Jurnal Matematika dan Pengetahuan Alam
Vol. 3, No. 1, Th. 1994 ISSN : 0853 - 0033

AKTIVITAS EKSTRAK ETANOL DAUN *CONNARUS GRANDIS* JACK . TERHADAP SISTIM SARAF PUSAT .

Armenia* dan Wattimena
* Staf Pengajar Jurusan Farmasi FMIPA Unand

ABSTRACT

The central nervous system depressant activity of the ethanolic extract of *Connarus grandis* leaves has been evaluated by using the prolonging sleeping time of barbiturat and anti convulsion methods. In this study the ED50 of pentobarbital in mice was reduced by 10 mg/kg body weigh extract from 29.06 to 23.18 mg/kg. The extract prolonged the sleeping time of mice induced by several level doses of pentobarbital ($p < 0.01$) while the onset of sleeping was not significantly affected ($p > 0.01$). *Connarus grandis* leaves extract was also protected mice from convulsion induced by 2 mg/kg bw strychnine nitrate but not by 100 mg/kg pentetrazol. The CPDstr 50 of 47.50 mg/kg and the DPDstr 50 of 36.70 mg/kg. Thus, the ethanolic extract of *Connarus grandis* leave acted upon the inhibitory nervous system mediated by glycine.

PENDAHULUAN

Sesuai dengan Garis-garis Besar Haluan Negara 1988, usaha penggalian, penelitian, pengujian dan pengembangan obat-obatan dan pengobatan tradisional yang secara medis dapat dipertanggung -jawabkan perlu dilakukan . Hal ini bertujuan agar penggunaan obat tradisional bersifat rasional dan dapat dipertanggung - jawabkan secara ilmiah (Santoso, 1989).

Tumbuhan akar mambu (*Connarus grandis* Jack., Connaraceae) adalah salah satu tumbuhan Indonesia yang dapat digunakan sebagai obat tradisional (Anonymous, 1985). Skirining hipokratik terhadap ekstrak etanol daun tumbuhan ini telah dilakukan oleh Armenia (1992) dan ternyata ia mempunyai aktivitas yang cukup menarik, seperti penekanan sistem saraf pusat, relaksasi otot, simpatolitik dan parasimpatomimetik. Untuk memperjelas kesimpulan mengenai aktivitas-aktivitas yang ditunjukkan dari skrining hipokratik, diperlukan pengujian lanjutan yang sifatnya spesifik .

Obat penekan sistem saraf pusat dapat bekerja spesifik dan non-spesifik. Spesifik berarti ia dapat memodifikasi fungsi sistem saraf pusat secara selektif, sedangkan yang non-spesifik mempunyai kemampuan menekan jaringan peka rangsang pada semua tingkat sistem saraf (Bloom, 1985). Tulisan ini menguraikan tentang hasil uji efek penekanan sistim saraf pusat ekstrak etanol daun akar mambu dengan metoda perpanjangan waktu tidur barbiturat dan uji anti konvulsi.

METODOLOGI.

Bahan dan hewan coba.

Percobaan ini dilakukan terhadap ekstrak etanol daun akar mambu (*Connarus grandis*) yang dibuat secara perkolasi sempurna (Armenia, 1992) pada hewan mencit putih jantan galur Swiss- Webster.

Cara Kerja.

A. Uji perpanjangan waktu tidur.

Uji perpanjangan waktu tidur dilakukan menurut metoda Janssen, *et al.* yang dimodifikasi (Turner, 1965).

1. Penentuan ED50, Waktu Induksi dan Lama Tidur Mencit oleh Pentobar bital.

Enam kelompok mencit dengan berat badan antara 20 s/d 25 gram dan tidak dipuasakan dikelompokan secara acak, tiap kelompok terdiri dari 5 ekor, satu kelompok kontrol dan lima kelompok perlakuan. Hewan-hewan dalam kelompok diinjeksi dengan larutan pentobarbital dengan dosis masing-masing 20, 25, 30, 40 dan 50 mg/kg, sedang kelompok kontrol hanya diberi air suling. Jumlah hewan yang tidur dalam kelompok (ditandai dengan hilangnya reflek membalik) dicatat, demikian juga dengan waktu induksi tidur dan lama tidur. Harga ED50 pentobarbital dihitung secara statistik dengan Analisa Probit (Mc Gilliard, 1985) sedang waktu induksi dan lama tidur masing-masing dianalisa dengan ANOVA satu arah dari sampel teracak sempurna tidak seimbang menggunakan prosedur General Linear Model dari SAS (SAS, 1985).

Tabel 4. Lamanya waktu kematian rata-rata (jam) cacing *Ascaridia galli* Schrank dalam media glukosa salin 5 % yang diberi berbagai konsentrasi sari kloroform buah melur (*Brucea javanica* (L.) Merr.) dan piperazin sitrat sebagai pembanding.

Perlakuan	Kelompok			Rata-rata
	1	2	3	
A1	121,8	122,6	119,0	121,133
A2	120,8	120,8	120,6	120,733
A3	117,2	117,6	119,8	118,200
A4	51,0	49,8	50,2	50,267

Koefisien Keragaman (KK) = 1,355 %

Keterangan :

A1 = Perlakuan dengan 0 % sari kloroform buah melur dalam media glukosa salin 5 %

A2 = Perlakuan dengan 0,100 % sari kloroform buah melur dalam media glukosa salin 5 %

A3 = Perlakuan dengan 0,150 % sari kloroform buah melur dalam media

A4 = Perlakuan dengan 0,032 % piperazin sitrat dalam media glukosa salin 5 %

Tabel 5. Persentase penurunan jumlah telur cacing *Ascariddia galli* Schrank dalam tinja ayam uji pada pemberian berbagai konsentrasi sari sisa buah melur (Bruce javanica *(L.) Merr.) dan* piperazin sitrat sebagai pembanding.

Perlakuan	FTTGT pada Kelompok Ayam Uji Sebelum	Sesudah	Penurunan Rata-rata (%)
A	237	237	
	261	284	- 2,937
	995	995	
B	166	142	
	237	213	+ 11,870
	426	379	
C	332	261	
	142	118	+ 19,443
	474	379	
D	166	95	
	142	47	+ 58,740
	284	95	
E	237	0	
	379	0	+ 100,000
	118	0	
F	237	0	
	474	0	+ 100,000
	166	0	

Keterangan:

TTGT = Jumlah telur per gram tinja ayam uji

A = Perlakuan pemberian larutan sari sisa 5 % per oral sebanyak 5 ml/ekor.

B = Perlakuan pemberian larutan sari sisa 10 % per oral sebanyak 5 ml/ekor.

C = Perlakuan pemberian larutan sari sisa 15 % per oral sebanyak 5 ml/ekor.

D = Perlakuan pemberian larutan sari sisa 50 % per oral sebanyak 5 ml/ekor.

E = Perlakuan pemberian larutan sari sisa 75 % per oral sebanyak 5 ml/ekor.

F = Perlakuan pemberian larutan piperazin sitrat 0,4 % per oral sebanyak 5 ml/ekor.

2. Uji pengaruh ekstrak etanol daun *Connarus grandis* Terhadap Harga ED50 pentobarbital, waktu Induksi dan Lama Tidur Mencit.

Percobaan ini hampir sama dengan percobaan A.1 akan tetapi 30 menit sebelum pemberian pentobarbital dosis 15, 20, 25 dan 30 mg/kg hewan-hewan dalam kelompok diinjeksi dengan suspensi ekstrak daun *Connarus grandis* secara i.p dengan dosis 10 mg/kg.

3. Uji Pengaruh Beberapa Tingkat Dosis Ekstrak Etanol Daun *Connarus grandis* Terhadap Waktu Induksi dan Lama Tidur Mencit yang Diinduksi dengan Beberapa Tingkat Dosis Pentobarbital.

Tiga tiga seri kelompok mencit yang beratnya antara 18 - 25 gram dikelompokkan secara acak, tiap kelompok terdiri dari lima ekor dan tiap seri terdiri dari lima kelompok. Semua hewan diinjeksi dengan suspensi ekstrak dengan dosis masing-masing kelompok tiap seri 5, 10, 15, 30 dan 50 mg/kg. Tiga puluh menit kemudian semua hewan diinjeksi lagi dengan pentobarbital dosis 25 mg/kg untuk seri pertama, 30 mg/kg untuk seri kedua dan 50 mg/kg untuk seri ketiga. Waktu induksi dan lama tidur mencit dicatat. Pengaruh ekstrak terhadap waktu induksi dan lama tidur mencit diuji secara statistik dengan ANOVA dua arah dengan susunan perlakuan 3 X 5 faktorial dari sampel teracak lengkap tidak seimbang.

B. Uji Anti Konvulsi

Uji anti konvulsi dilakukan menurut metoda Everett-Richard (Domer, 1971) yang dimodifikasi.

1. Penentuan Dosis Konvulsi 100 % (DK100) Striknina Nitrat.

Empat kelompok mencit jantan yang beratnya antara 25 s/d 28 gram yang diacak sempurna dan tiap kelompok terdiri dari 5 ekor diinjeksi dengan larutan striknina nitrat secara i.p dengan dosis masing-masing kelomopok 1.0; 1.5; 2.0 dan 4 mg/kg. Jumlah hewan yang mengalami konfulsi dan mati dalam kelompok dicatat. Dosis terkecil yang menyebabkan konfulsi dan kematian 100 % hewan dalam kelompok digunakan selanjutnya dalam uji anti konvulsi.

2. Uji Anti Konvulsi Ekstrak Etanol *Connarus grandis* Yang Diinduksi Dengan Striknina Nitrat

Lima kelompok mencit yang beratnya antara 25 - 28 gram diacak sempurna, tiap kelompok terdiri dari 5 ekor. Empat kelompok pertama diberi ekstrak dengan dosis masing-masing 20, 30, 45, 67 mg/kg sedang satu kelompok lainnya hanya diberi air suling secara i.p. Lima belas menit kemudian semua hewan diinjeksi dengan striknina nitrat 2 mg/kg juga secara i.p. Jumlah hewan yang mengalami konfulsi dan mati dalam kelompok, waktu induksi konvulsi dan waktu mati dicatat. Dosis priteksi konvulsi 50 % (DPK50) dan dosis proteksi mati 50 % (DPM50) dihitung secara statistik dengan Analisa Probit, sedang hubungan dosis dengan waktu induksi konvulsi dan waktu mati dianalisa dengan ANOVA satu arah dari sampel teracak lengkap tidak seimbang.

3. Uji Anti Konvulsi Yang Diinduksi Dengan Pentetrazol

Caranya sama dengan percobaan B.1 dan 2 akan tetapi dosis pentetrazol yang digunakan untuk mencari EDK100 adalah 75 dan 100 mg/kg sedang dosis ekstrak sebagai anti konvulsi sama besarnya.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Dari percobaan didapatkan harga ED50 pentobarbital adalah antara 23.4-38.9 mg/kg dengan harga rata-rata 29.6 mg/kg, slop = 8.85 dan intersep -7.95. Waktu induksi tidur tidak berbeda secara bermakna dengan peningkatan dosis pentobarbital akan tetapi cendrung menurun ($p < 0.1$) dengan persamaan regresi $y = -14,97 - 0,19x$ dan harga $r^2 = 0,88$. Lama tidur mencit makin panjang secara bermakna dengan meningkatnya dosis pentobarbital ($p < 0.01$) dengan persamaan $y = 23.51 + 1.13x$ dan harga $r^2 = 0.99$. Hasil percobaan ini selanjutnya dapat dilihat pada gambar 1 dan 3 terlampir.

Harga ED50 pentobarbital dengan adanya ekstrak 10 mg/kg, turun dari 29,60 menjadi 23,18 mg/kg, kecuraman garis hubungan dosis- respon menjadi lebih tajam yakni dari 8.85 menjadi 15.81. Hasil uji linearitas

menunjukkan kecendrungan menurunnya waktu induksi tidur mencit dengan peningkatan dosis pentobarbital ($p < 0.1$) dengan persamaan garis $y = 22.14 - 0.54x$ dan $r^2 = 0.85$ sedang lama tidur mencit cendrung meningkat dengan meqingkatnya dosis pentobarbital ($p < 0.1$) dengan $y = -33.2 + 1.84x$ dan $r^2 = 0.85$. Hasil selanjutnya dapat dilihat pada Gambar 1 dan 2 terlampir.

Pemberian ekstrak etanol daun *Connarus grandis* dengan berbagai tingkat dosis tidak berpengaruh terhadap waktu induksi tidur mencit ($p > 0.10$) sedang pemberian pentobarbital setelah 30 menit kemudian mempengaruhi waktu induksi tidur ini secara sangat nyata. Makin tinggi dosis pentobarbital makin pendek waktu induksi tidur ($p < 0.0005$). Lama tidur sangat dipengaruhi, baik oleh ekstrak maupun oleh pentobarbital sendiri. Makin tinggi dosis keduanya makin lama pula tidur mencit ($p < 0.0005$) dengan persamaan garis $y = 21.7 + 1.35x$ dan $r^2 = 0.85$ serta $y = 21.7 + 0.21x$ dan $r^2 = 0.92$ berturut-turut untuk pentobarbital dan ekstrak. Hasil percobaan ini selanjutnya dapat dilihat pada Gambar 3 terlampir.

Hasil penetuan efek konvulsi strikninia nitrat dan pentetrazol menunjukkan bahwa harga LD100 striknina nitrat adalah 2.0 mg/kg dan LD100 pentetrazol dengan 100 mg/kg. Ekstrak etanol daun *Connarus grandis* tidak memproteksi hewan dari konvulsi yang diinduksi dengan pentetrazol. Dari percobaan ternyata semua hewan mengalami konvulsi dan hanya satu ekor hewan, yaitu yang diberi dosis ekstrak 45 mg/kg dapat bertahan tidur. Waktu induksi dan mati juga tidak memperlihatkan perbedaan yang bermakna antara kelompok kontrol dengan kelompok yang diberi ekstrak ($p > 0.01$). Hasil selanjutnya dapat dilihat pada Gambar 5.

konvulsi yang diinduksi dengan striknina nitrat dapat diproteksi oleh ekstrak. Hasil penelitian menunjukkan bahwa harga DPKstr50 antara 33.45 - 91.00 dengan rata-rata 47.50 mg/kg dan DPMstr50 antara 26.25 - 51.20 dengan rata-rata 36.70 mg/kg pada batas kepercayaan 95 %. Hasil analisa statistik menunjukkan bahwa ekstrak dapat memperpanjang waktu induksi konvulsi dan mati hewan secara bermakna ($p < 0.05$). Makin tinggi dosis ekstrak maka waktu induksi konvulsi dan waktu mati hewan semakin panjang, dengan persamaan garis berturut-turut untuk induksi konvulsi dan mati adalah $y = 3.51 + 0.14x$ dan $y = 2.41 + 0.25x$ serta harga r^2 berturut-turut 0.86 dan 0.82. Hasil selanjutnya dapat dilihat pada Gambar 4 dan 5.

Ekstrak dan pentobarbital tidak saling berinteraksi dalam menginduksi dan memperpanjang tidur mencit. Ekstrak tidak berpengaruh pada waktu induksi tidur sedang pentobarbital dapat memperpendeknya. Hal ini barangkali disebabkan belum tercapainya konsentrasi optimum ekstrak pada saat tidur mencit telah diinduksi oleh pentobarbital, sesuai dengan teori yang dikemukakan oleh Levine (1983) bahwa waktu induksi kerja obat dipengaruhi oleh konsentrasi efektif dalam tubuh. Ekstrak mempengaruhi lama tidur mencit, dan hal ini sesuai dengan teori Levine. Hal ini berarti adanya obat dengan konsentrasi efektif dalam waktu yang lama dan ini dapat terjadi karena berkurangnya kecepatan eliminasi obat atau perlambatan ekskresinya. Diduga ekstrak dapat memperpanjang tidur mencit melalui salah satu mekanisme diatas, selain ia sendiri juga mempunyai efek penekanan sistem saraf pusat.

Ekstrak dapat mempertinggi sensitivitas hewan terhadap pentobarbital. Ini dapat dilihat dari bertambahnya jumlah hewan yang tidur oleh pengaruh ekstrak pada tingkat dosis pentobarbital yang sama, sehingga menyakibatkan bertambah curamnya garis hubungan dosis-respon dan turunnya harga ED50 pentobarbital. Menurut Laurence dan Bacharach (1965) potensiator sebenarnya dapat memperbanyak jumlah hewan yang tidur dalam kelompok, sedangkan induktor enzim tidak. Ditambahkannya, bahwa sifat ini penting untuk suatu trankulizer dan sering menjadi dasar pengujian pertama suatu senyawa baru.

Uji anti konvulsi yang diinduksi dengan striknina nitrat dan pentetrazol terhadap ekstrak *Connarus grandis* memberikan hasil yang sangat berbeda. Konvulsi yang diinduksi dengan pentetrazol 100 mg/kg tidak diproteksi oleh ekstrak sama sekali, sedangkan konvulsi yang diinduksi dengan striknina nitrat 2 mg/kg dapat diproteksisecara nyata, baik dalam hal timbulnya konvulsi maupun mati. Waktu induksi konvulsi dan waktu mati kelompok hewan perlakuan juga mengalami perpanjangan dibandingkan dengan kelompok kontrol.

Dari segi mekanisme, striknina nitrat bekerja mengganggu inhibisi pasca-sinaps yang dimediasi oleh glisin, suatu neurotransmiter penghambat, yakni melalui antagonis konpetitif terhadap glisin, sehingga menimbulkan konvulsi yang bersifat letal (Burgen & Mitchel,1985). Dilain pihak, pentetrazol bekerja mengurangi efek inhibisi GABA, juga suatu neurotranmiter penghambat (Franz, 1985). Jadi adanya antagonis efek striknina nitrat oleh ekstrak etanol daun Connarus grandis dapat memberikan gambaran tentang mekanisme kerja ekstrak tersebut dalam menekan sistem saraf pusat, yakni melalui sistem saraf penghambat yang dimediasi oleh glisin.

KESIMPULAN

Dari penelitian ini dapat disimpulkan beberapa hal sebagai berikut :

1. Ekstrak etanol daun Connarus grandis memiliki aktivitas penekanan sistem saraf pusat.
2. Ekstrak etanol daun Connarus grandis dapat memperpanjang waktu tidur mencit yang diinduksi dengan pentobarbital dan menurunkan harga ED50 pentobarbital .
3. Ekstrak etanol daun Connarus grandis mempunyai daya anti konvulsi, terutama bekerja pada sistim saraf penghambat yang dimediasi oleh glisin.

SARAN

Masih diperlukan serangkaian penelitian terhadap tumbuhan Connarus grandis dalam berbagai hal, antara lain :

1. Uji efek penekanan sistim saraf pusat dengan cara lain untuk mengetahui mekanisme kerjanya yang jelas.
2. Fraksinasi dan isolasi zat aktif yang mempunyai aktifitas aktivitas penekan sistem saraf pusat.

DAFTAR PUSTAKA

Anonymous, 1986 Medikal Herb Index in Indonesia, PT Eisai Indonesia.

Armenia, 1992, Skrining Hipokratik Ekstrak Etanol Daun Connarus grandis, Andalas, 9, 28-33.

Bloom, F.E., 1985, Drug Acting on Central Nervous Sistem, in Gilman, A,G., L.S. Goodman, T.W. Rall and F. Murad, 1985, The Pharmacological Basis of Therapeutics, 7th ed., Macmillan Publishing Company, New york, Toronto, London.

Burgen, A.S.V. and J.F. Mitchel, 1985, Gadum's Pharmacology, 9th ed., Oxford, New york, Toronto.

Domer, F.R., 1971, Animal Experiments in Pharmacological Analysis. Charles C. Thomas, Publisher, Springfield, Illinois, USA.

Franz, F.R., 1985, Central Nervous System Stimulants, in Gilman, A.G., L.S. Goodman, T.W. Rall and F. Murad, 1985, The Pharmacological Basis of Therapeutics, 7th ed., Macmillan Publishing Company, New York, Toronto, London.

Laurence, D.R., and A.L. Bacharach, 1964, Evaluation of Drug Activities, Pharmacometrics, Vol.I, Academic Press, London, New York.

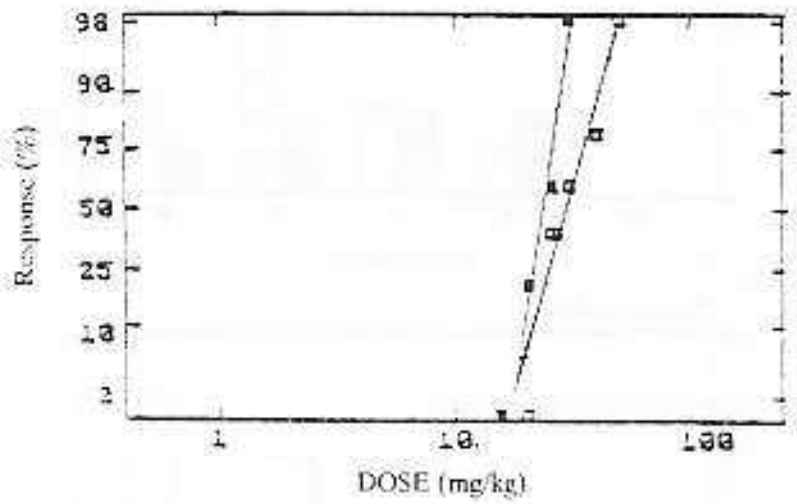
Levine, R.R., 1983, Pharmacology, Drug Action and Reaction, 3th ed., Little Brown & Company, Boston, Toronto.

Mc Gilliard, K.P., 1985, Probit Analysis, Department of Zoology, Eastern Illinois University, Charleston, Illinois.

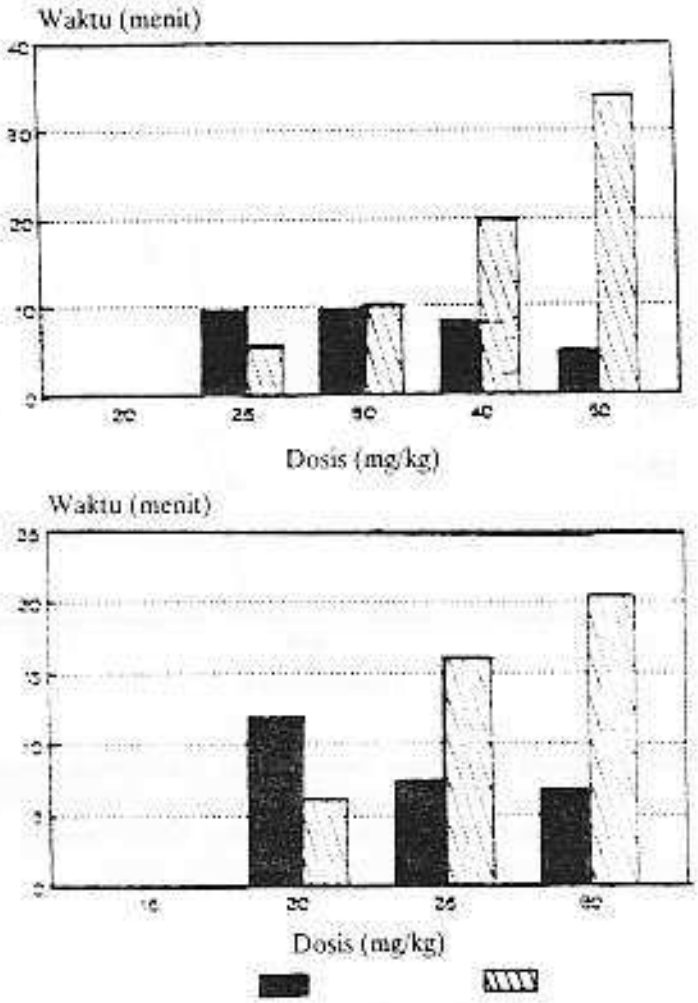
Santoso, H.S.O., 1989, Menuju Penggunaan Obat Tradisional yang Rasional, Majalah Farmakologi dan Terapi Indonesia, 6, Suplemen.

SAS, 1985, SAS User's Guide: Statistics, SAS Institute Inc., Cary, North Carolina, USA.

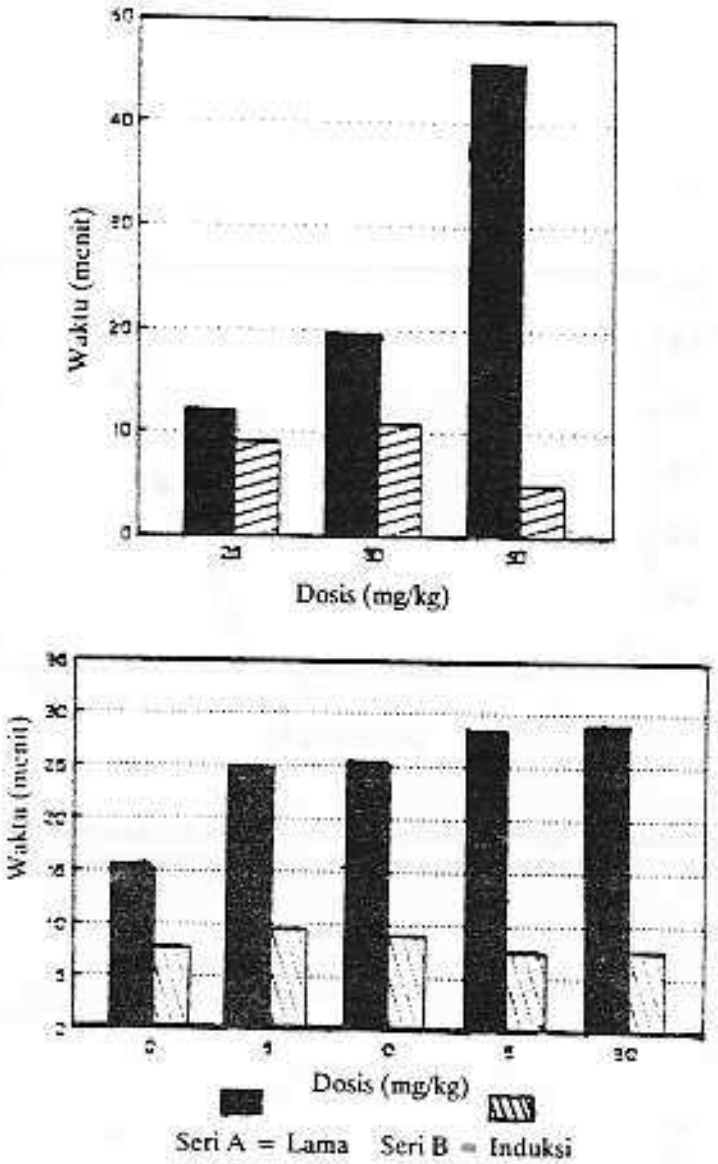
Turner, R.A., 1967, Screening Methods in Pharmacology, Academic Press, New york, London.



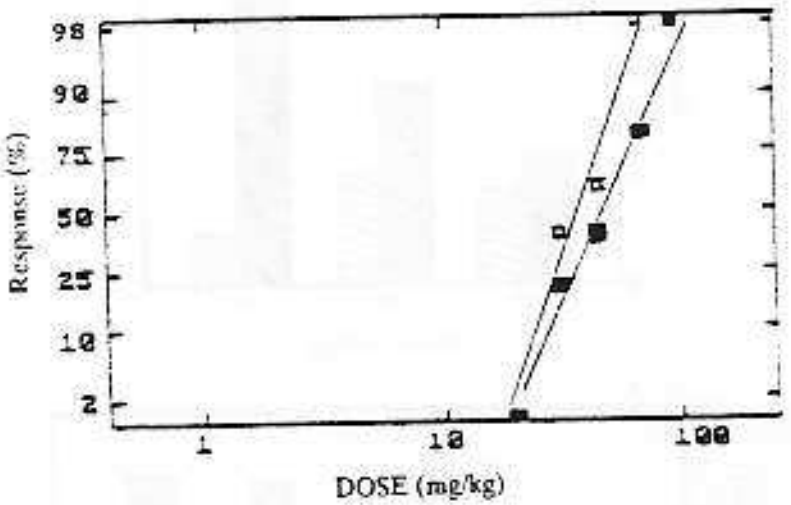
Gambar 1 : Grafik Hubungan Dosis-Respon Pentobarbital dengan Penambahan Ekstrak 10 mg/kg (■) dan Tanpa Penambahan Ekstrak (□). Respon (%) DOSE (mg/kg)



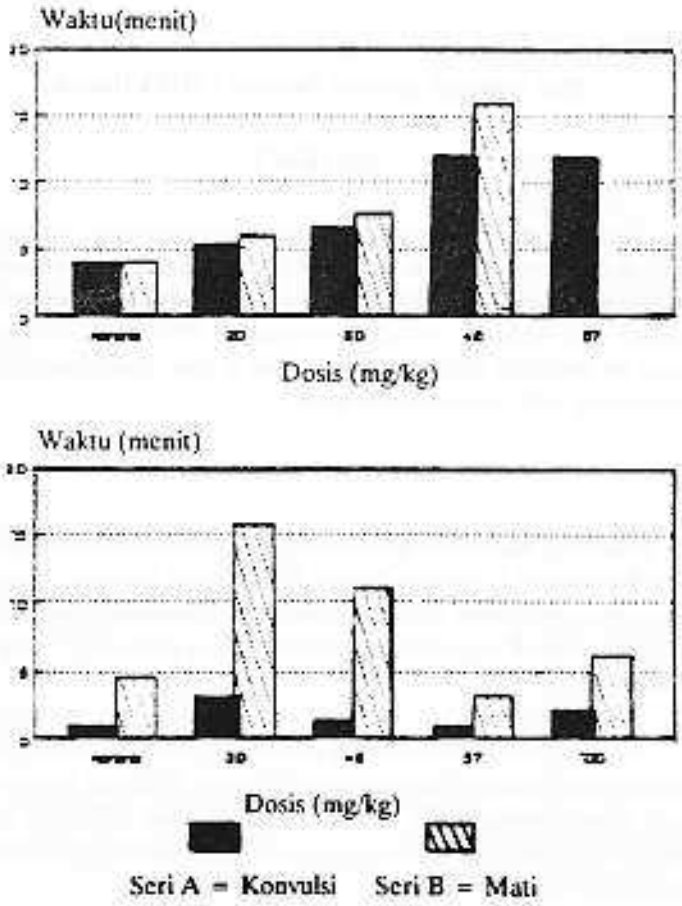
Gambar 2 : Pengaruh Pantobarbital Terhadap Waktu Induksi dan Lama Tidur Mencit Tanpa Penambahan Ekstrak (atas) dan Dengan Penambahan Ekstrak 10 mg/kg (bawah)



Gambar 3 : **Pengaruh Pantobarbital (atas) dan Ekstrak (bawah) Terhadap Waktu Induksi dan Lama Tidur Mencit pada Beberapa Tingkat Dosis.**



Gambar 4: Grafik Hubungan Dosis-Respon Antikonvulsi (■) dan Proteksi Mati (□) dengan Induktor Striknina Nitrat.



Gambar 5 : Pengaruh Ekstrak Terhadap Waktu Induksi Konvulsi dan Kematian yang Diinduksi dengan Striknina Nitrat (atas) dan Pentetrazol (bawah).