

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Tanaman Putri Malu (*Mimosa pudica* L.)

1. Taksonomi putri malu (*Mimosa pudica* L.)

Menurut (*United States Department of Agriculture*) sistem klasifikasi tanaman putri malu adalah sebagai berikut :

Kingdom : *Plantae*
Subkingdom : *Tracheobionta*
Superdivisi : *Spermatophyta*
Divisi : *Magnoliophyta*
Kelas : *Magnoliopsida*
Subkelas : *Rosidae*
Ordo/Bangsa : *Fabales*
Famili/Suku : *Fabaceae*
Genus/Marga : *Mimosa* L
Spesies/Jenis : *Mimosa pudica* (L.)

Gambar tanaman putri malu (*Mimosa pudica* L.) dapat dilihat pada gambar 1.



Gambar 1. Tanaman putri malu (*United States Departement of Agriculture*).

2. Morfologi tanaman

Deskripsi tanaman : putri malu tumbuh di pinggir jalan, tanah lapang, cepat berkembang biak, tumbuh tumbuh tidur di tanah, kadang-kadang tegak. Batang bulat, berbulu dan berduri. Daun kecil-kecil tersusun majemuk, bentuk lonjong dengan ujung lancip, warna hijau (ada yang warna kemerah-merahan). Bila daun disentuh akan menutup. Bunga bulat seperti bola, warna merah muda bertangkai (Herbie 2015).

3. Habitat

Tumbuhan putri malu membutuhkan kondisi lingkungan yang sesuai untuk dapat tumbuh dengan baik. Tanaman ini dapat tumbuh di daerah yang beriklim tropis seperti Indonesia dengan ketinggian 1 - 1200 m di atas permukaan laut. Putri malu biasanya tumbuh merambat atau kadang berbentuk seperti semak dengan tinggi antara 0,3 - 1,5 m. Putri malu biasa tumbuh liar di pinggir jalan atau di tempat-tempat terbuka yang terkena sinar matahari (Faridah 2007).

4. Nama daerah dan nama asing

Nama daerah tumbuhan putri malu di berbagai daerah di Indonesia adalah putri malu (Indonesia); sihirput, sikerput (Batak); padang getap (Bali); daun kaget-kaget (Manado); rebah bangun (Minangkabau); kucingan (Jawa); rondo kagit (Sunda); todusan (Madura). Sedangkan untuk nama asing tumbuhan putri malu (*Mimosa pudica* Linn) di berbagai negara yakni *hanxiu cau* (China); *makahiya* (Filipina); *malu-malu* (Malaysia); *mai yarap* (Thailand); *mori vivi* (Hindia Barat); *mac co* (Vietnam) dan *shame plant*, *sensitive plant* (Inggris) (Herbie 2015).

5. Manfaat tanaman

Tanaman putri malu memiliki banyak manfaat bagi kesehatan, bagian tanaman yang digunakan meliputi daun, akar, seluruh bagian tanaman bisa digunakan, baik yang segar atau yang dikeringkan. Tanaman putri malu bisa digunakan sebagai pengobatan penyakit seperti susah tidur (*insomnia*), Bronkhitis, panas tinggi, herpes, rheumatik, dan cacangan (Haryanto 2012). Manfaat lainnya, sebagai penenang (*tranquiliser*), *sedative*, peluruh dahak (*expectorant*), antibatuk

(*antitusive*), penurun panas (*antipiretic*), antiradang (*anti-inflammatory*), dan peluruh air seni (*diuretic*) (Herbie 2015).

6. Kandungan Kimia

Berdasarkan penelitian yang sudah ada, ditemukan beberapa kandungan kimia yang terdapat dalam tanaman putri malu, antara lain :

6.1 Flavonoid. Flavonoid adalah suatu senyawa fenol yang terbesar yang ditemukan di alam. Flavonoid di alam juga sering dijumpai dalam bentuk glikosidanya. Senyawa-senyawa ini merupakan zat warna merah, ungu, biru dan sebagian zat warna kuning pada tanaman (Kristanti *et al.* 2008). Berdasarkan hasil Ayeh Khodaparast *et al* (2012) flavonoid dari tanaman *E. stellata* dilaporkan bisa mempotensiasi arus yang diinduksi GABA pada reseptor GABA-A yang diekspresikan dalam neuron kortikal dan juga secara selektif memodulasi subtype reseptor GABA-A.

6.2 Tanin. Senyawa tanin termasuk golongan senyawa fenolik dan merupakan penghambat enzim yang kuat bila berikatan dengan protein (Cowan 1999). Senyawa kimia ini biasanya ditemukan pada bagian batang, daun, buah dan akar pada tanaman. Buah yang memiliki kandungan senyawa tanin biasanya memberikan rasa asam pada buah tersebut. Senyawa fenol dari tanin mempunyai aksi antiseptik, astringensia, dan pemberi warna (Damayanti 2001). Senyawa tanin dapat terhidrolisis karena mengandung ikatan ester yang akan terhidrolisis jika dididihkan dalam larutan asam klorida encer. Senyawa tanin yang telah terhidrolisis biasanya berupa senyawa amorf, higroskopis, berwarna coklat kuning yang larut dalam air terutama air panas (Hagerman 2002). Tanin dapat digunakan untuk mencegah atau mengurangi terjadinya pelepasan epilepsi melalui mekanisme antioksidan (Kabuto 1992).

6.3 Alkaloid. Alkaloid adalah senyawa basa nitrogen organik yang terdapat pada tumbuhan. Adanya pasangan elektron bebas pada atom nitrogen, menyebabkan alkaloid bersifat basa. Alkaloid bereaksi dengan asam membentuk garam yang tidak larut dalam air. Alkaloid sukar larut dalam air, tetapi mudah larut dalam CHCl_3 , eter, dan pelarut organik lainnya. Kebanyakan alkaloid mempunyai aktivitas fisiologi tertentu, sehingga bisa sering digunakan sebagai

obat. Peran alkaloid dalam tumbuhan antara lain sebagai zat racun yang melindungi tumbuhan dari gangguan serangga dan hewan (Harborne 1987).

6.4 Mimosin. Mimosin termasuk dalam golongan alkaloid yaitu zat kimia yang mengandung beberapa zat aktif seperti karbon, nitrogen, oksigen, sulfur dan hydrogen. Sangat larut dalam air bereaksi dengan Fe membentuk senyawa kompleks berwarna merah dan tidak berbahaya. Alkaloid merupakan golongan zat tumbuhan sekunder yang terbesar. Pada umumnya alkaloid larut dalam air jika berupa garam, misalnya HCL dan H_2SO_4 , yang sukar larut dalam pelarut organik, karena sifat alkaloid yang mudah membentuk garam HCL encer atau H_2SO_4 encer kemudian dibasahkan dengan NaOH atau ca-laktat. Ekstraksi dapat dilakukan dengan pelarut alcohol atau langsung dengan HCL encer (Sirait 2007).

6.5 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 Na^+ (Chindo *et al.* 2009).

B. Simplisia

1. Pengertian simplisia

Simplisia adalah bahan alamiah yang dipergunakan sebagai obat yang belum mengalami pengolahan apapun juga dan kecuali dinyatakan lain simplisia merupakan bahan yang dikeringkan. Simplisia dapat berupa simplisia nabati, simplisia hewani dan simplisia mineral (DepKes 1985).

Simplisia nabati adalah simplisia yang berupa tanaman utuh, bagian tanaman, atau eksudat tanaman. Eksudat tanaman adalah isi sel yang secara spontan keluar dari tanaman atau dengan cara tertentu dikeluarkan dari selnya, atau zat-zat nabati lainnya yang dengan cara tertentu dipisahkan dari tanamannya. Simplisia hewani adalah simplisia berupa hewan utuh, bagian hewan, atau zat-zat yang berguna yang dihasilkan oleh hewan dan belum berupa zat kimia murni (DepKes 1985).

2. Pengambilan simplisia

Kualitas baku simplisia sangat dipengaruhi beberapa faktor, seperti umur tumbuhan atau bagian tumbuhan pada waktu panen, bagian tumbuhan, waktu panen dan lingkungan tempat tumbuh (DepKes RI 1985).

3. Sortasi

Sortasi dilakukan untuk memisahkan kotoran-kotoran atau bahan-bahan asing lainnya dari bahan simplisia sehingga tidak ikut terbawa pada proses selanjutnya yang akan mempengaruhi hasil akhir. Sortasi terdiri dari dua cara, yaitu: sortasi basah dan kering.

Sortasi basah dilakukan dengan memisahkan kotoran-kotoran atau bahan asing lainnya setelah dilakukan pencucian dan perajangan, sedangkan sortasi kering bertujuan untuk memisahkan benda-benda asing seperti bagian-bagian tumbuhan yang tidak diinginkan dan pengotor yang lain dan masih tertinggal pada simplisia kering (DepKes RI 1985).

4. Pengeringan

Pengeringan bertujuan agar simplisia tidak mudah rusak, sehingga dapat disimpan dalam waktu yang relatif lama. Pengurangan kadar air dalam menghentikan reaksi enzimatik akan mencegah penurunan mutu atau kerusakan pada simplisia (DepKes RI 1985).

Pengeringan simplisia dilakukan dengan menggunakan sinar matahari atau dengan alat pengering. Suhu pengeringan tergantung pada bahan simplisia dan cara pengeringannya. Simplisia dapat dikeringkan dengan suhu 30°C-90°C tetapi suhu terbaik adalah tidak melebihi 60°C (Depkes RI 1985).

5. Pemeriksaan mutu simplisia

Pemeriksaan mutu fisis secara tepat meliputi: kurang kering atau mengandung air, termakan serangga atau hewan lain, ada-tidaknya pertumbuhan kapang, dan perubahan warna atau perubahan bau. Analisis bahan meliputi penetapan jenis konstituen (zat kandungan), kadar konstituen (kadar abu, kadar sari, kadar air, kadar logam) dan standarisasi simplisia. Kemurnian mutu simplisia meliputi kromatografi kinerja tinggi, lapis tipis, kolom, kertas, dan gas untuk

menentukan senyawa atau komponen kimia tunggal dalam simplisia hasil metabolit primer dan sekunder tanaman (Gunawan 2004).

C. Ekstraksi

1. Pengertian ekstraksi

Ekstrak adalah sediaan pekat diperoleh dengan mengekstraksi zat aktif dari simplisia nabati atau simplisia hewani menggunakan pelarut yang sesuai. Kemudian semua atau hampir semua pelarut diuapkan. Massa atau serbuk yang tersisa diperlukan sedemikian rupa hingga memenuhi standart baku yang telah ditetapkan (Depkes RI 1995).

Faktor-faktor yang mempengaruhi mutu ekstrak menurut Sampurno *et al.* (2000) ada 2 yaitu faktor biologi dan faktor kimia. Faktor biologi yaitu mutu ekstrak dipengaruhi dari bahan asal (tumbuhan obat) dipandang secara khusus dari segi biologi yaitu jenis tumbuhan, lokasi tumbuhan asal, waktu panen, penyimpanan, bahan tumbuhan, dan bagian yang digunakan.

Faktor kimia yaitu mutu ekstrak dipengaruhi dari bahan asal (tumbuhan obat) dipandang secara khusus dari kandungan kimia, yaitu: Faktor internal seperti jenis senyawa aktif dalam bahan, komposisi kualitatif senyawa aktif, kadar total rata-rata senyawa aktif. Faktor eksternal seperti metode ekstraksi perbandingan ukuran alat ekstraksi, pelarut yang digunakan dalam ekstraksi, kandungan logam berat, ukuran kekerasan, dan kekeringan bahan.

2. Metode ekstraksi

Metode dasar penyari adalah maserasi, perkolasi, dan soxhletasi. Pemilihan terhadap metode tersebut disesuaikan dengan kepentingan dalam memperoleh sari yang baik jenis ekstraksi dan bahan ekstraksi yang digunakan sangat tergantung dari kelarutan bahan kandungan serta stabilitasnya (Voight 1994).

Maserasi merupakan cara ekstraksi yang dilakukan dengan merendam serbuk simplisia dalam cairan penyari. Cairan penyari yang digunakan dapat berupa air, etanol, air-etanol, atau pelarut lain. Maserasi dilakukan untuk ekstraksi simplisia yang mudah larut dalam cairan penyari, tidak mengandung zat yang

mudah mengembang dalam cairan penyari, serta tidak mengandung benzoin atau sirak (Anonim 1986). Simplisia yang akan diekstraksi ditempatkan pada wadah atau bejana yang bermulut lebar bersama larutan penyari yang telah ditetapkan, bejana ditutup rapat kemudian dikocok berulang-ulang sehingga memungkinkan pelarut masuk ke seluruh permukaan simplisia (Ansel 1989). Rendaman tersebut disimpan terlindung dari cahaya langsung (mencegah reaksi yang dikatalisis oleh cahaya atau perubahan warna). Waktu maserasi pada umumnya 5 hari, setelah waktu tersebut keseimbangan antara bahan yang diekstraksi pada bagian dalam sel dengan luar sel telah tercapai. Pengocokan dilakukan untuk menjamin keseimbangan konsentrasi bahan ekstraksi lebih cepat dalam cairan. Keadaan diam selama maserasi menyebabkan turunnya perpindahan bahan aktif (Voight 1994).

3. Pelarut

Pelarut merupakan zat yang digunakan untuk melarutkan suatu zat atau suatu obat dalam preparat larutan. Dalam memilih pelarut harus berdasarkan pada faktor-faktor seperti stabil secara fisika-kimia, nilai yang terjangkau, bereaksi netral, selektif dalam menarik zat yang diinginkan dan mudah didapat.

Banyak jenis pelarut yang umum digunakan salah satunya ialah etanol 96% dengan indeks polaritas 4,3 dan titik didih 78°C. Pemilihan etanol sebagai pelarut karena etanol memiliki sifat selektif, kapang dan kuman sulit tumbuh dalam etanol, mempunyai absorpsi yang baik dan dapat bercampur dengan air pada segala kondisi (Depkes 1986).

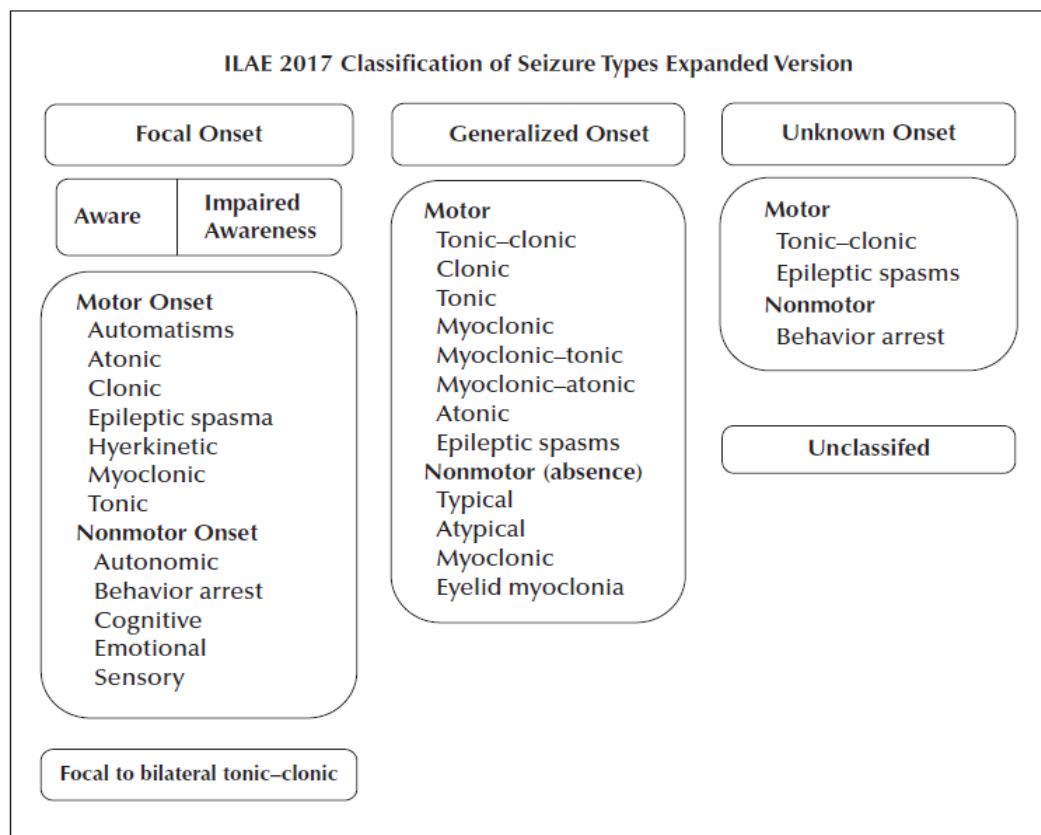
D. Epilepsi

1. Tinjauan umum

Epilepsi adalah gangguan kronis otak yang mempengaruhi orang di seluruh dunia. Hal ini ditandai dengan kejang berulang, yang merupakan episode singkat gerakan tak sadar yang mungkin melibatkan bagian tubuh (parsial) atau seluruh tubuh (umum), dan kadang-kadang disebabkan oleh hilangnya kesadaran dan kontrol fungsi usus atau kandung kemih. Episode kejang merupakan hasil dari pelepasan listrik yang berlebihan dalam kelompok sel-sel otak. Bagian otak yang

berbeda dapat menjadi tempat pelepasan tersebut (WHO 2018). Menurut *International League Against Epilepsy* (ILAE) tahun 2005, secara konseptual, epilepsi didefinisikan sebagai kelainan otak yang ditandai oleh adanya kecenderungan untuk menimbulkan bangkitan epilepsi secara terus menerus dengan konsekuensi neurobiologis, kognitif, psikologis, dan sosial.

Klasifikasi bangkitan epileptik/kejang menurut *International League Against Epilepsy* (ILAE) 2017 :



Gambar 2. Klasifikasi bangkitan epilepsi (*International League Against Epilepsy*)

1.1 Kejang umum (*Generalized onset*). Aktivitas listrik abnormal (seperti dinilai berdasarkan perilaku atau EEG) tampaknya berasal secara bersamaan di kedua sisi otak dan menyebar cepat melalui jaringan saraf. Kebanyakan orang akan mengenali kejang tonik-klonik umum sebagai tanda khas epilepsi, namun ada berbagai kejang umum lainnya. Ini termasuk absen, di mana individu yang terkena, biasanya anak atau remaja, kehilangan kesadaran untuk nomor detik menghasilkan tatapan kosong. Ini mungkin disertai dengan tanda-

tanda yang lebih halus, seperti kedip-kedip kelopak mata dan gerakan mulut. Mioklonik tersentak juga merupakan jenis kejang umum dan terjadi ketika ada kontraksi kelompok yang tiba-tiba dan cepat otot. Mereka dapat mempengaruhi kepala, lengan, kaki atau Seluruh tubuh dan bisa unilateral atau bilateral.

1.2 Kejang fokal (*Focal onset*). Aktivitas listrik abnormal berasal di satu sisi otak, meskipun di beberapa bagian situasi itu dapat menyebar ke sisi lain nanti di penyitaan. Kejang fokal dapat hadir dengan berbagai gejala, tergantung pada situs asal pelepasan listrik abnormal dan luas dan kecepatan penyebarannya di otak. Kesadaran mungkin hadir, dikurangi atau tidak ada. Terkadang, ada hentakan satu lengan atau kaki. Kejang epilepsi juga bisa memiliki asal fokal. Aktivitas listrik abnormal dapat bergerak cepat dari kejang fokal ke tonik klonik kejang, mempengaruhi kedua sisi (bilateral), dikenal sebagai fokus untuk kejang tonik-klonik bilateral. EEG mungkin menyarankan area di otak dari mana kejang muncul, dan pencitraan otak dapat menunjukkan penyebab struktural untuk kejang, seperti jaringan perut, kelainan anatomi perkembangan (malformasi otak), abses, stroke atau tumor.

1.3 Tidak dikenal (*Unknown*). Dokter tidak bisa memastikannya epilepsi adalah fokal atau umum. Ini lebih umum di mana ada akses terbatas ke studi VEEG dan pencitraan otak modern seperti resonansi magnetic pencitraan (MRI).

2. Patofisiologi

Mekanisme dasar terjadinya kejang adalah peningkatan aktifitas listrik yang berlebihan pada neuron-neuron dan mampu secara berurutan merangsang sel neuron lain dan secara bersama-sama akan melepaskan muatan listriknya. Hal tersebut diduga disebabkan oleh kemampuan membran sel yang melepaskan muatan listrik secara berlebihan, berkurangnya inhibisi oleh neurotransmitter GABA atau meningkatnya eksitasi oleh neurotransmitter asam glutamat atau aspartat (Ikawati 2011). 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 S. & Lang F 2006).

3. Etiologi

Penyebab tersering terjadinya kejang antara lain : kejang demam, infeksi meningitis, ensefalitis, gangguan metabolic, hipoglikemia, hiponatremia, hipoksemia, hipokalsemia, gangguan elektrolit, defisiensi piridoksin, trauma kepala, keracunan, alkohol, teofilin, bahan kimia induksi kejang, penghentian obat anti epilepsi. Lain-lain: tumor otak (Tjay and Rahardja 2007).

4. Diagnosis

Diagnosis epilepsi didasarkan atas anamnesis dan pemeriksaan klinis dengan hasil pemeriksaan EEG atau radiologis. Namun demikian, bila secara kebetulan melihat serangan yang sedang berlangsung maka epilepsi (klinis) sudah dapat ditegakkan (Farmakoterapi Indonesia 2008).

4.1 Anamnesis. Anamnesis merupakan langkah terpenting dalam melakukan diagnosis epilepsi. Dalam melakukan anamnesis, harus dilakukan secara cermat, rinci, dan menyeluruh karena pemeriksa hampir tidak pernah menyaksikan serangan yang dialami penderita. Anamnesis dapat memunculkan informasi tentang trauma kepala dengan kehilangan kesadaran, ensefalitis, malformasi vaskuler, meningitis, gangguan metabolik dan obat-obatan tertentu. Penjelasan dari pasien mengenai segala sesuatu yang terjadi sebelum, selama, dan sesudah serangan (meliputi gejala dan lamanya serangan) merupakan informasi yang sangat penting dan merupakan kunci diagnosis.

Anamnesis (auto dan aloanamnesis), meliputi : pola/bentuk serangan, lama serangan, gejala sebelum, selama, dan sesudah serangan, frekuensi serangan, faktor pencetus, ada tidaknya penyakit lain yang diderita sekarang, usia saat terjadinya serangan pertama, riwayat kehamilan, persalinan, dan perkembangan, riwayat penyakit, penyebab, dan terapi sebelumnya, riwayat penyakit epilepsi dalam keluarga

4.2 Pemeriksaan fisik umum dan neurologis. Pada pemeriksaan fisik umum dan neurologis, dapat dilihat adanya tanda-tanda dari gangguan yang berhubungan dengan epilepsi seperti trauma kepala, gangguan kongenital,

gangguan neurologik fokal atau difus, infeksi telinga atau sinus. Sebab-sebab terjadinya serangan epilepsi harus dapat ditepis melalui pemeriksaan fisik dengan menggunakan umur dan riwayat penyakit sebagai pegangan. Untuk penderita anak-anak, pemeriksa harus memperhatikan adanya keterlambatan perkembangan, organomegali, perbedaan ukuran antara anggota tubuh dapat menunjukan awal gangguan pertumbuhan otak unilateral.

5. Pemeriksaan penunjang

Pemeriksaan EEG merupakan pemeriksaan penunjang yang paling sering dilakukan dan harus dilakukan pada semua pasien epilepsi untuk menegakkan diagnosis epilepsi. Terdapat dua bentuk kelainan pada EEG, kelainan fokal pada EEG menunjukkan kemungkinan adanya lesi struktural di otak. Sedangkan adanya kelainan umum pada EEG menunjukkan kemungkinan adanya kelainan genetik atau metabolik.

Rekaman EEG dikatakan abnormal bila: Asimetris irama dan voltase gelombang pada daerah yang sama di kedua hemisfer otak. Irama gelombang tidak teratur, irama gelombang lebih lambat dibanding seharusnya. Adanya gelombang yang biasanya tidak terdapat pada anak normal, misalnya gelombang tajam, paku (*spike*), paku-ombak, paku majemuk, dan gelombang lambat yang timbul secara paroksimal. Pemeriksaan EEG bertujuan untuk membantu menentukan prognosis dan penentuan perlu atau tidaknya pengobatan dengan obat anti epilepsi (OAE).

Neuroimaging atau yang lebih kita kenal sebagai pemeriksaan radiologis bertujuan untuk melihat struktur otak dengan melengkapi data EEG. Dua pemeriksaan yang sering digunakan *Computer Tomography Scan* (CT Scan) dan *Magnetic Resonance Imaging* (MRI). Bila dibandingkan dengan CT Scan maka MRI lebih sensitif dan secara anatomik akan tampak lebih rinci. MRI bermanfaat untuk membandingkan hippocampus kiri dan kanan (Farmakoterapi Indonesia 2008).

6. Manifestasi

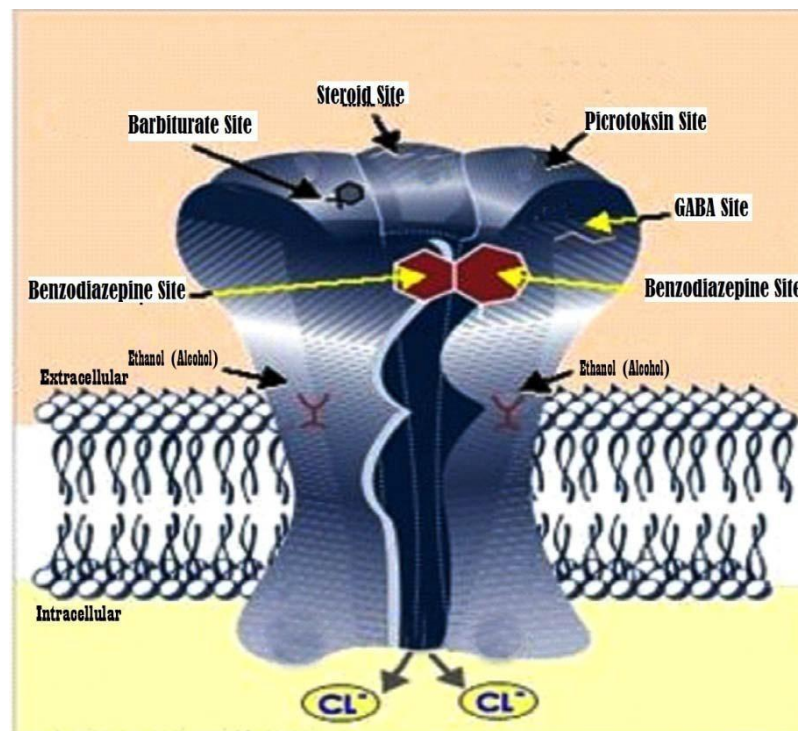
Pada sebagian besar kasus, tenaga kesehatan tidak langsung menyaksikan terjadinya kejang. Banyak pasien (khususnya yang disertai dengan kejang parsial kompleks atau tonik-klonik umum) tidak menyadari kejadian kejang yang sesungguhnya. Oleh karena itu, memperoleh riwayat yang memadai dan deskripsi kejadian *iktal* (termasuk waktu kejadian) dari pihak ketiga (orang lain yang penting, anggota keluarga, atau saksi) sangatlah penting (Farmakoterapi Indonesia 2008).

7. Asam γ -aminobutirat (GABA)

Asam γ -aminobutirat (GABA) merupakan neurotransmitter inhibitor yang dilepaskan dari interneuron lokal pada seluruh sistem saraf pusat termasuk medulla spinalis. pada sistem saraf pusat yang memiliki 2 reseptor (GABA-A dan GABA-B) dengan fungsi dan struktur yang berbeda. Reseptor GABA-A adalah reseptor ionotropik atau gerbang ligan ion Cl^- yang ditargetkan oleh beberapa obat anti epilepsi, karena dapat menyebabkan hiperpolarisasi membran pasca-sinaps (Husna & Kurniawan 2017). Reseptor GABA-B merupakan reseptor metabotropic 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 (Katzung 2010).

7.1 Reseptor GABA-A. Reseptor GABA-A merupakan kompleks protein heterooligomeric yang terdiri dari sebuah tempat ikatan neurotransmitter GABA (*GABA binding site*) yang berhubungan dengan kanal ion Cl^- . Unikny dari reseptor ini juga memiliki tempat ikatan untuk obat golongan barbiturat (*bariturat binding site*), obat golongan benzodiazepine (*benzodiazepine binding site*), untuk obat-obat golongan steroid, dan tempat untuk pikrotoksin suatu konvulsan (Ikawati 2006).

Aktivasi reseptor GABA-A oleh neurotransmiternya menyebabkan terbukanya kanal Cl^- dan lebih lanjut akan memicu terjadinya hiperpolarisasi yang akan menghambat penghantaran potensial aksi. Dengan cara itulah GABA melakukan aksinya sebagai neurotransmitter inhibitor. Aktivasi reseptor GABA-A tersebut menyebabkan depresi susunan saraf pusat (Ikawati 2006).



Gambar 3. Skematik Reseptor GABAA (sumber: www.faculty.com)

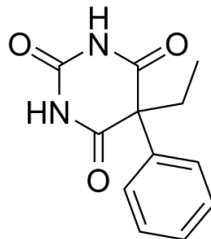
Obat golongan benzodiazepine dan barbiturate (Fenobarbital) juga memfasilitasi aksi hambatan pada susunan saraf pusat. Mekanismenya golongan obat tersebut dapat mempotensiasi penghambatan transmisi sinaptik dengan berikatan pada tempat ikatannya di reseptor GABA-A yang akan memperpanjang waktu membukanya kanal ion Cl⁻ sehingga terjadi hiperpolarisasi (Sinta dan Wiria 2007).

8. Terapi farmakologi

Antikonvulsan adalah obat yang bisa meredakan konvulsi. Senyawa yang diharapkan untuk anti kejang dapat bekerja melalui mekanisme : Peningkatan transmisi inhibisi (biasanya GABAergik). Pengurangan transmisi eksitasi (biasanya glutamergik) (Price and Wilson 2007).

8.1 Fenobarbital. Fenobarbital (asam 5,5-fenil-etil-barbiturat) merupakan senyawa organik pertama yang digunakan dalam pengobatan antikonvulsi, dan merupakan obat pilihan utama untuk terapi kejang dan kejang demam pada anak.

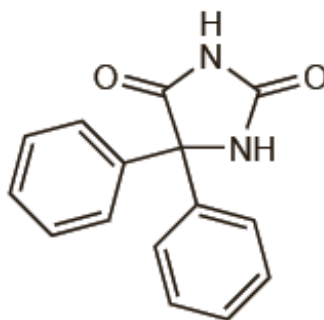
Dosis dewasa yang biasa digunakan ialah 2x100 mg sehari. Dosis anak ialah 30-100 mg sehari.



Gambar 4. Struktur Fenobarbital

Fenobarbital merupakan obat antiepilepsi dengan broad spectrum, digunakan pada terapi serangan parsial dan serangan umum sekunder. Fenobarbital memacu proses penghambatan dan mengurangi transmisi listrik diotak. Data menunjukkan bahwa fenobarbital dapat menekan saraf abnormal secara selektif, menghambat penyebaran dan menekan pelepasan listrik dari fokus. Dengan kadar yang relevan, fenobarbital meningkatkan penghambatan melalui GABA dan reduksi eksitasi melalui glutamat (Katzung 1997).

8.2 Fenitoin. Fenitoin merupakan obat antiepilepsi nonsedatif tertua, dikenal sejak tahun 1938 setelah evaluasi berbagai senyawa secara sistematis seperti fenobarbital yang mempengaruhi kejang-kejang buatan pada hewan uji. Fenitoin mempengaruhi berbagai efek fisiologis, obat ini mengubah konduktan Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , potensi membrane, konsentrasi asam amino, dan asam γ -aminobutirat (GABA).

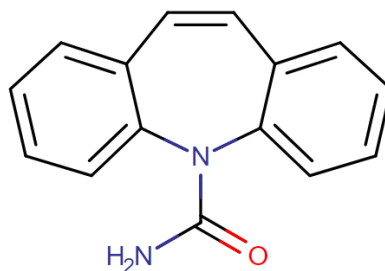


Gambar 5. Struktur Fenitoin

Terapi kejang untuk dosis dewasa 300 mg/hari tanpa memperhatikan berat badan. Kesalahan yang biasa terjadi yaitu meningkatkan dosis langsung dari 300

mg/hari – 400 mg/hari. Kerja utama fenitoin adalah menghambat saluran natrium dan terjadinya aksi potensial yang berulang. Penggunaan klinik untuk obat ini lebih efektif untuk kejang parsial dan tonik-klonik umum, dan juga serangan kejang primer atau sekunder dari jenis kejang lainnya (Katzung 1998).

8.3 Karbamazepin. Karbamazepin merupakan senyawa trisiklik yang efektif untuk pengobatan depresi bipolar. Karbamazepin banyak mempunyai kesamaan dengan fenitoin. Struktur ureid (-N- CO-NH₂) dijumpai dalam cincin heterosiklik dari sebagian besar obat-obat antiepilepsi termasuk karbamazepin. Struktur 3 dimensi menunjukkan konformasi yang sama dengan fenitoin.



Gambar 6. Struktur Karbamazepin

Karbamazepin bekerja secara presinaptik menurunkan transmisi sinaptik, pengaruh ini juga menyebabkan kerja antikonvulsi karbamazepin. Karbamazepin mengadakan interaksi dengan reseptor adenosine, dan juga menghambat ambilan serta pelepasan norepinefrin dari sinaptosom otak tetapi tidak mempengaruhi ambilan GABA dari potongan otak atau inhibisi pascasinaptik akibat GABA, menunjukkan bahwa kerjanya tidak bergantung pada sistem GABAergik. Karbamazepin merupakan salah satu obat pilihan untuk kejang parsial, dan para dokter juga menggunakan obat ini untuk kejang tonik-klonik umum. Karbamazepin dianggap sebagai obat pilihan untuk kejang parsial yang tersedia dalam bentuk oral, dosis efektif untuk anak dengan dosis 15-25 mg/kg/hari, dosis harian dewasa 1 g atau 2 g dapat di tolerir (Katzung 1998).

9. Terapi non-farmakologi

Diet ketogenik. Merupakan diet spesial tinggi lemak dan rendah karbohidrat yang dapat membantu mengontrol kejang pada beberapa penderita

epilepsi (Schachter *et al* 2013). Menurut Raju (2011) melaporkan efektivitas dari diet ketogenik 26% (5 dari 19) partisipan bebas kejang, dan 58% (11 dari 19) partisipan mengalami penurunan frekuensi bangkitan kejang lebih dari 50% setelah melakukan diet ketogenik selama 3 bulan. Diet ketogenik juga mempunyai kelemahan yaitu rendahnya tolerabilitas dan tingginya angka *dropout*. *Dropout* terjadi akibat timbulnya berbagai efek samping gastrointestinal (Schachter *et al* 2013). Efek gastrointestinal yang paling sering muncul berupa mual, muntah, konstipasi, dan diare (Raju *et al.* 2011).

10. Penginduksi kejang

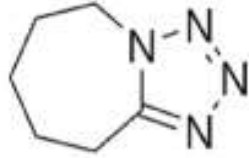
10.1. INH (*Isoniazid*). Isoniazid atau isonikotinil hidrazid yang sering disingkat dengan INH, efektif dan secara luas digunakan dalam pengobatan tuberculosis. Merupakan salah satu obat penginduksi kejang. Neurotoksisitas akut dari isoniazid ditandai dengan kejang berulang, asidosis metabolik, koma dan bahkan kematian (Istiantoro dan setabudy, 2007; Vasu dan Saluja, 2005).

Isoniazid menyebabkan kejang dengan mengganggu sintesis GABA (γ -amino butyric acid). Secara spesifik, Isoniazid menghambat asam glutamate dekarboksilase dengan menghambat piridoksal 5 pospat, merupakan kofaktor (pengaktivasi) bagi enzim asam glutamate dekarboksilase. Penurunan jumlah GABA menyebabkan terjadinya kejang (Vasu dan Saluja, 2005).

10.2. *Pentylentetrazole* (PTZ). PTZ memiliki nama kimia 6, 7, 8, 9-tetrahidro 5-H tetrazolo (1, 5-a) azepin yang merupakan preparat stimulan SSP. C₆H₁₀N₄ ini terdapat sebagai kristal berwarna putih, rasa pahit, dan larut dalam air jika berbentuk serbuk, digunakan terutama untuk melawan kerja depresan, dengan pemberian per oral, intra vena dan sub cutan (Depkes 1995).

Senyawa PTZ sering digunakan untuk penginduksi 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 memblokir GABA dengan cara menghambat pemasukan ion Cl⁻. Pemberian

suntikan melalui rute pemberian secara intraperitoneal dapat menimbulkan kejang tonik umum (Brunto *et al.* 2006).



Gambar 7. Struktur pentylenetetrazole

10.3 Striknin Senyawa striknin juga sering digunakan sebagai penginduksi kejang pada penelitian eksperimental. Striknin bekerja dengan cara mengadakan antagonis kompetitif terhadap transmitter penghambatan yaitu glisin di daerah penghambatan pascasinaps, glisin juga bertindak sebagai transmitter penghambat pascasinaps yang terletak pada pusat lebih tinggi di SSP (sistem saraf pusat). Striknin juga menyebabkan perangsangan pada semua bagian sistem saraf pusat, obat ini merupakan konvulsan kuat dengan sifat kejang yang khas (Gunawan 2007).

E. Metode Uji Antikonvulsan

1. *Test Strychnine (STR)*

Konvulsi diikuti oleh kematian diinduksi pada tikus oleh i.p. injeksi 2,5 mg/kg strychnine nitrat. Efek perlindungan konvulsi dari ekstrak yang diberikan pada dosis mulai dari 500 hingga 4000 mg/kg i.p. 1 jam sebelum STR direkam dan dibandingkan dengan kelompok kontrol dan kelompok menerima 3 mg/kg dari clonazepam (clonaz). Binatang yang bertahan lebih dari 10 menit dianggap dilindungi (Lehmann *et al.* 1988).

2. *Test Isoniazid (INH)*

Sepuluh mencit dengan berat 18 hingga 22 g diperlakukan dengan senyawa uji (misal diazepam 10 mg/kg i.p) melalui pemberian oral atau intraperitoneal. Senyawa kontrol akan dihantarkan 30 menit setelah i.p. atau 60 menit setelah p.o. pengobatan hewan-hewan disuntikkan dengan dosis subkutan 300mg / kg isoniazid (isonicotinic acid hydrazide). Selama 120 menit berikutnya kejang klonik, kejang tonik dan kematian dicatat (Vogel *et al.* 2002).

3. *Test Pentylenetetrazol (PTZ)*

Kejang klonik yang terjadi pada mencit jantan setelah diinduksi PTZ secara i.p 70 mg/kg. Hewan yang tidak menunjukkan kejang dalam periode pengamatan 10 menit dianggap dilindungi. Clonazepam 0,1 mg/kg digunakan sebagai kontrol (Ngo Bum *et al.* 2001)

F. Hewan Uji

1. Sistematika Hewan Uji

Mencit merupakan jenis hewan yang paling banyak digunakan sebagai model eksperimen. Hal ini karena mencit mempunyai kemampuan reproduksi yang sangat cepat dan perawatannya yang tidak membutuhkan biaya yang mahal sehingga penggunaan mencit sangat efisien untuk dijadikan model dalam penelitian.

Taksonomi mencit adalah sebagai berikut :

Kingdom	: Animalia
Fillum	: Chordata
Sub filum	: Vertebrata
Kelas	: Mamalia
Sub kelas	: Piacentalia
Ordo	: Rodentia
Sub Ordo	: Myomorpha
Familia	: Muridae
Genus	: Mus
Spesies	: <i>Mus musculus</i> (Setijono 1985)

2. Karakteristik hewan uji

Pemilihan mencit menjadi subjek eksperimental bentuk relevansinya pada manusia. Walaupun mencit mempunyai struktur fisik dan anatomi yang berbeda jelas dengan manusia, tetapi mencit adalah hewan mamalia yang mempunyai beberapa ciri fisiologi dan biokimia yang hampir sama seperti manusia. Semua galur mencit di laboratorium yang ada pada waktu ini merupakan turunan dari mencit liar melalui peternakan selektif (Smith & Mangkoewidjojo 1988).

G. Landasan Teori

Tanaman putri malu biasa digunakan oleh masyarakat sebagai pengobatan untuk beberapa penyakit seperti susah tidur (*insomnia*), bronkhitis, panas tinggi, herpes, rheumatik, dan cacingan (Haryanto 2012). Bagian tanaman yang digunakan adalah bagian daun. Kandungan kimia yang terdapat dalam daunnya diantaranya : flavonoid, tanin, alkaloid, dan saponin. Menurut penelitian Ayeh Khodaparast *et al* (2012) flavonoid dari tanaman *E. stellata* dilaporkan bisa mempotensiasi arus terhadap GABA pada reseptor GABA-A yang diekspresikan dalam neuron kortikal dan juga secara selektif memodulasi subtype reseptor GABA-A. Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan oleh Naveen Alasyam *et al* (2014) ekstrak dari daun putri malu dengan dosis 50; 100; 200 mg/KgBB tikus secara peroral bisa melindungi mencit dari serangan konvulsi, dimana dosis 200 mg/KgBB tikus merupakan dosis tertinggi yang sangat signifikan dapat menurunkan efek konvulsi yang terjadi.

Isoniazid atau isonikotinil hidrazid yang sering disingkat dengan INH, efektif dan secara luas digunakan dalam pengobatan tuberculosis. Merupakan salah satu obat penginduksi kejang. Isoniazid menyebabkan kejang dengan mengganggu sintesis GABA (γ -amino butyric acid). Secara spesifik, Isoniazid menghambat asam glutamate dekarboksilase dengan menghambat piridoksal 5 pospat yang merupakan kofaktor (pengaktivasi) bagi enzim asam glutamate dekarboksilase. Penurunan jumlah GABA menyebabkan terjadinya kejang (Vasu dan Saluja, 2005).

Berdasarkan pemaparan sebelumnya maka diperlukan penelitian mengenai efektivitas daun putri malu yang berkhasiat sebagai antikonvulsan yang dilihat dari parameter frekuensi klonik, onset tonik, durasi tonik, kejadian kejang tonik, dan jumlah kematian pada mencit putih dengan menggunakan dosis yang berbeda-beda dari ekstrak etanol daun putri malu. Penelitian ini menggunakan pemilihan dosis rendah sampai tinggi agar mendapatkan dosis yang efektif untuk mengurangi efek kejang yang terjadi.

H. Hipotesis

Dari landasan teori dapat disusun hipotesis sebagai berikut :

Pertama, pemberian ekstrak etanol daun putri malu mempunyai aktivitas antikonvulsan.

Kedua, pemberian ekstrak etanol daun putri malu dengan dosis 100; 200; 400 mg/KgBB dalam mengurangi efek kejang pada mencit.