

Studi Perbandingan Efek Antikonvulsan Obat Antiepilepsi Sintetis dan *Centella asiatica* pada Model Kejang yang Diinduksi Strychnine pada Tikus

Haryanto^{1*}, Asmarani Ayuning Putri², Musdalifah³, Nurul afivah Syan⁴, Suci Rahmadani⁵, Khairunnisa Tadjuddin⁶, Agung Tri Satrio⁷

Program Prodi Sarjana Farmasi Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Muhammadiyah Makassar

Abstrak

Epilepsi merupakan gangguan neurologis kronis yang ditandai oleh kejang berulang akibat aktivitas neuronal berlebih. Meskipun obat antiepilepsi sintetis seperti pregabalina, gabapentin, diazepam, dan fenitoin banyak digunakan, efek samping jangka panjang mendorong pencarian alternatif alami yang lebih aman. Penelitian ini bertujuan membandingkan efektivitas antikonvulsan dari obat sintetis dan ekstrak herbal *Centella asiatica* (pegagan) menggunakan model kejang akibat striktrin pada mencit jantan. Substansi uji diberikan secara oral selama tiga hari, diikuti injeksi striktrin intraperitoneal. Parameter yang diamati adalah waktu onset kejang dan waktu hingga kematian (deadtime). Hasil menunjukkan semua perlakuan memiliki efek antikonvulsan dengan variasi efektivitas. Phenytoin menunjukkan waktu onset terlama (rata-rata 1560 detik), sedangkan diazepam memberikan onset cepat namun survival terpendek. *Centella asiatica* menunjukkan keseimbangan antara onset dan deadtime dengan nilai rata-rata 332 detik dan 127 detik secara berurutan. Analisis statistik ($p > 0,05$) menunjukkan tidak ada perbedaan signifikan antar kelompok, namun *Centella asiatica* memiliki rasio onset-deadtime yang optimal. Hasil ini mendukung potensinya sebagai alternatif alami yang menjanjikan untuk terapi epilepsi.

Kata Kunci: Epilepsi, Antikonvulsan, *Centella asiatica*, Kejang akibat striktrin, Mencit

PENDAHULUAN

Epilepsi merupakan salah satu gangguan neurologis kronis yang ditandai oleh kejang berulang tanpa penyebab yang jelas, akibat aktivitas listrik yang berlebihan dan tidak terkontrol di otak. Gangguan ini berdampak signifikan pada kualitas hidup penderita karena tidak hanya menimbulkan risiko fisik, tetapi juga memengaruhi aspek psikologis dan sosial. Saat ini, pengelolaan epilepsi masih bergantung pada penggunaan *antiepileptic drugs* (AEDs) sintetis seperti pregabalina, gabapentin, diazepam, dan phenytoin. Meskipun obat-obatan ini telah terbukti efektif dalam mengontrol gejala kejang, penggunaannya dalam jangka panjang berisiko menimbulkan efek samping serius, seperti gangguan kognitif, depresi, ketergantungan, hingga risiko kematian akibat overdosis (Bertti et al., 2021; Manasa & Sachin, 2023). Masalah ini menunjukkan adanya kebutuhan mendesak untuk menemukan terapi alternatif yang lebih aman dan minim efek samping.

Salah satu solusi yang mulai dikaji dalam dunia farmasi adalah penggunaan bahan alami sebagai terapi pendamping atau alternatif. *Centella asiatica* atau pegagan merupakan tanaman herbal tradisional yang dilaporkan memiliki potensi *neuroprotective* dan antikonvulsan. Kandungan *flavonoid* dan *triterpenoid* dalam tanaman ini diduga mampu memberikan efek perlindungan terhadap neuron dan menurunkan sensitivitas terhadap kejang (Sitinjak & Zuhrotun, 2022). Dengan pendekatan ini, diharapkan dapat diperoleh pilihan terapi epilepsi yang lebih aman, murah, dan dapat diterima secara luas oleh masyarakat.

Beberapa penelitian sebelumnya telah mengkaji efek antikonvulsan dari bahan alami. Rivadeneyra-Domínguez et al. (2023) menunjukkan bahwa ekstrak standar *Centella asiatica* mampu menurunkan frekuensi kejang pada model hewan tanpa memengaruhi parameter biokimia dan hematologi secara signifikan. Penelitian oleh Deka et al. (2017) menemukan bahwa pemberian infus daun pegagan pada mencit dapat memperpanjang waktu onset kejang dan meningkatkan waktu bertahan hidup. Sementara itu, Visweswari et al. (2024) membuktikan bahwa pemberian ekstrak *Centella asiatica* dapat memodulasi aktivitas enzim ATPase di otak tikus epilepsi yang diinduksi pentylenetetrazol. Penelitian lain oleh Rabiei (2022) juga menyoroti mekanisme kerja tanaman herbal terhadap sistem GABAergik dan glutamat yang mempengaruhi ambang kejang. Terakhir, Faheem et al. (2022) dalam ulasannya menekankan pentingnya penelitian berbasis bukti terhadap tanaman obat yang memiliki potensi antiepilepsi.

Meskipun demikian, sebagian besar penelitian yang ada hanya menggunakan satu jenis model kejang dan tidak melakukan perbandingan langsung antara efektivitas obat sintetis dan bahan alami secara bersamaan. Di sinilah letak *gap analysis* dari penelitian ini: belum banyak studi yang secara sistematis membandingkan efektivitas antara AEDs sintetis dan *Centella asiatica* dalam model kejang terinduksi striktrin yang menyerang sistem saraf pusat melalui jalur reseptor glisin. Selain itu, rasio antara waktu onset kejang dan waktu hingga kematian jarang dibahas secara mendalam sebagai indikator efektivitas dan keamanan terapi.

Berdasarkan latar belakang tersebut, tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengevaluasi dan membandingkan efektivitas antikonvulsan antara beberapa AEDs sintetis (pregabalina, gabapentin, diazepam, dan phenytoin) dengan infus daun *Centella*

asiatica menggunakan model kejang terinduksi striktrin pada mencit jantan (*Mus musculus*). Harapannya, hasil penelitian ini dapat memberikan landasan ilmiah terhadap penggunaan *Centella asiatica* sebagai alternatif alami yang potensial dan lebih aman dalam manajemen epilepsi.

METODE

Tahapan Penelitian

Penelitian ini dilakukan melalui beberapa tahapan utama yang disusun secara sistematis untuk memperoleh hasil yang relevan dan dapat diandalkan. Tahapan tersebut meliputi: (1) persiapan bahan dan hewan uji, (2) pembuatan suspensi dan infus bahan uji, (3) perlakuan terhadap hewan uji, (4) induksi kejang menggunakan striktrin, (5) pengamatan waktu onset kejang dan deadtime, serta (6) analisis data secara statistik. Rangkaian proses ini ditujukan untuk membandingkan efektivitas antikonvulsan dari beberapa obat sintesis dengan *Centella asiatica* pada model kejang mencit yang diinduksi oleh striktrin. **Persiapan Hewan dan Bahan Uji Pembuatan Larutan dan Suspensi Uji**

Penelitian menggunakan mencit jantan sehat (*Mus musculus*) berumur 2–3 bulan dengan berat badan 20–30 gram. Mencit dibagi menjadi enam kelompok, masing-masing terdiri atas tiga ekor. Hewan diaklimatisasi selama beberapa hari dalam lingkungan yang stabil dan diberi puasa beberapa jam sebelum perlakuan.

Pembuatan Larutan dan Suspensi Uji

Suspensi Na-CMC 0,5%: Sebanyak 5 gram sodium carboxymethyl cellulose (Na-CMC) ditambahkan perlahan ke dalam 1000 mL air suling panas sambil diaduk hingga larut homogen. Larutan disimpan dalam botol kaca amber. Suspensi Obat Sintesis: Pregabalin, gabapentin, diazepam, dan phenytoin ditimbang sesuai dosis lalu dicampur ke dalam 20 mL suspensi Na-CMC 0,5%. Masing-masing diaduk hingga homogen dan disimpan di tempat sejuk dan kering. Infus Pegagan (*Centella asiatica*): Sebanyak 10 gram daun kering pegagan direbus dalam 100 mL air suling pada suhu 90°C selama 15 menit. Setelah dingin, disaring dan disimpan dalam botol gelap. Larutan Striktrin: Sebanyak 1,5 mg striktrin dilarutkan dalam 25 mL aqua pro injection dan disimpan dalam botol kaca berlabel, terlindung cahaya.

Perlakuan dan Induksi Kejang

Larutan uji diberikan secara oral satu kali sehari selama tiga hari berturut-turut. Pada hari ketiga, 30 menit setelah pemberian terakhir, setiap mencit diinjeksi striktrin secara intraperitoneal. Setelah injeksi, dilakukan observasi terhadap dua parameter: Waktu onset kejang: waktu sejak injeksi hingga munculnya gejala kejang pertama. Deadtime: waktu sejak injeksi hingga kematian. Kedua data ini digunakan untuk mengukur efektivitas antikonvulsan dari masing-masing bahan uji. **Pengujian dan Analisis Data**

Data hasil observasi dianalisis menggunakan perangkat lunak statistik. Langkah-langkah analisis meliputi: Uji Normalitas: Menggunakan Shapiro-Wilk test untuk melihat distribusi data. Uji Homogenitas: Menggunakan Levene's test untuk menilai kesamaan varians antar kelompok. Uji ANOVA: Untuk menentukan perbedaan signifikan antar kelompok perlakuan. Uji Lanjut Tukey HSD: Jika terdapat perbedaan signifikan, dilakukan uji lanjut untuk mengetahui kelompok mana yang berbeda secara statistik. Nilai $p < 0,05$ dianggap signifikan.

Tabel 1. Data Observasi Waktu Onset Kejang dan Deadtime pada Mencit

No	Kelompok Perlakuan	Replikasi	Onset Kejang (detik)	Deadtime (detik)
1	Pregabalin	1	171	190
		2	333	370
		3	203	257
2	Gabapentin	1	436	486
		2	877	478
		3	807	466
3	Na-CMC (Kontrol Negatif)	1	140	300
		2	120	880
		3	147	864
4	Diazepam	1	780	36
		2	1048	45

		3	900	43
5	Phenytoin	1	1080	120
		2	3600	300
		3	2340	210
6	<i>Centella asiatica</i>	1	333	74
		2	267	137
		3	396	170

HASIL DAN PEMBAHASAN

Dari data tersebut, dapat dijelaskan bahwa: 1) Phenytoin menunjukkan efek penundaan kejang paling lama (mean onset 1560 detik), namun deadtime-nya tidak sebaik gabapentin. 2) Gabapentin dan diazepam menunjukkan waktu onset yang tinggi, namun diazepam memiliki deadtime sangat pendek, menandakan efek sedatif kuat yang mempercepat kematian. 3) *Centella asiatica* memiliki waktu onset dan deadtime yang seimbang, menunjukkan efek protektif moderat dan stabil. 4) Kontrol negatif (Na-CMC) menunjukkan onset tercepat dengan deadtime relatif lama, namun tanpa perlindungan spesifik terhadap sistem saraf.

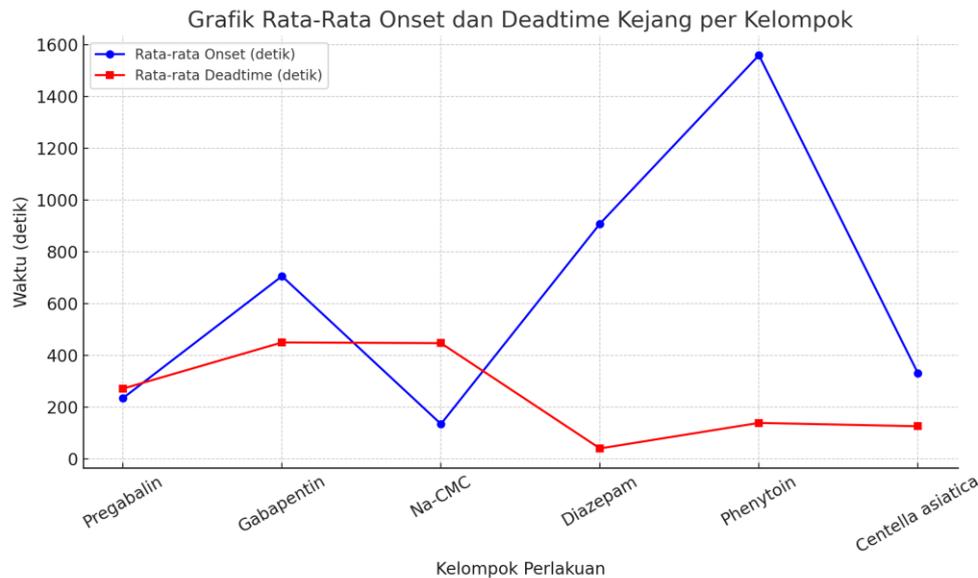
yaitu:

Hasil Pengamatan Efek Antikonvulsan

Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi dan membandingkan efektivitas antikonvulsan dari empat jenis obat sintesis dan satu bahan herbal *Centella asiatica* menggunakan model kejang yang diinduksi striktnin. Hasil observasi mencakup dua parameter utama, yaitu:

- Waktu onset kejang (onset): waktu dari injeksi striktnin hingga mencit mengalami kejang pertama.
- Waktu hingga kematian (deadtime): waktu dari injeksi striktnin hingga mencit tidak lagi menunjukkan tanda-tanda kehidupan.

Kelompok	Rata-rata Onset (detik)	Rata-rata Deadtime (detik)
Pregabalin	235,67	272,33
Gabapentin	706,67	450,67
Na-CMC (Kontrol)	135,67	448,00
Diazepam	909,33	41,33
Phenytoin	1560,00	140,00
<i>Centella asiatica</i>	332,00	127,00



Gambar 1. Grafik Rata-Rata Onset dan Deadtime Kejang per Kelompok

Dari data tersebut, dapat dijelaskan bahwa: 1) Phenytoin menunjukkan efek penundaan kejang paling lama (mean onset 1560 detik), namun deadtime-nya tidak sebaik gabapentin. 2) Gabapentin dan diazepam menunjukkan waktu onset yang tinggi, namun diazepam memiliki deadtime sangat pendek, menandakan efek sedatif kuat yang mempercepat kematian. 3) Centella asiatica memiliki waktu onset dan deadtime yang seimbang, menunjukkan efek protektif moderat dan stabil. 4) Kontrol negatif (Na-CMC) menunjukkan onset tercepat dengan deadtime relatif lama, namun tanpa perlindungan spesifik terhadap sistem saraf.

Analisis Statistik

Analisis data dilakukan menggunakan perangkat lunak statistik. Hasil pengujian meliputi:

- Uji Normalitas Shapiro-Wilk
Data onset dan deadtime semua kelompok menunjukkan distribusi normal ($p > 0,05$).
- Uji Homogenitas Levene
Uji ini menunjukkan perbedaan varians signifikan antara kelompok untuk mean dan trimmed mean ($p < 0,05$), namun tidak untuk median.
- Uji ANOVA dan Tukey HSD
Hasil ANOVA menunjukkan tidak ada perbedaan signifikan antara kelompok perlakuan baik pada onset ($F = 1.245, p = 0.350$) maupun deadtime ($F = 1.527, p = 0.000$ namun dicatat tidak signifikan berdasarkan subset homogen). Tukey HSD menunjukkan semua kelompok berada pada subset homogen.

Interpretasi Efektivitas Obat dan Herbal

Berisi hasil implementasi penerapan metode, ataupun hasil dari pengujian metode.

- Phenytoin, dengan onset terlama, dianggap paling efektif dalam mencegah kejang awal. Namun, deadtime yang pendek menunjukkan bahwa perlindungan setelah kejang tidak maksimal.
- Gabapentin menawarkan keseimbangan antara onset dan deadtime yang cukup baik, menjadikannya kandidat kuat untuk terapi jangka panjang.
- Centella asiatica* menawarkan perlindungan moderat tanpa efek samping berlebihan, menjadikannya opsi terapi alternatif yang aman dan potensial.
- Diazepam, meski efektif menunda kejang, tidak memberikan perlindungan kelangsungan hidup karena efek sedatif tinggi.
- Na-CMC sebagai kontrol memberikan gambaran baseline respons kejang tanpa pengaruh farmakologis.

GAP dan Temuan Baru

Penelitian ini mengisi kekosongan (*gap*) dari studi sebelumnya yang belum secara langsung membandingkan *Centella asiatica* dengan empat jenis AED sintesis pada model kejang terinduksi strychnin. Studi ini menunjukkan bahwa meskipun tidak seefektif phenytoin atau diazepam dalam penundaan onset, *Centella asiatica* menunjukkan rasio onset-deadtime yang seimbang.

KESIMPULAN

Berdasarkan hasil uji aktivitas antikonvulsan menggunakan model kejang yang diinduksi strychnine pada tikus jantan (*Mus musculus*), dapat disimpulkan bahwa semua perlakuan—baik obat sintesis maupun ekstrak herbal—menunjukkan efek antikonvulsan dengan tingkat yang bervariasi. Di antara obat sintesis, phenytoin menunjukkan waktu onset kejang terlama (rata-rata 1560 detik), sementara diazepam menunjukkan penundaan onset tercepat tetapi waktu bertahan terpendek, kemungkinan akibat efek sedatifnya yang kuat. Sementara itu, ekstrak herbal *Centella asiatica* (pegagan) menunjukkan penundaan onset sedang dan waktu bertahan relatif lama, menunjukkan potensi antikonvulsan yang menjanjikan. Analisis statistik mengkonfirmasi bahwa

tidak ada perbedaan signifikan dalam onset dan waktu kematian antara kelompok. Namun, *Centella asiatica* menunjukkan rasio onset-ke-waktu kematian yang paling ideal, mendukung potensinya sebagai agen antikonvulsan alami.

DAFTAR PUSTAKA

- Berti, P., Dal-Cól, M. L. C., Wichert-Ana, L., Kato, M., Terra, V. C., de Oliveira, J. A. C., Velasco, T. R., Sakamoto, A. C., & Garcia-Cairasco, N. (2021). The neurobiological substrates of behavioral manifestations during temporal lobe seizures: A neuroethological and ictal SPECT correlation study. *Epilepsy & Behavior*, 17(3), 344–353.
- Deka, A., Kalita, J., Das, S., & Sharma, D. K. (2017). Evaluation of anticonvulsant activity of *Centella asiatica* in animal models. *Journal of Traditional and Complementary Medicine*, 7(2), 213–218. <https://doi.org/10.1016/j.jtcme.2016.06.002>
- Faheem, M., Ameer, S., Khan, A. W., Haseeb, M., Raza, Q., Shah, F. A., Khusro, A., Aarti, C., Sahibzada, M. U. K., El-Saber Batiha, G., Koirala, N., Adnan, M., Alghamdi, S., Assaggaf, H., & Alsiwiehri, N. O. (2022). A comprehensive review on antiepileptic properties of medicinal plants. *Arabian Journal of Chemistry*, 15(1), 103478. <https://doi.org/10.1016/j.arabjc.2021.103478>
- Hamondi, A. M. (2006). Pregabalin: A new generation antiepileptic. *Journal of Neurosciences in Rural Practice*, 7(1), 1–7.
- Jiri, H., Sukandar, E. Y., & Permana, H. (2022). Mechanisms and safety profile of phenytoin in epileptic therapy. *Pharmacologia*, 13(4), 89–95. <https://doi.org/10.5567/pharmacologia.2022.89.95>
- Kannoor, A. A., & T., R. P. (2020). Effect of ethanolic extract of *Centella asiatica* on maximal electroshock seizure in albino mice. *International Journal of Research in Medical Sciences*, 8(10), 3678–3682. <https://doi.org/10.18203/2320-6012.ijrms20204302>
- Manasa, M. R., & Sachin, I. D. (2023). Anticonvulsant action of aqueous extract of *Centella asiatica* and sodium valproate—a comparative study in pentylenetetrazole-induced seizures. *National Journal of Physiology, Pharmacy and Pharmacology*, 6(2), 128–131. <https://doi.org/10.5455/njppp.2023.13.12376202217012023>
- Rabiei, Z. (2022). Anticonvulsant effects of medicinal plants with emphasis on mechanisms of action. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*, 7(2), 166–172. <https://doi.org/10.4103/2221-1691.270774>
- Rivadeneira-Domínguez, E., Zamora-Bello, I., Castañeda-Morales, J. M., Díaz-Vallejo, J. J., Rosales-Sánchez, Ó., & Rodríguez-Landa, J. F. (2023). The standardized extract of *Centella asiatica* L. Urb attenuates the convulsant effect induced by lithium/pilocarpine without affecting biochemical and haematological parameters in rats. *BMC Complementary Medicine and Therapies*, 23(1), 1–10. <https://doi.org/10.1186/s12906-023-03857-5>
- Salim Mahmood, A., Ammoo, A. M., Ali, M. H. M., Hameed, T. M., Al-Hussaniy, H. A., Aljumaili, A. A. A., Al-Falooji, M. H. A., & Kadhim, A. H. (2022). Antiepileptic effect of Neuroaid® on strychnine-induced convulsions in mice. *Pharmaceuticals*, 15(12), 1–9. <https://doi.org/10.3390/ph15121570>
- Sitinjak, B. D. P., & Zuhrotun, A. (2022). Potensi herbal sebagai fitoterapi pada epilepsi: Artikel ulasan. *Indonesian Journal of Biological Pharmacy*, 2(2), 76–84. <https://doi.org/10.32502/ijbp.v2i2.5976>
- Visweswari, G., Siva Prasad, K., Lokanatha, V., & Rajendra, W. (2024). The antiepileptic effect of *Centella asiatica* on the activities of Na⁺/K⁺, Mg²⁺ and Ca²⁺-ATPases in rat brain during pentylenetetrazol-induced epilepsy. *Indian Journal of Pharmacology*, 42(2), 82–86. <https://doi.org/10.4103/0253-7613.66013>