group*, mengeluarkan sebuah hasil konsensus tentang penggunaan diet ketogenik pada anak yang telah gagal dengan 2 atau 3 obat antikonvulsan, terutama pada anak dengan epilepsi umum simptomatik. Diet ketogenik diduga berperan sebagai antikonvulsan, antiepileptogenik dan mempunyai efek neuroprotektif, sehingga diharapkan pemberiannya dapat mengurangi atau mengeliminasi kejang.

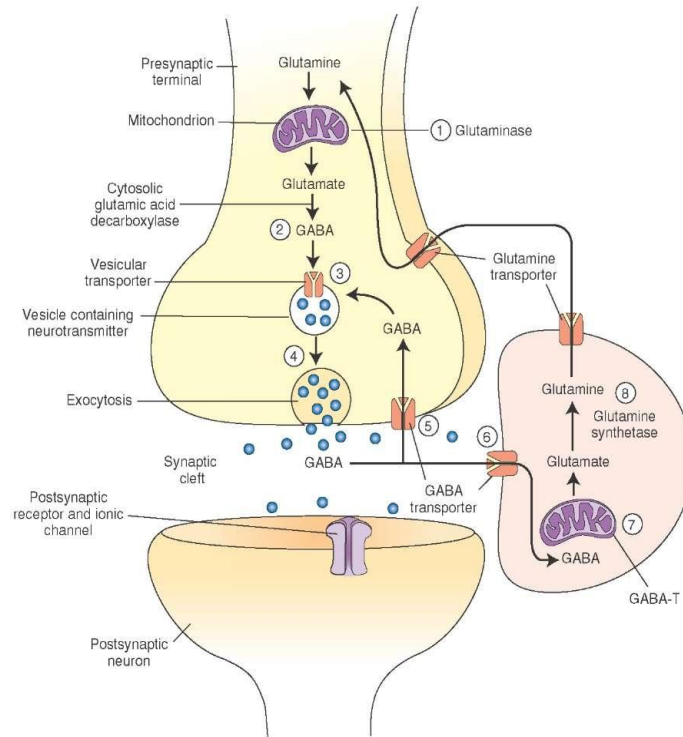
Mekanisme kerja diet ketogenik masih belum jelas, masih berupa hipotesis-hipotesis. Ketosis diduga sebagai mekanisme utama dari diet ketogenik. Percobaan yang dilakukan pada binatang, aseton terbukti mampu menekan kejang. Begitu pula acetoacetate menunjukkan efek neuroprotektif terhadap neurotransmitter eksikator glutamat, yang berperan sebagai pencetus kejang juga berkontribusi dalam neurodegenerasi pada epilepsi intractable. Kemudian  $\beta$ -hidroxybutyrate secara struktur mirip dengan  $\gamma$ -aminobutyric acid (GABA), sebuah inhibitor neurotransmitter glutamat dan antikonvulsan (Wisnu *et al.* 2017).

#### **E. Asam $\gamma$ -aminobutirat (GABA)**

Asam  $\gamma$ -aminobutirat (GABA) merupakan neurotransmitter inhibitor yang dilepaskan dari interneuron lokal pada seluruh sistem saraf pusat termasuk medula spinalis. Reseptor GABA terbagi atas 2 tipe reseptor yaitu GABA-A dan GABA-B dengan fungsi dan struktur yang berbeda. Reseptor GABA-A adalah reseptor ionotropik atau gerbang ligan ion  $\text{Cl}^-$  yang ditargetkan oleh beberapa obat anti epilepsi, karena dapat menyebabkan hiperpolarisasi membran pasca-sinaps. Reseptor GABA-B merupakan reseptor metabotropik yang dipasangkan dengan G protein-coupled untuk menginaktivasi kanal kalium dan menghambat kanal kalium. GABA-B memiliki agonis yaitu baklofen, sedangkan antagonisnya yaitu 2-OH saklofen (Husna & Kurniawan 2017; Katzung 2010).

Reseptor GABA-A memiliki beberapa subunit yang membentuk kanal klorida kompleks. GABA sebagai neurotransmitter inhibitor bekerja dengan mengaktivasi reseptor GABA-A yang akan menyebabkan terbukanya kanal ion  $\text{Cl}^-$  sehingga memicu hiperpolarisasi yang menghambat potensial aksi. Aktivasi

GABA-A tersebut dapat mengakibatkan depresi pada susunan saraf pusat (Barus 2013). GABA-A memiliki agonis muscimol, sedangkan antagonisnya adalah bikukulin dan pikrotoksin (Katzung 2010).



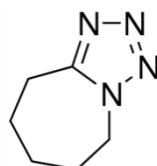
**Gambar 6. Mekanisme pembentukan GABA** (moko31.wordpress.com)

Mekanisme pembentukan GABA berdasarkan gambar di atas adalah dengan sintesis glutamin oleh enzim glutaminase menjadi glutamat di dalam mitokondria. Kemudian dekarboksilasi glutamat oleh enzim asam glutamat dekarboksilase menjadi GABA. GABA yang dihasilkan masuk ke dalam vesikel transporter yang selanjutnya di transport ke luar sel saraf GABAergik. GABA di luar sel akan menyebar ke beberapa tempat yaitu reseptor GABA yang akan membuka kanal ion  $Cl^-$  dan gerbang GABA transporter pada sel saraf GABAergik dan sel glia. GABA akan masuk kembali ke dalam vesikel transporter melalui gerbang GABA transporter dan pada sel glia, GABA akan diubah kembali menjadi glutamin. GABA dibantu GABA transaminase menjadi glutamat, kemudian glutamat di sintesis oleh glutamin sintetase menjadi glutamin. Glutamin ke luar sel glia melalui glutamin transportase dan masuk kembali ke dalam sel

saraf GABAergik untuk kemudian digunakan dalam pembentukan GABA (Barus 2013; Katzung 2010).

## F. Penginduksi Kejang

### 1. Pentylenetetrazole (PTZ)

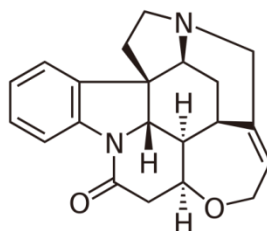


**Gambar 7. Struktur Pentylenetetrazole  
6,7,8,9-tetrahidro-5H-tetrazolazepina**

Pentylenetetrazol memiliki pemerian serbuk hablur berwarna putih, tidak berbau, dan memiliki rasa pahit (Depkes 1979). PTZ adalah obat yang dipakai sebagai stimulan peredaran darah dan pernafasan. Dosis tinggi dapat menyebabkan kejang. Telah digunakan dalam terapi kejang, tetapi tidak pernah dianggap efektif, dan efek samping seperti kejang yang sulit untuk dihindari. PTZ sering digunakan sebagai induksi kejang pada penelitian eksperimental.

PTZ dapat menimbulkan kejang dengan merangsang eksitasi dan hambatan saraf. Obat ini berikatan dengan sisi alosterik pada reseptor GABA-A dan bertindak sebagai modulator negatif atau dengan mekanisme antagonis non-kompetitif GABAergik yang tidak berinteraksi dengan reseptor GABA, tapi memblok GABA dengan cara menghambat pemasukan ion  $\text{Cl}^-$ . Pemberian suntikan melalui rute intraperitoneal dapat menimbulkan kejang tonik-klonik umum (Oktavia 2015).

### 2. Striknin

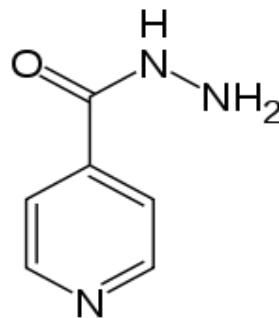


**Gambar 8. Struktur Striknin**

Striknin merupakan alkaloid utama dari nux vomica, biji tanaman *Strychnos nux vomica*. Striknin tidak bermanfaat untuk terapi, tetapi untuk menjelaskan

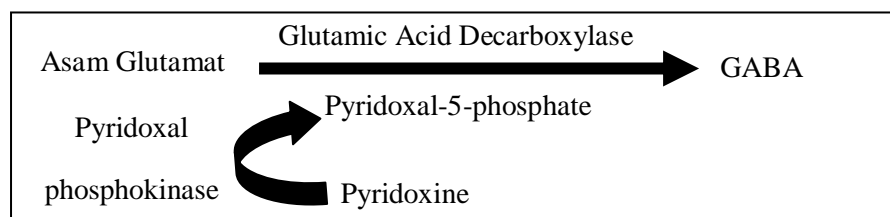
fisiologi dan farmakologi susunan saraf. Obat ini menduduki tempat utama di antara obat yang bekerja secara sentral (Sunaryo 1995). Menurut Utama (1995), mekanisme kerja striktrin yaitu merangsang semua bagian SSP, aksi ini dimulai pada medula spinalis, kemudian dengan meningkatnya konsentrasi striktrin dalam otak (melewati batas kritis) maka impuls akan berpencah keseluruh SSP dan menimbulkan kejang tonik tanpa adanya fase klonik.

### 3. Isoniazid



**Gambar 9. Struktur Isoniazid**

Isoniazid adalah salah satu obat tuberkulosis yang bekerja dengan cara menghambat sintesis asam mikolat (komponen penting pada dinding sel bakteri). Dosis isoniazid untuk penderita tuberkulosis adalah 5-15 mg/kgBB per-hari, dosis maksimal 300 mg/hari. Isoniazid memiliki efek samping kejang dan dapat mengakibatkan epilepsi pada penggunaan dosis berlebih (Sukandar *et al.* 2008), karena terjadinya penghambatan enzim yang digunakan untuk mensintesis GABA sehingga terjadi depolarisasi pada kanal ion (Asehinde *et al.* 2018). Isoniazid akan menghambat enzim asam glutamat dekarboksilase (GAD) dengan menghambat enzim piridoksal pospokinase yang akan mengakibatkan terjadinya penghambatan piridoksal 5 pospat yang merupakan kofaktor bagi enzim GAD (Barus, 2013; Puri *et al.* 2011). Dosis yang dapat digunakan sebagai induksi kejang adalah 300 mg/KgBB.



**Gambar 10. Pembentukan GABA oleh enzim GAD**

Penderita epilepsi disertai tuberkulosis yang menggunakan terapi isoniazid dapat menyebabkan terjadinya peningkatan episode kejang. Terapi isoniazid pada tuberkulosis merupakan terapi lini pertama. Isoniazid pada tuberkulosis dapat menimbulkan efek samping pada sistem saraf pusat, karena itu penggunaan vitamin B6 (piridoksin) sebagai terapi tambahan diharapkan dapat mengurangi efek yang terjadi. Penggunaan piridoksin sebagai terapi tambahan disesuaikan dengan dosis isoniazid, tetapi apabila isoniazid yang digunakan tidak terdata maka dapat diberikan 5 gram piridoksin secara intravena (Puri *et al.* 2011). Terapi lini kedua yang dapat digunakan pada penderita tuberkulosis adalah levofloksasin, kanamisin, kapreomisin, ethionamid, streptomisin, moxifloxasin, dan asam p-amino salisilat (Sukandar *et al.* 2008) .

### **G. Hewan Percobaan**

Hewan coba adalah hewan yang sengaja dipelihara untuk digunakan sebagai hewan model yang berkaitan untuk pembelajaran dan pengembangan berbagai macam bidang ilmu dalam skala penelitian atau pengamatan laboratorium (Malole *et al.* 1989). Hewan coba banyak digunakan sebagai penunjang dalam melakukan pengujian-pengujian terhadap obat, vaksin, atau dalam penelitian biologi (Priyambodo 2003).

Hewan bisa digunakan sebagai hewan coba apabila hewan tersebut bebas dari mikroorganisme patogen, mempunyai kemampuan dalam memberikan reaksi imunitas yang baik, kepekaan hewan terhadap sesuatu penyakit, dan performa atau anatomi tubuh hewan percobaan yang dikaitkan dengan sifat genetiknya. Hewan coba yang sering digunakan yakni mencit (*Mus musculus*), tikus putih (*Rattus Norvegicus*), kelinci (*Oryctolaguscuniculus*), dan hamster. Sekitar 40-80 % penggunaan mencit sebagai hewan model laboratorium karena siklus hidupnya yang relatif pendek, jumlah anak per kelahiran banyak, variasi sifat-sifatnya tinggi, mudah ditangani, dan sifat anatomis dan fisiologinya terkarakterisasi dengan baik (Priyambodo 2003).



### 1. Mencit (*Mus musculus*)

Mencit merupakan omnivora alami, sehat, kuat, profilik, kecil, dan jinak. Mencit laboratorium memiliki berat badan yang bervariasi antara 18-20 gram pada umur empat minggu (Moriwaki *et al.* 1994). Mencit memiliki bulu yang pendek halus dan berwarna putih serta ekor berwarna kemerahan dengan ukuran lebih panjang dari badan dan kepalanya.

### 2. Taksonomi

Taksonomi hewan percobaan *M. Musculus* :

Kingdom	: <i>Animalia</i>
Filum	: <i>Cordata</i>
Sub-Filum	: <i>Vertebrata</i>
Kelas	: <i>Mamalia</i>
Bangsa	: <i>Rodentia</i>
Sub-Bangsa	: <i>Myomorpha</i>
Keluarga	: <i>Muridae</i>
Sub-Keluarga	: <i>Murinae</i>
Marga	: <i>Mus</i>
Spesies	: <i>Mus musculus</i> (Lane Petter 1976; Ungerer <i>et al.</i> 1985).

### 3. Morfologi *M. musculus*

Berat	: 10 gram – 21 gram
Kepala dan Badan	: hidung runcing, badan kecil
Ekor	: sama atau lebih panjang sedikit dari kepala dan badan, tak berambut, panjang 7 cm-11 cm
Telinga	: tegak, besar untuk ukuran binatang, 15 mm atau kurang (Malole <i>et al.</i> 1989).

### 4. Kebiasaan dan Habitat

Mencit keluar sarangnya dan aktif pada malam hari untuk mencari makan. Untuk itu diperlukan suatu kemampuan yang khusus agar bebas mencari makan dan menyelamatkan diri dari predator (pemangsa) pada suasana gelap (Malole *et al.* 1989).

## H. Landasan Teori

Penggunaan daun ceremei secara tradisional sangat beragam, terutama daun yang masih muda. Daun ceremei diyakini berkhasiat sebagai ekspektoran, diuretik, urus-urus, campuran teh pelangsing hingga obat kanker. Salah satu pemicu terjadinya kanker adalah radikal bebas yang menimbulkan reaksi berantai dan menyebabkan kerusakan hingga kematian sel. Pengujian aktivitas antioksidan ekstrak daun ceremai untuk mencegah radikal bebas menggunakan metode peredaman terhadap radikal bebas DPPH (1,1-difenilpicrilhidrazil) menunjukkan hasil yang positif dengan nilai  $EC_{50}$  sebesar 56,82  $\mu\text{g/mL}$  (Desmiaty *et al.* 2008). Selain itu, ekstrak etanol dan fraksi etil asetat daun ceremai juga memiliki aktivitas sitotoksik yang tinggi dibandingkan fraksi lainnya sehingga sangat aktif berpotensi sebagai antikanker (Andriani *et al.* 2017). Fraksi n-heksan daun ceremai memiliki aktivitas sedatif yang efektif hingga 50%.

Ekstrak metanol daun ceremai dalam suatu penelitian digunakan untuk menyelidiki efek neuroprotektif pada pembelajaran dan gangguan memori pada tikus demensia dan stres oksidatif yang disebabkan oleh skopolamin. Pemberian ekstrak dosis 100 dan 200 mg/KgBB menunjukkan efek neuroprotektif dengan meningkatkan fungsi kognitif dan mengurangi stres oksidatif dengan meningkatkan tingkat enzim antioksidan otak serta mengurangi aktivitas peroksidasi lipid dan acetylcholinesterase. Oleh karena itu, ekstrak tumbuhan ini dapat digunakan untuk meningkatkan pembelajaran, memori, potensi antioksidan dan aktivitas anti-acetylcholinesterase pada gangguan neurodegeneratif (Uddin *et al.* 2016).

Epilepsi adalah gangguan neurologis utama yang ditandai dengan terjadinya kejang berulang. Mekanismenya dapat disebabkan oleh perubahan pada saluran ion yang bergantung pada tegangan seperti pengurangan pada dorongan berperantara GABA-mediasi atau peningkatan input mediator glutamat rangsang. Dalam pencarian pengobatan herbal, ekstrak etanol dan air *Phyllanthus amarus* dievaluasi untuk efek antikonvulsan menggunakan pentylenetetrazole (PTZ) dan kejut listrik maksimal yang diinduksi (MES) pada tikus albino swiss. Hasilnya menunjukkan ekstrak etanol dan ekstrak air daun dan batang *Phyllanthus amarus*

secara signifikan efektif dalam menghapuskan ekstensi kaki belakang yang disebabkan oleh MES serta kejang yang diinduksi PTZ dengan dosis 70 mg/KgBB pada tikus albino swiss (Manikkoth *et al.* 2011).

Tanaman ceremai (*Pyllanthus acidus* (L.) Skeels) memiliki beberapa kandungan pada bagian daun seperti flavonoid, saponin, tanin, steroid, dan terpenoid meliputi triterpen, monoterpen, dan sesquiterpen (Andriani 2017; Vikasari 2015). Kandungan senyawa flavonoid memiliki kemampuan untuk memodulasi reseptor GABA-A dengan cara meningkatkan aksi GABA-A dalam membuka saluran ion Cl<sup>-</sup> untuk menurunkan muatan listrik neuron, sebab muatan listrik berlebihan tersebut merupakan penyebab utama kejang (Erjon *et al.* 2017).

Senyawa saponin dapat merusak rangsangan membran yang memblokir kanal ion Na<sup>+</sup>, senyawa triterpenoid akan berinteraksi dengan protein T-type calcium channel (CCA1), dan senyawa steroid meningkatkan transmisi penghambat yang dimediasi oleh reseptor GABA sehingga dapat mengatur kejang dibawah kontrol (Chindo *et al.* 2009; Zhu *et al.* 2014). Senyawa tanin dapat memberikan aktivitas antikonvulsi melalui mekanisme antioksidan yang dapat meringankan kerusakan struktural, mengurangi epileptogenesis dan penurunan kognitif (Martinc *et al.* 2014).

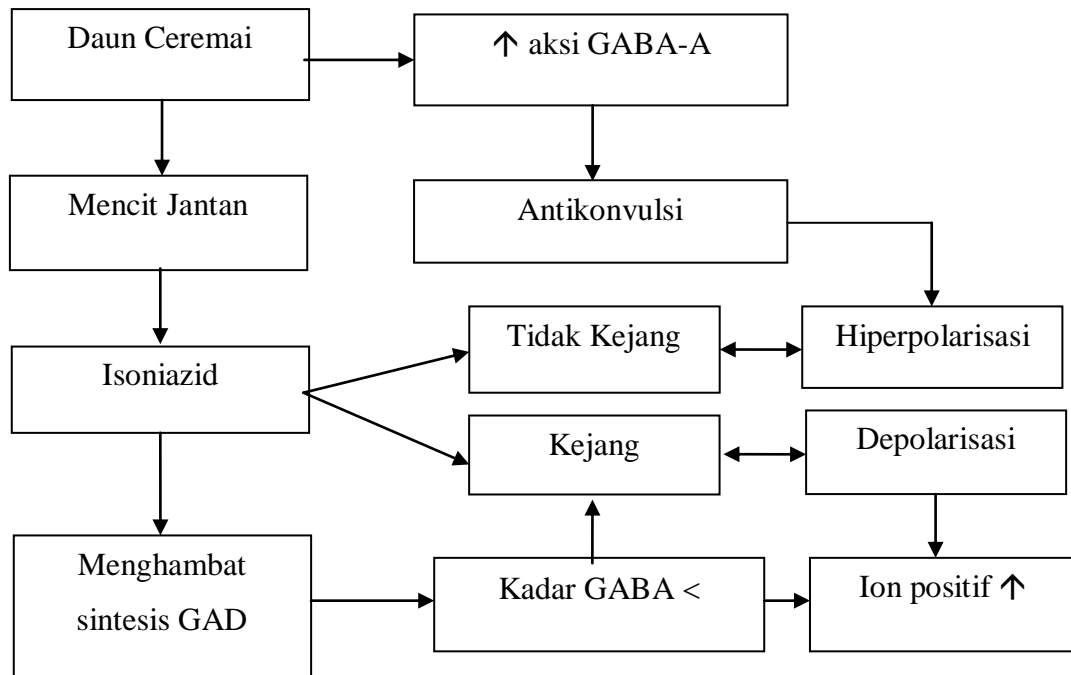
## I. Hipotesis

Adapun hipotesis dalam penelitian ini adalah sebagai berikut :

1. Ekstrak etanol daun ceremai dosis 100, 200, dan 400 mg/KgBB dapat memberikan efek antikonvulsi dengan meningkatkan onset kejang terhadap mencit putih jantan yang diinduksi isoniazid.
2. Ekstrak etanol daun ceremai dosis 100, 200, dan 400 mg/KgBB dapat memberikan efek antikonvulsi dengan menurunkan durasi kejang terhadap mencit putih jantan yang diinduksi isoniazid.
3. Ekstrak etanol daun ceremai dosis 100, 200, dan 400 mg/KgBB dapat memberikan efek antikonvulsi dengan menurunkan frekuensi kejang terhadap mencit putih jantan yang diinduksi isoniazid.

4. Ekstrak etanol daun ceremai dosis 100, 200, dan 400 mg/KgBB dapat memberikan efek antikonvulsi dengan menurunkan jumlah kematian terhadap mencit putih jantan yang diinduksi isoniazid.

### J. Kerangka Pikir Penelitian



Gambar 11. Kerangka Pikir Penelitian