

## Uji Aktivitas Antikonvulsan Ekstrak Etanol Herba Inggu (*Ruta Angustifolia* [L.] Pers.) terhadap Mencit yang Diinduksi Strikhnin

### Anticonvulsant Activity of Herb Rue Ethanol Extract (*Ruta Angustifolia* [L.] Pers.) in Mice Induced Strychnine

<sup>1</sup>Yufi Fatihi Muthahar, <sup>2</sup>Sri Peni Fitrianiingsih, <sup>3</sup>Lanny Mulqie

<sup>1,2,3</sup>Prodi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Islam Bandung, Jl. Tamansari No.1 Bandung 40116

email: <sup>1</sup>yufifatih@gmail.com, <sup>2</sup>spfitrianiingsih@gmail.com, <sup>3</sup>lannymulqie.26@gmail.com

**Abstract.** Convulsions are temporary change in behavior due to the excessive excitation of a population of neurons thus disrupting the normal functioning of the brain. Herb rue is known to have anticonvulsant activity. The purpose of this study was to determine the anticonvulsant activity and determine the dose of ethanol extract of the herb rue which has the largest anticonvulsant activity. This study was conducted using 6 groups of mice induced by 2 mg / kg strychnine intraperitoneal. The test group was given ethanol extract of herb inggu (EEI) with the dose of 250; 500; 1000 mg / kg orally. The control group was given 0.5% Na-CMC orally and two comparison groups were given diazepam dose of 2 mg / kg is orally and intraperitoneally. The results showed ethanol extract of the herb rue a dose of 250; 500; 1000 mg / kg p.o can prolong onset seizures with the value of significance ( $p < 0.05$ ). Ethanol extract of the herb rue 1000 mg / kg p.o significantly ( $p < 0.05$ ) can shorten the duration of seizures and decrease the number of deaths. The longest onset seizures, the shortest duration seizures, and the decreased of the number of deaths occurred at EEI's largest dose of 1000 mg / kg. All the ethanol extract of the herb rue (250; 500; 1000 mg / kg P.O) showed anticonvulsant activity with the greatest activity was in 1000 mg / kg dose of the herb rue ethanol extract.

**Keywords:** Anticonvulsant, *Ruta angustifolia* (L.) Pers., Strychnine.

**Abstrak.** Konvulsi adalah perubahan sementara pada perilaku akibat eksitasi yang berlebihan dari suatu populasi neuron sehingga mengganggu fungsi normal otak. Herba inggu diketahui memiliki aktivitas antikonvulsan. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui aktivitas antikonvulsan dan menentukan dosis ekstrak etanol herba inggu yang memiliki aktivitas antikonvulsan terbesar. Penelitian ini dilakukan dengan menggunakan 6 kelompok mencit yang diinduksi strikhnin 2 mg/kg BB intraperitoneal. Kelompok uji diberi ekstrak etanol herba inggu (EEI) dosis 250;500;1000 mg/kg BB peroral. Kelompok kontrol diberi Na-CMC 0,5% peroral serta dua kelompok pembanding diberi diazepam dosis 2 mg/kg BB secara peroral dan intraperitoneal. Hasil penelitian menunjukkan ekstrak etanol herba inggu dosis 250;500;1000 mg/kg BB p.o dapat memperpanjang onset kejang dengan nilai signifikansi ( $p < 0,05$ ). Ekstrak etanol herba inggu 1000 mg/kg BB p.o secara signifikan ( $p < 0,05$ ) dapat memperpendek durasi kejang dan menurunkan jumlah kematian. Onset kejang terpanjang, durasi kejang terpendek, dan penurunan jumlah kematian terbesar terjadi pada EEI dosis 1000 mg/kg BB. Semua ekstrak etanol herba inggu (250;500;1000 mg/kg BB p.o) menunjukkan aktivitas antikonvulsan dengan aktivitas terbesar pada ekstrak etanol herba inggu dosis 1000 mg/kg BB.

**Kata Kunci:** Antikonvulsan, *Ruta angustifolia* (L.) Pers., Strikhnin.

#### A. Pendahuluan

Konvulsi adalah perubahan sementara pada perilaku akibat eksitasi yang berlebihan dari suatu populasi neuron sehingga mengganggu fungsi normal otak. Kemunculan konvulsi secara periodik dan tidak dapat diprediksi menunjukkan gangguan fungsi otak yang disebut epilepsi (Brunton, dkk., 2010:294). Sekitar 60-70% dari total pasien epilepsi bergantung pada perawatan medis dengan obat antiepilepsi (AED) untuk mengendalikan serangan epilepsi (Yemadje, *et al.*, 2011:1376). Mengingat bahwa lamanya pengobatan epilepsi sukar ditentukan, dimana pada umumnya terapi diberikan selama bertahun-tahun (Brunton, dkk., 2010:308) serta penggunaan kronis obat antiepilepsi ini dikaitkan dengan beberapa efek samping sistem saraf pusat (Cramer, *et al.*, 2010:885), maka sebaiknya dicari terapi alternatif dengan menggunakan bahan

alam dari tanaman. Bahan tanaman yang dapat dijadikan pilihan adalah inggu (*Ruta angustifolia* [L.] Pers.) (Rout, *et al.*, 2010:21). Menurut Baharvand (2015), genus *ruta* memiliki aktivitas hipnotika, antikonvulsan, anti-ansietas dan antikanker.

Berdasarkan latar belakang yang telah diuraikan diatas, dapat dirumuskan permasalahan yaitu apakah ekstrak etanol herba inggu dapat memberikan aktivitas antikonvulsan. Pada dosis berapa ekstrak etanol herba inggu memberikan aktivitas antikonvulsan yang paling besar dibandingkan diazepam terhadap mencit yang diinduksi strikhnin. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui aktivitas antikonvulsan ekstrak etanol herba inggu terhadap mencit yang diinduksi strikhnin, serta mengetahui dosis ekstrak etanol herba inggu yang memberikan aktivitas antikonvulsan paling besar dibandingkan dengan diazepam terhadap mencit yang diinduksi strikhnin. Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi ilmiah kepada masyarakat tentang herba inggu dapat digunakan sebagai obat herbal untuk penyakit epilepsi.

## B. Landasan Teori

Herba inggu adalah merupakan tanaman dari spesies *Ruta angustifolia* (L.) Pers., suku *Rutaceae* (Depkes RI, 1989:436). Herba inggu mengandung minyak atsiri, rutin, rhamo glukosida, kuersetin flavonol, zat penyamak, glikosida, alkaloida quinolin, kumarin, lignan, flavonoid, furanokumarin, hidroksikumarin, hidrokarbon. (Depkes RI, 1989:436; Baharvand, 2015).

Konvulsi adalah perubahan sementara pada perilaku akibat eksitasi yang berlebihan dari suatu populasi neuron sehingga mengganggu fungsi normal otak. Kejang itu sendiri apabila berlangsung singkat jarang menimbulkan kerusakan, tetapi kejang dapat merupakan manifestasi dari suatu penyakit mendasar yang membahayakan, misalnya gangguan metabolisme, infeksi intrakranium, gejala putus-obat, keracunan obat, atau ensefalopati. Bergantung pada lokasi neuron-neuron pusat kejang ini, kejang dapat bermanifestasi sebagai kombinasi perubahan tingkat kesadaran dan gangguan dalam fungsi motorik, sensorik, atau autonom. Kejang dapat terjadi hanya sekali atau berulang (Price, dkk., 2005:1157). Kemunculan seizure secara periodik dan tidak dapat diprediksi menunjukkan gangguan fungsi otak yang disebut epilepsi (Goodman and Gilman, 2010:294).

Epilepsi adalah nama umum untuk sekelompok gangguan atau penyakit susunan saraf pusat yang timbul spontan dan berulang dengan episode singkat (disebut bangkitan berulang atau kejang rekuren); dengan gejala utama kesadaran menurun sampai hilang. Bangkitan ini biasanya disertai kejang (konvulsi), gangguan sensorik, otomik, psikik dan selalu disertai gangguan letupan EEG (Elektroensefalogram) (abnormal dan ekksesif). Untuk penyakit epilepsi, gambaran EEG bersifat diagnostik (Gunawan, 2007:179).

Obat antiepilepsi bekerja untuk menghambat proses inisiasi dan penyebaran kejang. Namun, umumnya obat antiepilepsi lebih cenderung bersifat membatasi proses penyebaran kejang daripada mencegah proses inisiasi. Dengan demikian secara umum ada dua mekanisme kerja, yakni: peningkatan inhibisi (GABA-ergik) dan penurunan eksitasi yang kemudian memodifikasi konduksi ion: Na<sup>+</sup>, Ca<sup>2+</sup>, K<sup>+</sup>, dan Cl<sup>-</sup> atau aktivitas neurotransmitor. Diazepam meningkatkan inhibisi GABA yang langsung pada kompleks GABA dan Cl. Diazepam terutama digunakan untuk terapi konvulsi rekuren, misalnya status epileptikus. Obat ini juga bermanfaat untuk terapi bangkitan parsial sederhana, bangkitan klonik. Diazepam juga efektif pada kejang absence (Gunawan, 2007:188).

Striknin bekerja dengan cara mengadakan antagonis kompetitif terhadap transmitor penghambatan yaitu glisin di daerah penghambatan pascasinaps. Glisin juga

bertindak sebagai transmitter penghambat pascasinaps yang terletak pada pusat lebih tinggi di SSP. Striknin menyebabkan perangsangan pada semua bagian sistem saraf pusat. Obat ini merupakan konvulsan kuat dengan sifat kejang yang khas (Gunawan, 2007:247).

### C. Hasil Penelitian dan Pembahasan

Kelompok pembanding II (diazepam 2 mg/kg BB) diberikan secara intraperitoneal (i.p) sedangkan kelompok kontrol (CMC Na 0,5%), kelompok uji (Ekstrak etanol herba inggu dosis 250;500;1000 mg/kg BB) dan kelompok pembanding I (diazepam 2mg/kg BB) diberikan secara per oral (p.o). 30 menit setelah pemberian pembanding II (i.p) dan 60 menit setelah pemberian sediaan kontrol (p.o), uji (p.o), pembanding I (p.o), hewan diberi zat penginduksi yaitu striknin 2 mg/kg BB. Kemudian segera setelah pemberian zat penginduksi, dicatat onset dan lamanya konvulsi yang terjadi, juga jumlah mencit yang mengalami kematian selama 60 menit (Vogel, 2002:423; Rohadi, 2015:215-216; Gonzales, 2006:130).

Pengamatan parameter onset kejang, durasi kejang, dan jumlah kematian dilakukan secara visual dan dapat dilihat pada tabel berikut:

**Tabel 1.** Rata-rata dan SD dari Onset, Durasi, dan Jumlah Kematian pada Beberapa

| Kelompok        |                                 |                                  |                 |
|-----------------|---------------------------------|----------------------------------|-----------------|
| Kelompok        | Onset (detik)<br>Rata-rata ± SD | Durasi (detik)<br>Rata-rata ± SD | Jumlah kematian |
| Kontrol negatif | 308,25 ± 36,57                  | 39,25 ± 9,57                     | 4               |
| EEl 250 mg/kg   | 733,25 ± 40,15                  | 30,25 ± 5,12                     | 1               |
| EEl 500 mg/kg   | 887 ± 53,27                     | 28 ± 4,40                        | 1               |
| EEl 1000 mg/kg  | 1094,50 ± 80,48                 | 14 ± 3,92                        | 0               |
| Diazepam (p.o)  | 1721,25 ± 41,76                 | 1,5 ± 0,58                       | 0               |
| Diazepam (i.p)  | 1787,75 ± 45,24                 | 1,5 ± 0,58                       | 0               |

**Keterangan:** EEl (Ekstrak Etanol Herba Ingu)

Dari hasil terlihat bahwa kontrol negatif yang hanya diberikan CMC Na 0,5% memiliki rata-rata onset yang paling cepat. Begitupun dengan durasi konvulsi memiliki rata-rata durasi paling panjang. Selain itu dari jumlah kematian yang terjadi, semua hewan uji pada kelompok kontrol mengalami kematian. Hal ini disebabkan karena CMC Na tidak memiliki efek antikonvulsan.

Striknin mudah diserap dari saluran cerna dan tempat suntikan, lalu akan segera meninggalkan sirkulasi masuk ke sistem saraf pusat yaitu ke medula spinalis dan mulai bekerja dengan mengantagonis kerja neurotransmitter glisin sehingga terjadi hipereksitasi neuron yang menyebabkan bertambahnya tonus otot rangka sehingga terjadi konvulsi atau kejang. Terjadinya konvulsi tersebut menyebabkan terjadinya gangguan sistem kardiovaskuler. Jantung mengalami gangguan dalam melangsungkan fungsinya untuk memompa darah ke seluruh tubuh, dan menyebabkan kematian pada mencit (Gunawan, 2007:247).

Berdasarkan hasil uji statistik LSD terhadap onset pada tiga kelompok uji diantaranya kelompok uji I (250 mg/kg BB), II (500 mg/kg BB), dan III (1000 mg/kg BB) menunjukkan adanya perbedaan yang bermakna karena nilai signifikansi kurang dari 0,05 ( $p < 0,05$ ) dibandingkan terhadap kontrol negatif. Hal ini berarti bahwa ekstrak etanol herba inggu menunjukkan aktivitas antikonvulsan. Menurut Adeyemi (2007) dan Ojewole (2008), kemampuan ekstrak tanaman untuk mencegah kejang atau

memperpanjang onset kejang mengindikasikan aktivitas antikonvulsan.

Pengamatan terhadap durasi kejang, ekstrak etanol herba inggu dosis 1000 mg/kg BB secara signifikan ( $p < 0,05$ ) dapat memperpendek durasi kejang dibanding kontrol negatif, sedangkan dosis 250 dan 500 mg/kg BB belum dapat mengurangi durasi kejang secara signifikan ( $p > 0,05$ ) dibanding kontrol negatif. Hal ini menunjukkan bahwa hanya kelompok uji III (1000 mg/kg BB) yang memiliki aktivitas antikonvulsan dalam memperpendek durasi kejang. Menurut Katsure (2010), adanya aktivitas antikonvulsan dapat ditunjukkan dengan terjadinya penurunan durasi kejang pada hewan percobaan.

Secara statistik Mann Whitney, jumlah kematian mencit pada kelompok uji 1000 mg/kg BB berbeda bermakna dengan nilai signifikansi kurang dari 0,05 ( $p < 0,05$ ) dibandingkan dengan kelompok kontrol negatif. Sedangkan pada kelompok uji 250 dan 500 mg/kg BB tidak ada perbedaan bermakna dengan nilai signifikansi lebih dari 0,05 ( $p > 0,05$ ) dibandingkan kontrol negatif. Dengan demikian, berdasarkan parameter jumlah kematian mencit, ekstrak etanol herba inggu dosis 1000 mg/kg BB merupakan ekstrak dengan aktivitas antikonvulsan yang paling besar.

Adanya aktivitas ini disebabkan karena didalam ekstrak etanol herba inggu memiliki senyawa yang berefek antikonvulsan. Golongan senyawa yang diduga adalah flavonoid yang memiliki mekanisme kerja berinteraksi dengan reseptor kompleks benzodiazepin GABA-A pada kanal ion  $Cl^-$  yang menurunkan eksitasi neuron sehingga menurunkan terjadinya konvulsi yang disebabkan strikhnin. Strikhnin merupakan antagonis neurotransmitter glisin, dimana reseptor glisin dan reseptor GABA-A permeabel terhadap  $Cl^-$  sehingga hal ini sesuai dengan target kerja dari flavonoid (Ganeshpurkar, 2016; Zhu, 2014:7-9)

Onset diazepam yang diberikan secara peroral maupun intraperitoneal keduanya memiliki aktivitas dalam memperpanjang waktu onset dengan nilai signifikansi 0,05 ( $p < 0,05$ ) dibanding kelompok kontrol negatif. Dan berdasarkan data, kelompok pembanding memiliki durasi yang paling cepat diantara kelompok lain dengan nilai signifikansi 0,05 ( $p < 0,05$ ) dibandingkan terhadap kelompok kontrol negatif. Selain itu tidak ada kematian hewan uji pada kedua kelompok pembanding dengan nilai signifikansi kurang dari 0,05 ( $p < 0,05$ ) dibanding kelompok kontrol negatif.

Hal ini membuktikan bahwa diazepam sebagai antikonvulsan. Diazepam bekerja melalui penghambatan sistem GABAergik yang menurunkan eksitasi neuron sehingga menurunkan terjadinya konvulsi (Gunawan, 2007:188).

Hasil uji statistik terhadap onset, durasi dan jumlah kematian terhadap pemberian pembanding dengan dua rute yang berbeda tidak terdapat perbedaan yang bermakna dengan signifikansi lebih dari 0,05 ( $p > 0,05$ ). Dari hasil tersebut dapat terlihat bahwa rute pemberian dari diazepam tidak mempengaruhi keefektifan diazepam sebagai antikonvulsan.

Berdasarkan hasil uji statistik terhadap onset dan durasi pada tiga kelompok uji menunjukkan adanya perbedaan yang bermakna karena nilai signifikansi ( $p < 0,05$ ) dibandingkan terhadap dua pembanding yaitu diazepam peroral maupun diazepam intraperitoneal. Hal ini berarti bahwa aktivitas antikonvulsan dari ekstrak etanol herba inggu masih kurang jika dibandingkan dengan diazepam. Sedangkan terhadap jumlah kematian pada tiga kelompok menunjukkan tidak adanya perbedaan yang bermakna karena nilai signifikansi ( $p > 0,05$ ) dibandingkan terhadap dua pembanding. Hal ini berarti bahwa aktivitas antikonvulsan dari sediaan uji hampir setara dengan diazepam jika dari parameter jumlah kematian.

Tetapi jika dilihat dari semua parameter yang digunakan untuk melihat aktivitas antikonvulsan, sebagian besar yaitu parameter onset, durasi kejang, serta jumlah

kematian yang paling mendekati pembandingan, mendukung pada sebuah kesimpulan bahwa ekstrak etanol herba inggu dosis 1000 mg/kg BB merupakan ekstrak dengan aktivitas antikonvulsan terbesar.

#### D. Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian yang telah dilakukan, ekstrak etanol herba inggu memiliki aktivitas antikonvulsan. Ekstrak etanol herba inggu pada dosis 1000 mg/kg BB memberikan aktivitas antikonvulsan yang paling besar diantara tiga dosis.

#### E. Saran

Untuk penelitian selanjutnya disarankan untuk melakukan pengujian aktivitas antikonvulsan dengan menggunakan penginduksi yang lain.

#### Daftar Pustaka

- Adeyemi, O.O., Yemitan, O.K., Adebiyi, O.O. (2007). Sedative and anti-convulsant activities of the aqueous root extract of *Sansevieria liberica* gerome and Labroy (Agavaceae), *Journal of Ethnopharmacology*, Vol.113.
- Baharvand, A.B., Bahmani, M., Zargaran, A., Eftekhari, Z., Saki, K., Baharvand, A.S. et.al. (2015). *Ruta graveolens*: A plant with a range of high therapeutic effect called cardiac plant, *Der Pharmacia Lettre*, Vol.7, Issue 11.
- Brunton, L., Parker, K., Blumenthal, D., Buxton. (2010). *Goodman dan Gilman Manual Farmakologi dan Terapi*, Buku Kedokteran EGC, Jakarta.
- Cramer, J.A., Mintzer, S., Wheless, J., Mattson, R.H. (2010). Adverse effects of antiepileptic drugs: a brief overview of important issues, *Journal Expert Rev Neurother*, Vol.10.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. (1989). *Materia Medika Indonesia*, Jilid V, Direktorat Jendral Pengawasan Obat dan Makanan, Jakarta.
- Ganeshpurkar, A., Saluja, A.K. (2016). The Pharmacological Potential of Rutin, *Saudi Pharmaceutical Journal*.
- Gonzales, G.M.E., Carrera, D., Ventura, M.R., Cedillo, P.E., Navarrete, A. (2006). Neuropharmacological profile of an ethanol extract of *Ruta chalepensis* L. in mice, *Journal Ethnopharmacol*, Vol.106, Issue 1.
- Gunawan, S.G. (2007). *Farmakologi dan Terapi*, Edisi 5, Departemen Farmakologi dan Terapeutik Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta.
- Katsure, V.S., Chopde, C.T., Deshmukh, V.K. (2000). Anticonvulsive activity of *Albizia lebbek*, *Hibiscus rosasinensis* and *Butea monosperma* in experimental animals, *Journal of Ethnopharmacology*, Vol.71.
- Ojewole, J.A.O. (2008). Anticonvulsant effect of *Rhus chirindensis* (Baker F.) (Anacardiaceae) Stem bark aqueous extract in mice, *Journal of Ethnopharmacology*, Vol.117.
- Price, S.A. dan Wilson, L.M. (2005). *Patofisiologi*, Volume 2, Edisi 6, Buku Kedokteran EGC, Jakarta.
- Rohadi, D., Bachri, M.S., Nurani, L.H. (2015). Aktivitas antikonvulsan fraksi etil asetat dan fraksi tidak larut etil asetat daun sirsak (*Annona muricata* L.) pada mencit, *Farmasains*, Vol. 2, Issue 5.
- Rout, S.K., Kar, D.M. (2010). A review on antiepileptic agents, current research and future prospectus on conventional and traditional drugs, *International Journal of*

*Pharmaceutical Sciences Review and Research*, Vol. 3, Issue 2.

Vogel, H.G. (2002). *Drug Discovery and Evaluation Pharmacogycal Assays*, Springer-Verley Berlin, Deidelberg, New York.

Yemadje, L.P., Hounaito, D., Quet, F., Druet-Cabanac, M., Preux, P.M. (2011). Understanding the differences in prevalence of epilepsy in tropical regions, *Journal Epilepsia*, Vol. 52.

Zhu, H., Wan, J., Wang, Y., Li, B., Xiang, C., He, J., Li, P. (2014). Medicinal compounds with antiepileptic/anticonvulsant activities, *Epilepsia*, Vol.55, Issue 1.

