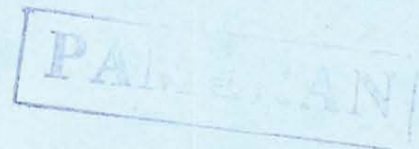




LAPORAN PENELITIAN
DOSEN MUDA TAHUN ANGGARAN 2003

-1 MAR 2005



**IDENTIFIKASI EFEK DEPRESAN S.S.P, EFEK ANTISEIZURE,
MEKANISME ANTISEIZURE, SERTA EFEK NEUROTOKSISITAS
DARI EKSTRAK FRAXINUS GRIFFITHII CLARKE
(POHON ORANG ARING)**

Oleh:

dr. Sri Purwaningsih
Dr. Achmad Basori, M.S.

LEMBAGA PENELITIAN UNIVERSITAS AIRLANGGA

Dibiayai Proyek Peningkatan Penelitian Pendidikan Tinggi
DIP Nomor : 006/XXIII/1/--/2003 Tanggal 1 Januari 2003
Kontrak Nomor : 032/P4T/DPPM/PDM/III/2003
Ditbinlitabmas, Ditjen Dikti, Depdiknas
Nomor Urut 25

FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS AIRLANGGA

Nopember, 2003



LAPORAN PENELITIAN
DOSEN MUDA TAHUN ANGGARAN 2003

KK
KKA
616.853 061
Pur
i

**IDENTIFIKASI EFEK DEPRESAN S.S.P, EFEK ANTISEIZURE,
MEKANISME ANTISEIZURE, SERTA EFEK NEUROTOKSISITAS
DARI EKSTRAK FRAXINUS GRIFFITHII CLARKE
(POHON ORANG ARING)**

Oleh:

dr. Sri Purwaningsih
Dr. Achmad Basori, M.S.



003604141



003604141

LEMBAGA PENELITIAN UNIVERSITAS AIRLANGGA

Dibiayai Proyek Peningkatan Penelitian Pendidikan Tinggi
DIP Nomor : 006/XXIII/1/--/2003 Tanggal 1 Januari 2003
Kontrak Nomor : 032/P4T/DPPM/PDM/III/2003
Ditbinlitabmas, Ditjen Dikti, Depdiknas
Nomor Urut 25

FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS AIRLANGGA

Nopember, 2003

LEMBAR IDENTITAS DAN PENGESAHAN LAPORAN AKHIR
HASIL PENELITIAN DOSEN MUDA

1. a. Judul Penelitian : Identifikasi efek depresan SSP, efek antiseizure, mekanisme antiseizure, serta efek neurotoksisitas dari ekstrak *Fraxinus Griffithii* Clarke (Pohon Orang Aring)
- b. Kategori Penelitian : Kesehatan
2. Ketua Peneliti :
a. Nama Lengkap & Gelar : dr. Sri Purwaningsih
b. Jenis Kelamin : Perempuan
c. Golongan Pangkat & NIP : III a/ 132 205 665
d. Jabatan Fungsional : Dosen
e. Jabatan Struktural :
f. Fakultas / Jurusan / Puslit. : Fakultas Kedokteran UNAIR
g. Pusat Penelitian : Lembaga Penelitian UNAIR
3. Jumlah Tim Peneliti :
a. Nama Anggota Peneliti : 2 orang
b. : Dr. Achmad Basori, MS
4. Lokasi Penelitian :
Laboratorium Farmakologi
Fakultas Kedokteran UNAIR
5. Kerjasama dengan Instansi Lain :
a. Nama Instansi : Laboratorium Fitokimia
b. Alamat : Fakultas Farmasi UNAIR
Jl. Darmahusada Dalam Surabaya
6. Masa Penelitian : 10 bulan
7. Biaya yang diperlukan : Rp. 5000.000,-
(Lima Juta rupiah)

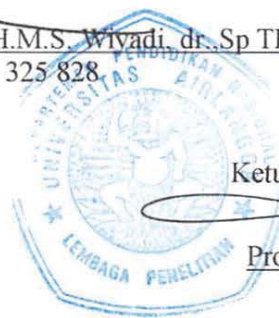


Mengetahui
Dekan Fakultas Kedokteran UNAIR

Prof. Dr. H. M. S. Wiyadi, dr., Sp. THT
NIP. 130 325 828

Surabaya, 7 November 2003
Ketua Peneliti,

Sri Purwaningsih, dr.
NIP. 132 205 665



Mengetahui
Ketua Lembaga Penelitian,

Prof. Dr. H. Sarmanu, MS
NIP. 130 701 125

RINGKASAN**IDENTIFIKASI EFEK DEPRESAN SSP, EFEK ANTISEIZURE,
MEKANISME ANTISEIZURE, SERTA EFEK NEUROTOKSISITAS DARI
EKSTRAK FRAXINUS GRIFFITHII CLARKE (POHON ORANG ARING)**

Sri Purwaningsih, Achmad Basori

Tujuan dari penelitian ini adalah mengidentifikasi efek depresan SSP, efek antiseizure, mekanisme antiseizure, dan efek neurotoksisitas dari ekstrak *Fraxinus Griffithii* Clarke (FGC). Skrining farmakodinamik menunjukkan bahwa ekstrak FGC 1500 mg/kgBB, 2000 mg/kgBB, dan 2500 mg/kg BB yang diberikan secara p.o menyebabkan efek sedasi ringan, menurunkan aktifitas lokomotor, tidak menyebabkan gangguan koordinasi motorik, tidak menyebabkan paralisa otot bergaris, dan tidak mempunyai efek hipnogenik. Hal ini membuktikan bahwa ekstrak FGC mempunyai aktifitas terhadap SSP sebagai depresan SSP. Penelitian lebih lanjut diperlukan untuk meneliti profil depresan SSP dari ekstrak FGC.

Ekstrak FGC pada dosis 1500 mg/kgBB, 2000 mg/kgBB, dan 2500 mg/kgBB yang diberikan secara p.o mengadakan potensiasi terhadap waktu tidur Barbiturat pada binatang percobaan dan efek ini sesuai dengan peningkatan dosis. Penemuan ini menunjukkan adanya suatu kemungkinan kuat bahwa ekstrak FGC mempunyai aktifitas terhadap SSP sebagai depresan SSP.

Studi lebih lanjut dengan menggunakan activity cage membuktikan bahwa ekstrak FGC 1500 mg/kgBB, 2000 mg/kgBB, dan 2500 mg/kgBB yang diberikan secara p.o mempunyai efek menurunkan aktifitas lokomotor spontan pada binatang percobaan. Analisa regresi linier menunjukkan adanya korelasi linier antara dosis dengan efek. Hal ini memperkuat pembuktian bahwa ekstrak FGC mempunyai aktifitas farmakodinamik sebagai depresan SSP. Pengamatan perilaku binatang percobaan selama pemantauan aktifitas lokomotor menunjukkan bahwa ekstrak FGC menekan respon binatang percobaan terhadap stimulus eksternal dan aktifitas motorik, menurunkan kewaspadaan, dan menyebabkan sedasi ringan. Selanjutnya melalui uji tonisitas otot bergaris membuktikan bahwa ekstrak FGC pada dosis 1500 mg/kgBB, 2000 mg/kgBB, dan 2500 mg/kg yang diberikan secara p.o tidak menyebabkan paralisa otot bergaris. Hal ini membuktikan bahwa titik tangkap kerja dari utama dari ekstrak FGC sebagai depresan SSP adalah di otak.

Penapisan efek antiseizure membuktikan bahwa Ligustrosid mempunyai efek menaikkan nilai ambang seizure (seizure threshold) pada binatang epilepsi yang dirangsang oleh Metrazol CD 90 secara i.p (ED 50 anti Metrazol : 1077.85 mg/kgBB p.o) dan tidak mempunyai efek mencegah terjadinya ekstensi kaki belakang (tonic hind leg extension) pada binatang epilepsi yang dirangsang oleh MES. Kemampuan ekstrak FGC menaikkan nilai ambang kejang akibat rangsangan Metrazol membuktikan bahwa ekstrak FGC mempunyai efek antiseizure melalui peningkatan efek inhibisi GABA-ergic (GABA-facilitated inhibition) di SSP.

Uji neurotoksisitas lebih lanjut membuktikan bahwa ekstrak FGC sampai dosis 7000 mg/kgBB p.o tidak menyebabkan binatang percobaan jatuh pada uji dengan menggunakan rotarod.

Kata kunci : Ekstrak FGC, Aktifitas depresan SSP, Efek antiseizure

Identification of CNS Depressant effects, Antiseizure effects, Mechanism of Antiseizure effects,
and Neurotoxicity of *Fraxinus Griffithii* Clarke Extract

Sri Purwaningsih, Achmad Basori

The aim of this research was to identify of CNS depressant effects, antiseizure effects, mechanism of antiseizure effects, and neurotoxicity of *Fraxinus Griffithii* Clarke extract (FGC). Pharmacodynamic screening showed that FGC extract 1500 mg/kg BW, 2000 mg/kg BW, and 2500 mg/kg BW given orally to animals caused little sedation, reduced locomotor activity, did not cause motor coordination disturbances and muscle paralysis, and did not has hypnogenic effect. These results proved that FGC extract has CNS activity as CNS depressant. Further research is needed to explore pharmacological profile of its CNS depressant effect.

FGC extract at doses of 1500 mg/kg, 2000 mg/kg and 2500 mg/kg p.o potentiated Barbiturate-induced Sleeping Time (BST) of treated mice in dose-dependent manner. These findings indicated strong probability that FGC extract has CNS activity as depressant.

More detailed studies with activity cages showed that FGC extract at doses of 1000 mg/kg, 2000 mg/kg and 2500 mg/kg p.o depressed spontaneous locomotor activity on mice. Linear regression analysis showed linear correlation between dose and response. These results confirmed that FGC extract has pharmacodynamic activity as CNS depressant. Observation in animal behaviour during locomotor activity monitoring suggested that FGC extract depressed animal response to external stimuli and motor activity, reduced alertness and rearing activity, and caused little sedation. Furthermore, inclined screen test showed that FGC extract at doses of 1500 mg/kg, 2000 mg/kg and 2500 mg/kg p.o did not have neuromuscular blocking properties in mice. This indicated that the primary site of action of FGC extract as CNS depressant is located in the brain.

Antiseizure test showed that FGC extract increased seizure threshold on epileptic animals injected by CD 90 Metrazol i.p. (ED 50 Anti Met : 1077.85 mg/kg BW) and did not prevent of tonic hind leg extension on epileptic animals stimulated by MES. The capability of FGC extract to increase the seizure threshold against Anti Metrazol test meant that Ligustrosid has antiseizure effects by increasing GABA- facilitated inhibition in CNS.

Further neurotoxicity test proved that up to dosage of 7000 mg/kg BW p.o, FGC extract did not cause the animal failed on rotarod activity test.

Keywords: FGC extract, CNS activity, CNS depressant, Antiseizure effects



KATA PENGANTAR

Epilepsi adalah masih merupakan masalah kesehatan utama di negara yang sedang berkembang seperti Indonesia. Hal ini disebabkan oleh beberapa faktor misalnya, insiden dan prevalensinya cukup tinggi, meningkatnya angka trauma kelahiran, penyakit infeksi anak, kejang demam, dan trauma kepala akibat kecelakaan lalu lintas. Indonesia yang jumlah penduduknya kurang lebih 200 juta, diperkirakan 900.000 sampai 1800.000 orang mengidap epilepsi dengan insiden epilepsi kurang lebih 90.000 kasus baru setiap tahunnya. Pengobatan penderita epilepsi pada dasarnya adalah merupakan pengobatan seumur hidup (Long life treatment). Di Indonesia, pemakaian OAE terbatas pada Phenytoin, Benzodiazepine, Phenobarbital, Carbamazepine, dan Valproic acid untuk semua jenis epilepsi. Penggunaan obat antiepilepsi (OAE) yang ada sekarang hanya mengendalikan seizure kurang lebih 50 – 60 % pada penderita untuk semua jenis epilepsi. Sedangkan sisanya disebabkan oleh beberapa hal misalnya, resistensi obat (pharmaco resistance), terjadinya interaksi obat-obat, adanya efek samping/toksik obat, atau adanya multiple epilepsies. Dengan demikian, sangat diperlukan pengembangan dan pencarian OAE baru yang bersifat selektif, efektif, aman, dan tidak toksik.

Indonesia yang secara alamiah dikaruniai kekayaan alam berupa hutan tropika dengan berbagai keanekaragaman hayati tanaman adalah merupakan salah satu megasenter utama keanekaragaman hayati dunia, dengan sekitar 30 – 40.000 jenis tanaman dan kurang lebih 9000 spesies yang mempunyai khasiat sebagai tanaman obat tradisional, tanaman obat modern dan tanaman obat potensial. Hal ini menunjukkan bahwa tanaman obat yang ada di Indonesia adalah sangat potensial untuk diteliti dan dikembangkan menjadi kandidat obat baru. Seiring dengan hal ini, maka kami mencoba mencari dan mengembangkan tanaman obat yang mengandung bahan aktif terhadap SSP (CNS active substance), menjadi kandidat OAE yang lebih selektif, aman, dan tidak toksik.

Penelitian ini dapat terlaksana berkat bantuan banyak pihak, yang tidak dapat kami sebutkan semuanya. Dalam kesempatan ini perkenallah kami mengucapkan rasa terima kasih kepada :

1. Pemerintah Republik Indonesia melalui Direktur Pembinaan Penelitian dan pengabdian pada Masyarakat, Direktorat Jenderal Pendidikan Tinggi, Departemen Pendidikan dan Kebudayaan R.I atas bantuan dana yang diberikan dari Proyek Peningkatan Penelitian Pendidikan Tinggi Surat Perjanjian pelaksanaan Penelitian Nomor : 032/P4T/DPPM/PDM/III/2003 Ditjen Dikti, Depdiknas
2. Ketua Lembaga penelitian Universitas Airlangga yang telah memberikan kesempatan dan persetujuan pelaksanaan penelitian ini.

Dengan rendah hati kami menunggu saran dan kritik saudara demi perbaikan makalah ini, semoga penelitian ini dapat bermanfaat bagi ilmu pengetahuan dan kemanusiaan.

Sri Purwaningsih
Achmad Basori

DAFTAR ISI

LEMBAR IDENTITAS DAN PENGESAHAN	I
RINGKASAN	II
SUMMARY	III
KATA PENGANTAR.....	IV
DAFTAR ISI..... ^c	V
DAFTAR TABEL.....	VI
DAFTAR GAMBAR.....	VIII
I. PENDAHULUAN.....	1
II. TINJAUAN PUSTAKA.....	3
III. TUJUAN DAN MANFAAT PENELITIAN.....	15
IV. METODE PENELITIAN.....	15
V. HASIL DAN PEMBAHASAN.....	20
VI. KESIMPULAN DAN SARAN.....	35
VII. DAFTAR PUSTAKA.....	36
VIII. LAMPIRAN.....	39



DAFTAR TABEL

Tabel 1. Era perkembangan OAE.....	5
Tabel 2. Berbagai kandidat OAE baru.....	4
Tabel 3. Metoda ekeperimental studi OAE pada binatang percobaan.....	6
Tabel 4.. Model skrining obat antikonvulsan.....	8
Tabel 5. Penggolongan OAE berdasarkan struktur kimia.....	10
Tabel 6. Klasifikasi OAE berdasarkan efektifitasnyaterhadap jenis epilepsi.....	10
Tabel 7. Hubungan efek antiseizure eksperimental dari beberapa OAE dengan efek antiepilepsi pada pemakaian klinik.....	11
Tabel 8. Hubungan mekanisme seluler dari beberapa OAE dengan efek antiepilepsi pada pemakaian klinik.....	11
Tabel 9. Hubungan efek antiseizure eksperimental dari kandidat OAE baru dengan efek antiepilepsi.....	12
Tabel 10. Hubungan mekanisme seluler dari kandidat OAE baru Dengan efek antiepilepsi.....	12
Tabel 11. Hasil efektifitas pada uji klinik dari kandidat OAE baru terhadap berbagai jenis epilepsi (pada orang dewasa dan anak anak).....	14
Tabel 12. Skrining aktifitas terhadap SSP pada binatang percobaan setelah diberi ekstrak FGC 1500 mg/kgBB, 2000 mg/kgBB, dan 2500 mg/kgBB secara p.o.....	20.
Tabel 13. Waktu tidur Barbiturat (detik) dengan penginduksi Thiopental 40 mg/kgBB i.p pada Pada binatang percobaan setelah pemberian ekstrak FGC 2000 mg/kgBB p.o.....	21
Tabel 14. Waktu tidur Barbiturat pada binatang percobaan setelah diberi air suling, larutan CMC 1%, serta ekstrak FGC 1500 mg/kgBB, 2000 mg/kgBB, dan 2500 mg/kgBB p.o.....	22
Tabel 15. Hasil perhitungan prosentase perpanjangan waktu tidur Barbiturat pada binatang Percobaan kontrol dan perlakuan.....	22
Tabel 16. Efeek air suling, larutan CMC Na 1%, serta ekstrak FGC 1500 mg/kgBB, 2000 mg/kgBB dan 2500 mg/kgBB p.o terhadap tonus otot bergaris dari mencit.....	24
Tabel 17. Jumlah aktifitas lokomotor spontan dari mencit setelah diberi air suling secara p.o yang diukur dengan activity cage.....	26
Tabel 18. Jumlah aktifitas lokomotor spontan dari mencit setelah diberi larutan CMC Na 1% p.o yang diukur dengan activity cage.....	26
Tabel 19. Jumlah aktifitas lokomotor spontan dari mencit setelah diberi ekstrak FGC 1500 mg/kg BB p.o yang diukur dengan activity cage	27

Tabel 20. Jumlah aktifitas lokomotor spontan dari mencit setelah diberi ekstrak FGC 2000 mg/kg p.o yang diukur dengan activity cage	27
Tabel 21. Jumlah aktifitas lokomotor spontan dari mencit setelah diberi ekstrak FGC 2500 mg/kg p.o yang diukur dengan activity cage	28
Tabel 22. Jumlah aktifitas lokomotor spontan dari mencit setelah diberi air suling, larutan CMC Na 1%, ekstrak FGC 1500 mg/kgBB, 2000 mg/kgBB, dan 2500 mg/kgBB p.o yang diukur dengan activity cage.....	28
Tabel 23. Prosentasi penurunan jumlah aktifitas lokomotor spontan pada bitanag percobaan kontrol dan perlakuan pada waktu ke 60 menit.....	29
Tabel 24. Efek antiseizure dari ekstrak FGC (300 mg/kgBB p.o) pada mencit setelah diinyeksi Dengan dosis CD90 Metrazol secara i.p pada berbagai waktu yang berbeda.....	32
Tabel 25. Efek anti seizure dari ekstrak FGC pada mencit setelah diinyeksi dengan dosis CD90 Metrazol secara i.p	32
Tabel 26. Efek antiseizure dari ekstrak FGC pada mencit setelah dirangsang dengan arus listrik Supramaksimal (50 mA, 60 Hz selama 1 detik).....	33
Tabel 27. Efek neurotoksisitas dari berbagai dosis ekstrak FGC pada mencit.....	34

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Kurva prosen perpanjangan waktu tidur Barbiturat terhadap dosis ekstrak TGC Pada binatang percobaan.....	23
Gambar 2. Kurva aktifitas lokomotor spontan rata rata pada binatang percobaan setelah diberi Air suling, larutan CMC Na 1%, serta ekstrak FGC 1500 mg/kgBB, 2000 mg/kgBB dan ekstrak FGC 2500 mg/kg BB secara p.o.....	30
Gambar 3. Kurva berbagai dosis ekstrak FGC terhadap aktifitas lokomotor rata rata pada Binatang percobaan.....	31