



**UNIVERSITAS INDONESIA**

**EFEK NEUROTERAPI KOMBINASI 200 MG EKSTRAK  
*Acalypha indica* Linn DAN 150 MG EKSTRAK *Centella asiatica*  
PADA PERBAIKAN NEURON HIPOKAMPUS TIKUS  
PASCAHIPOKSIA**

**SKRIPSI**

**RAYMOND SURYA  
0906508421**

**FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS INDONESIA  
PENDIDIKAN DOKTER UMUM  
JAKARTA  
2011**



**UNIVERSITAS INDONESIA**

**EFEK NEUROTERAPI KOMBINASI 200 MG EKSTRAK  
*Acalypha indica* Linn DAN 150 MG EKSTRAK *Centella asiatica*  
PADA PERBAIKAN NEURON HIPOKAMPUS TIKUS  
PASCAHIPOKSIA**

**SKRIPSI**

**Diajukan sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar  
sarjana kedokteran.**

**RAYMOND SURYA  
0906508421**

**FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS INDONESIA  
PENDIDIKAN DOKTER UMUM  
JAKARTA  
2011**

## HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS

**Skripsi ini adalah hasil karya saya sendiri,  
dan semua sumber baik yang dikutip maupun dirujuk  
telah saya nyatakan dengan benar.**

**Nama : Raymond Surya**

**NPM : 0906508421**

**Tanda tangan :** 

**Tanggal : 27 Desember 2011**

## HALAMAN PENGESAHAN

Skripsi ini diajukan oleh :  
Nama : Raymond Surya  
NPM : 0906508421  
Program Studi : Pendidikan Kedokteran Umum  
Judul Skripsi : Efek Neuroterapi Kombinasi 200 mg Ekstrak  
*Acalypha indica* Linn dan 150 mg Ekstrak *Centella  
asiatica* pada Perbaikan Neuron Hipokampus Tikus  
Pascahipoksia

**Telah berhasil dipertahankan di hadapan Dewan Penguji dan diterima sebagai bagian persyaratan yang diperlukan untuk memperoleh gelar sarjana pada Program Pendidikan Dokter Umum Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia.**

### DEWAN PENGUJI

Pembimbing : dr. Siti Farida, M.Kes

Pembimbing : dr. Siti Farida, M.Kes

Penguji : Dra. Beti Ernawati Dewi, PhD

Ditetapkan di : Jakarta

Tanggal : 27 Desember 2011

## KATA PENGANTAR

Pertama-tama, penulis ingin memanjatkan puji syukur kepada Tuhan YME karena atas berkat kasih karunia-Nya penulis mampu menyelesaikan skripsi ini tepat waktu. Skripsi ini digunakan sebagai syarat untuk mendapat gelar sarjana kedokteran pada Program Pendidikan Dokter Umum Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia.

Dalam pembuatan skripsi ini, penulis mendapat banyak bantuan dari berbagai pihak. Oleh sebab itu, penulis mengucapkan terima kasih kepada:

1. Dr. dr. Saptawati Bardosono, MS, SpGK sebagai Ketua Modul Riset FKUI yang telah memberikan izin dalam penelitian ini.
2. dr. Siti Farida yang telah luar biasa sabar dalam membimbing penulis melakukan penelitian eksperimental dan menyelesaikan laporan penelitian ini dengan baik.
3. Ibu Desak Budi Gede Krisnamurti, S.Farm, Apt. yang telah banyak membantu penulis dalam penyelesaian skripsi ini.
4. Seluruh dosen dan staf pengajar FKUI yang telah memberikan bantuan selama penyusunan skripsi ini.
5. Orang tua tercinta, Tan Tjie Lay dan Widya Puspasari yang telah memberikan motivasi kepada penulis dalam penyelesaian skripsi ini.
6. Kakak tercinta, Felicia Irene, Cecilia Isadora, serta adik tercinta, Valencia Ighes yang telah mendukung dalam doa agar penulis dapat menyelesaikan skripsi ini tepat waktu.
7. Jody Felizio, Kevin Christian N, Monica, Wynne Oktaviani L, Yashinta yang telah banyak berkontribusi dalam penyelesaian skripsi ini.
8. Ermono, Eka Agustia, Faiza Hatim, Farah Faulin, Ireska Tsaniya, Setyo Budi P yang telah banyak bekerja sama dan membantu pencatatan data dalam penyelesaian skripsi ini.
9. Teman-teman yang tidak dapat disebutkan satu persatu yang telah membantu dan memotivasi penulis dalam penyelesaian skripsi ini.
10. Karyawan penjaga laboratorium Farmasi, Biokimia dan Biologi Molekular, Patologi Anatomi yang telah senantiasa meluangkan waktu bagi penulis untuk

dapat melakukan penelitian eksperimental yang cukup panjang ini.

11. Seluruh pihak yang tidak dapat disebutkan satu persatu yang telah berkontribusi dalam penyelesaian skripsi ini.

Dalam melakukan penelitian ini, terdapat berbagai macam hambatan seperti kesibukan akademis dan non akademis, penelitian yang cukup kompleks dan membutuhkan waktu lama, serta masih banyak yang lainnya. Namun, penulis berusaha semaksimal mungkin untuk mengatasi hambatan-hambatan tersebut sehingga pada akhirnya, penulis mampu merampungkan sedikit tulisan ini demi kemajuan dunia kesehatan di Indonesia.

Tak ada gading yang tak retak. Penulis menyadari bahwa dalam penulisan ini masih terdapat banyak keterbatasan sehingga penulis memohon maaf apabila masih belum sempurna. Penulis bersedia menerima setiap kritikan dan saran yang dapat membangun ke arah yang lebih baik. Penulis berharap bahwa penelitian ini dapat bermanfaat bagi pembaca pada khususnya dan pengembangan ilmu pengetahuan di Indonesia pada umumnya.

Jakarta, 12 Desember 2011

Raymond Surya

**HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI KARYA  
ILMIAH UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS**

---

---

Sebagai sivitas akademika Universitas Indonesia, saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Raymond Surya  
NPM : 0906508421  
Program Studi : Pendidikan Kedokteran Umum  
Fakultas : Kedokteran  
Jenis karya : Skripsi

demi pengembangan ilmu pengetahuan, menyetujui untuk memberikan kepada Universitas Indonesia **Hak Bebas Royalti Non-Eksklusif (*Non-Exclusive Royalty-Free Right*)** atas karya ilmiah saya yang berjudul: "Efek Neuroterapi Kombinasi 200 mg Ekstrak *Acalypha indica* Linn dan 150 mg Ekstrak *Centella asiatica* pada Perbaikan Neuron Hipokampus Tikus Pascahipoksia" beserta perangkat yang ada (bila diperlukan). Dengan Hak Bebas Royalti Non-Eksklusif ini Universitas Indonesia berhak menyimpan, mengalihmedia/format-kan, mengelolanya dalam bentuk pangkalan data (*database*), mendistribusikannya, dan menampilkan/ mempublikasikannya di Internet atau media lain untuk kepentingan akademis tanpa perlu meminta izin dari saya selama tetap mencantumkan nama saya sebagai penulis/pencipta dan sebagai pemilik Hak Cipta. Segala bentuk tuntutan hukum yang timbul atas pelanggaran Hak Cipta dalam karya ilmiah ini menjadi tanggung jawab saya pribadi.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya.

Dibuat di : Jakarta

Pada tanggal : 27 Desember 2011

Yang menyatakan,



(Raymond Surya)

## ABSTRAK

Nama : Raymond Surya  
Program Studi : Pendidikan Kedokteran Umum  
Judul : Efek Neuroterapi Kombinasi 200 mg Ekstrak *Acalypha indica* Linn dengan 150 mg Ekstrak *Centella asiatica* pada Perbaikan Neuron Hipokampus Tikus Pascahipoksia

Pada tahun 2007, *stroke* menyebabkan kematian sebanyak 135.952 jiwa di dunia dan merupakan penyebab kematian nomor tiga di Amerika Serikat (AS). Di Indonesia, *stroke* menyerang 35,8% penduduk usia lanjut dan 12,9% penduduk usia produktif. Setelah sembuh dari *stroke*, 70% pasien menderita gejala sisa, seperti hemiplegia, kesulitan bicara, dll. Untuk mengatasi gejala sisa, biasanya diberikan agen nootropik yaitu pirasetam. Di samping harganya mahal, pirasetam memiliki berbagai efek samping seperti gelisah, vertigo, gangguan pola tidur, serta gangguan aliran darah. Salah satu terapi alternatif yaitu dengan menggunakan tanaman herbal (*Acalypha indica* Linn dan *Centella asiatica*). Tujuan penelitian ialah untuk mengetahui efek neuroterapi dari kombinasi ekstrak akar kucing (*Acalypha indica* Linn) dan ekstrak pegagan (*Centella asiatica*) pada neuron hipokampus tikus Sprange Dawley pascahipoksia. Penelitian ini dilakukan dengan menggunakan desain eksperimental dengan 5 kelompok perlakuan yaitu (1) kontrol negatif (akuades); (2) kontrol positif (pirasetam); (3) 150 mg ekstrak akar kucing (AK)+150 mg ekstrak pegagan(P); (4) 200 mg ekstrak AK+150 mg ekstrak P; (5) 250 mg ekstrak AK+150 mg ekstrak P. Setelah itu, dilakukan penghitungan 500 buah jumlah sel pada girus dentatus eksternal berdasarkan kategori sel normal, kondensasi, dan piknotik. Hasilnya diuji dengan menggunakan *One Way Anova* karena variabel bebas (kelompok perlakuan) berjenis kategorik dan variabel terikat (jumlah sel) berjenis numerik. Hasil uji *One Way Anova* menunjukkan bahwa terdapat perbedaan bermakna diantara kelompok sel normal ( $p=0.001$ ), sel kondensasi ( $p=0.002$ ), serta sel piknotik ( $p=0.043$ ). Berdasarkan uji *Post Hoc*, kombinasi 200 mg AK+150 mg ekstrak P memiliki efek yang hampir sama dengan pemberian pirasetam ( $p=0.001$ ).

### Kata Kunci:

*Stroke*, pirasetam, *A. indica* Linn, *C. asiatica*, neuron hipokampus, efek neuroterapi



## ABSTRACT

Name : Raymond Surya  
Study Programme : General Medicine  
Title : Neural Therapy Effect of Extract *Acalypha indica* Linn  
200 mg Mixed with Extract *Centella asiatica* 150 mg on  
Improvement Rat's Hippocampus Neuron After Hypoxia

*Stroke is the third leading causes in USA. In Indonesia, stroke attacked 35.8% elderly and 12.9% productive age population. Recovering from stroke, 70% of patients suffered from sequel symptoms such as hemiplegic, speech difficulty, etc. To overcome these symptoms, giving nootropic agent (piracetam) is recommended. Apart from expensive price, piracetam have several side effects namely anxiety, vertigo, sleeping pattern disorder, and also bloodstream disorder. One of alternative therapy used herbal medicine (*Acalypha indica* Linn dan *Centella asiatica*). This research is conducted to obtain neural therapy effect of extract *Acalypha indica* Linn 200 mg mixed with extract *Centella asiatica* 150 mg on improvement Sprange Dawley rat's hippocampus neuron after hypoxia. This experimental study used five treatment groups: (1) negative control (aquadest); (2) positive control (piracetam); (3) extract *Acalypha indica* Linn (AI) 150 mg + extract *Centella asiatica* (CA) 150 mg; (4) extract AI 200 mg + extract CA 150 mg; (5) extract AI 250 mg + extract CA 150 mg. Afterwards, we performed calculation on 500 cells consisted of normal, condensation cells, and pyknotic cells along external dentatus gyrus. The results were tested using One Way Anova due to independent variables (treatment groups) is categorical type and dependent variables (cells count) is numerical type. The test resulted that there are significant difference between normal cells ( $p=0.001$ ), condensation cells ( $p=0.002$ ), and pyknotic cells ( $p=0.043$ ). Post hoc test revealed that combinations of extract AI 200 mg with extract CA 150 mg have similar effect showed by piracetam ( $p=0.001$ ).*

### Keywords:

*Stroke, piracetam, A. indica* Linn, *C. asiatica*, hippocampus neuron, neural therapy effect

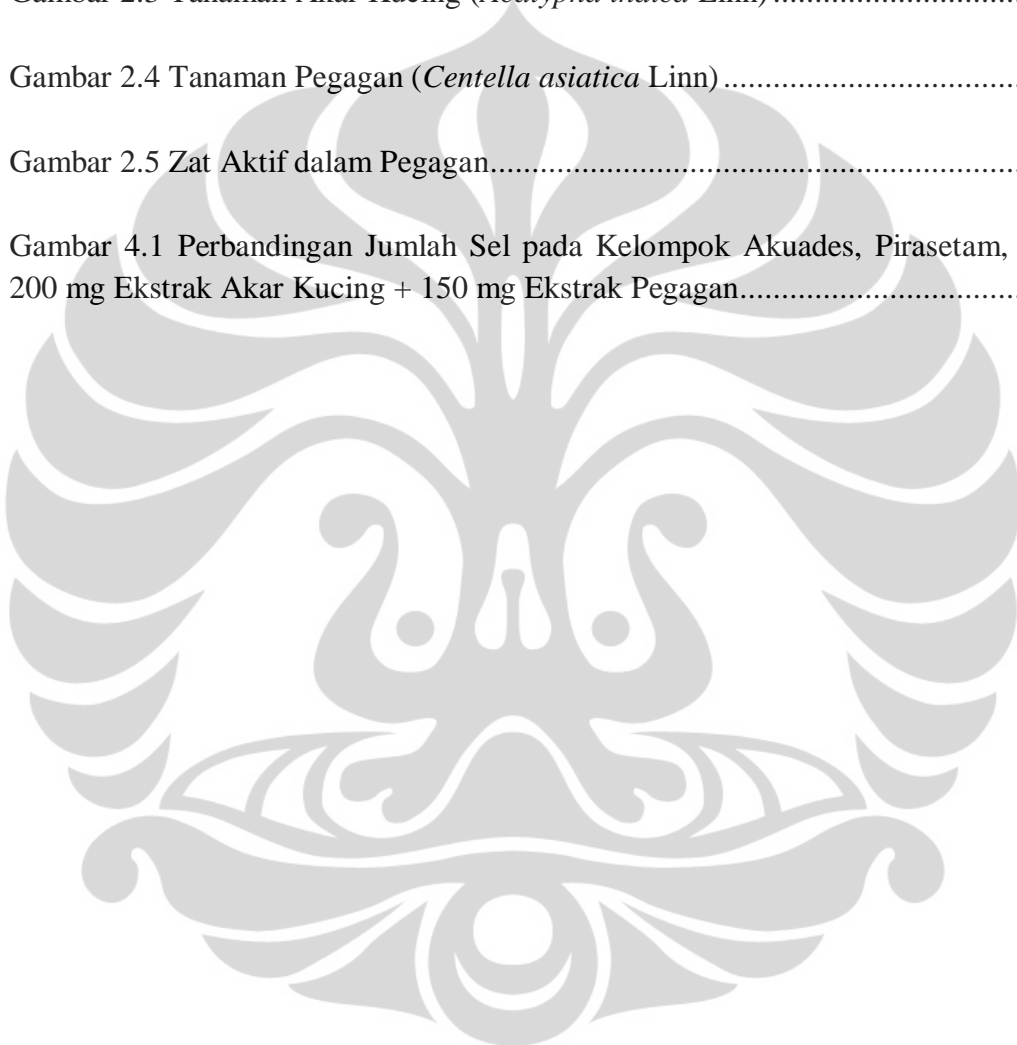
## DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL .....	i
HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS .....	ii
HALAMAN PENGESAHAN .....	iii
KATA PENGANTAR .....	iv
HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI KARYA ILMIAH UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS.....	vi
ABSTRAK .....	vii
ABSTRACT .....	viii
DAFTAR ISI .....	ix
DAFTAR GAMBAR .....	xi
DAFTAR TABEL DAN GRAFIK .....	xii
DAFTAR LAMPIRAN .....	xiii
DAFTAR SINGKATAN .....	xiv
<b>1. PENDAHULUAN .....</b>	<b>1</b>
1.1. Latar Belakang .....	1
1.2. Rumusan Masalah .....	2
1.3. Hipotesis .....	2
1.4. Tujuan Penelitian .....	3
1.4.1. Tujuan Umum .....	3
1.4.2. Tujuan Khusus .....	3
1.5. Manfaat Penelitian .....	3
1.5.1. Untuk Peneliti .....	3
1.5.2. Bagi Perguruan Tinggi .....	3
1.5.3. Bagi Masyarakat/ Instansi Terkait .....	4
<b>2. TINJAUAN PUSTAKA .....</b>	<b>5</b>
2.1. <i>Stroke</i> .....	5
2.1.1. Definisi .....	5
2.1.2. Jenis .....	5
2.1.3. Iskemia Otak .....	5
2.1.4. Ambang Batas Iskemia .....	5
2.1.5. Gejala .....	6
2.1.6. Tatalaksana .....	7
2.2. Hipoksia .....	7
2.2.1. Definisi .....	7
2.2.2. Penyebab Hipoksia .....	7
2.2.3. Jenis Hipoksia .....	8
2.2.4. Patofisiologi .....	8
2.2.5. Diagnosis .....	9
2.2.6. Tatalaksana .....	9

2.3. Neurogenesis pada Dewasa .....	10
2.3.1. <i>Stem Cells</i> pada Neuron .....	10
2.3.2. Pematangan Neuron Baru di Girus Dentatus Dewasa .....	10
2.3.3. Neurogenesis Setelah Kerusakan.....	11
2.3.4. Iskemia Otak.....	11
2.4. Akar Kucing.....	12
2.5. Pegagan.....	13
2.5.1. Zat Aktif .....	13
2.5.2. Mekanisme Kerja.....	13
2.5.3. Farmakokinetik.....	14
2.5.4. Indikasi.....	14
2.5.5. Efek Samping dan Toksisitas .....	14
2.5.6. Dosis dan Kontraindikasi .....	15
2.6. Pirasetam .....	15
2.7. Kerangka Konsep.....	16
<b>3. METODE PENELITIAN .....</b>	<b>17</b>
3.1. Desain Penelitian.....	17
3.2. Tempat dan Waktu Penelitian.....	17
3.3. Sampel.....	17
3.3.1. Estimasi Besar Sampel.....	17
3.4. Kriteria Inklusi dan Eksklusi .....	18
3.4.1. Kriteria Inklusi.....	18
3.4.2. Kriteria Eksklusi.....	18
3.4.3. <i>Drop Out</i> .....	18
3.5. Alat dan Bahan.....	18
3.6. Cara Kerja.....	19
3.7. Identifikasi Variabel .....	20
3.8. Definisi Operasional.....	20
3.9. Rencana Manajemen dan Analisis Data.....	22
3.10. Masalah Etika .....	22
<b>4. HASIL DAN PEMBAHASAN.....</b>	<b>23</b>
<b>5. KESIMPULAN DAN SARAN.....</b>	<b>31</b>
5.1. Kesimpulan .....	31
5.2. Saran.....	32
<b>DAFTAR PUSTAKA.....</b>	<b>33</b>
<b>LAMPIRAN.....</b>	<b>38</b>

## DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Efek Iskemia pada Otak Berdasarkan Waktu Terjadinya .....	5
Gambar 2.2 Awal Mula Hipoksia Hingga Menyebabkan Kematian Sel .....	8
Gambar 2.3 Tanaman Akar Kucing ( <i>Acalypha indica</i> Linn) .....	12
Gambar 2.4 Tanaman Pegagan ( <i>Centella asiatica</i> Linn) .....	13
Gambar 2.5 Zat Aktif dalam Pegagan.....	13
Gambar 4.1 Perbandingan Jumlah Sel pada Kelompok Akuades, Pirasetam, dan 200 mg Ekstrak Akar Kucing + 150 mg Ekstrak Pegagan.....	27



## DAFTAR TABEL DAN GRAFIK

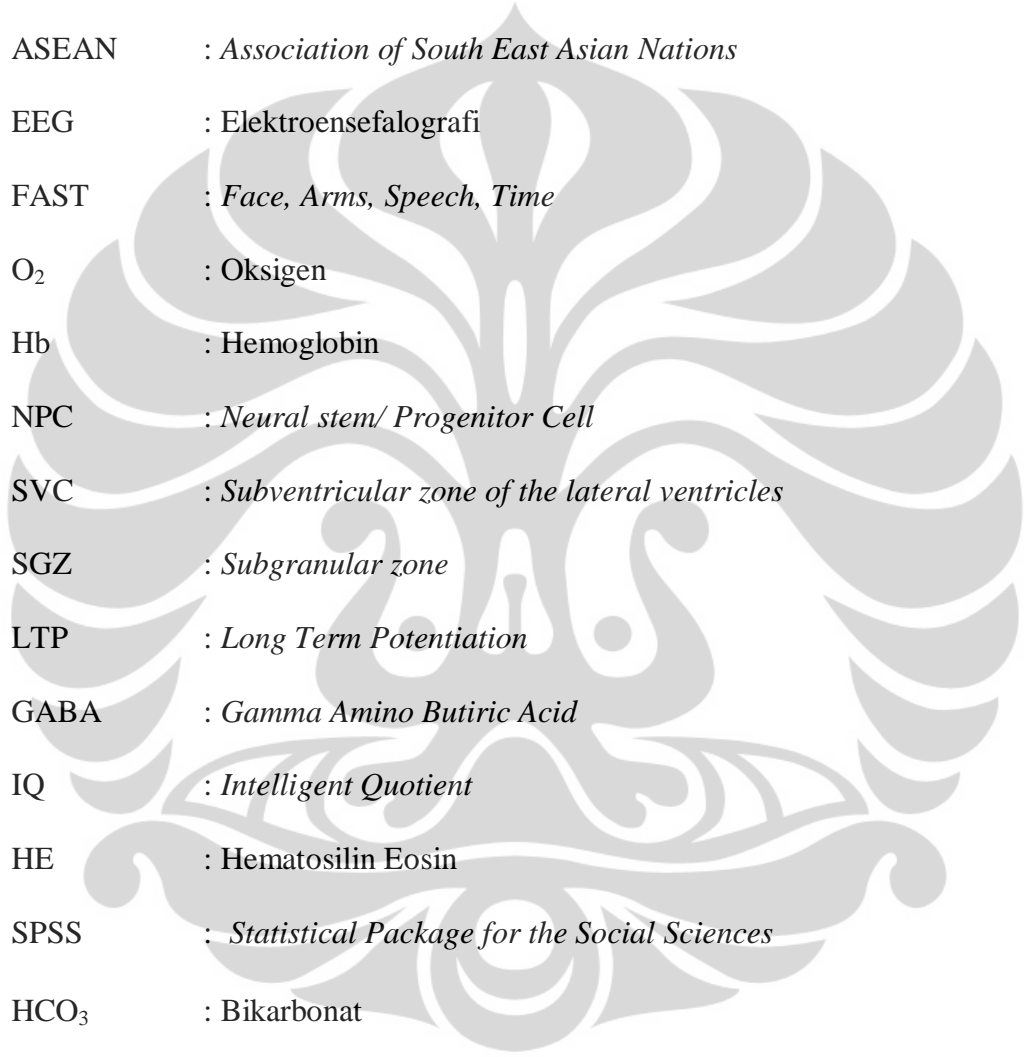
Tabel 4.1 Rata-rata Berat Badan Tikus Sebelum dan Setelah Hipoksia.....	24
Tabel 4.2 Rata-rata Sel Normal, Kondensasi, dan Piknotik pada Berbagai Perlakuan.....	26



## DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1 Data Berat Badan Tikus Sebelum dan Sesudah Hipoksia .....	38
Lampiran 2 Jumlah Sel Normal, Kondensasi, Piknotik pada Perlakuan Akuades	39
Lampiran 3 Jumlah Sel Normal, Kondensasi, Piknotik pada Perlakuan Pirasetam	40
Lampiran 4 Jumlah Sel Normal, Kondensasi, Piknotik pada Perlakuan 150 mg Esktrak Akar Kucing dan 150 mg Ekstrak Pegagan.....	41
Lampiran 5 Jumlah Sel Normal, Kondensasi, Piknotik pada Perlakuan 200 mg Esktrak Akar Kucing dan 150 mg Ekstrak Pegagan.....	42
Lampiran 6 Jumlah Sel Normal, Kondensasi, Piknotik pada Perlakuan 250 mg Esktrak Akar Kucing dan 150 mg Ekstrak Pegagan.....	43
Lampiran 7 Berbagai Kelompok Percobaan dan Hasil .....	44
Lampiran 8 Hasil Analisis Gas Darah Tikus Sebelum Dilakukan Perlakuan .....	45
Lampiran 9 Uji Normalitas Data .....	46
Lampiran 10 Uji <i>One Way</i> Anova .....	47
Lampiran 11 Uji <i>Post Hoc</i> .....	48

## DAFTAR SINGKATAN



FKUI	: Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia
AS	: Amerika Serikat
SEAMIC	: <i>South East Asian Medical Information Centre</i>
ASEAN	: <i>Association of South East Asian Nations</i>
EEG	: Elektroensefalografi
FAST	: <i>Face, Arms, Speech, Time</i>
O <sub>2</sub>	: Oksigen
Hb	: Hemoglobin
NPC	: <i>Neural stem/ Progenitor Cell</i>
SVC	: <i>Subventricular zone of the lateral ventricles</i>
SGZ	: <i>Subgranular zone</i>
LTP	: <i>Long Term Potentiation</i>
GABA	: <i>Gamma Amino Butiric Acid</i>
IQ	: <i>Intelligent Quotient</i>
HE	: Hematosilin Eosin
SPSS	: <i>Statistical Package for the Social Sciences</i>
HCO <sub>3</sub>	: Bikarbonat
MDA	: Malondialdehid

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Pada tahun 2007, *stroke* menyebabkan kematian sebanyak 135.952 jiwa di dunia dan merupakan penyebab kematian nomor tiga di Amerika Serikat (AS) serta penyebab utama dari disabilitas jangka panjang.<sup>1</sup> Sementara itu, dari data *South East Asian Medical Information Centre* (SEAMIC), *stroke* merupakan penyebab kematian nomor empat di negara-negara ASEAN sejak tahun 1992 dimana Indonesia menempati urutan pertama disusul oleh Filipina, Singapura, Brunei, Malaysia, dan Thailand.<sup>2</sup> Di Indonesia, *stroke* menyerang 35,8% penduduk usia lanjut dan 12,9% penduduk usia produktif.<sup>3</sup> Sayangnya, setelah sembuh dari *stroke*, 70% pasien menderita gejala sisa, seperti hemiplegia, kesulitan bicara, dan lain-lain.<sup>4</sup>

Sekitar 85% penyebab *stroke* yaitu iskemik dan sisanya yaitu 15% disebabkan oleh hemoragik.<sup>1</sup> *Stroke* iskemik ini biasanya disebabkan oleh gangguan vaskular sehingga jumlah oksigen yang diterima otak menjadi berkurang.<sup>5</sup> Keadaan seperti demikian dikenal dengan hipoksia. Pada penderita *stroke*, hipoksia terjadi pada bagian serebrum sehingga menyebabkan cedera dan kematian sel neuron. Kemudian, diikuti pembengkakan dan edema pada otak yang timbul dalam kurun waktu 24-72 jam.<sup>6</sup> Sebuah penelitian mengungkapkan bahwa pirasetam sebagai agen nootropik memiliki aktivitas metabolik pada otak manusia. Pirasetam memiliki efek neuroterapi sehingga pada pemberian obat ini terjadi perbaikan sel-sel neuron.<sup>7</sup>

Akan tetapi, pemberian pirasetam memberikan beberapa efek samping yang umum, seperti gelisah, mudah marah, vertigo, dan gangguan pola tidur. Pada beberapa kasus khusus, dosis tinggi pirasetam dapat menyebabkan gangguan aliran darah.<sup>8</sup> Selain itu, terapi ini membutuhkan biaya yang relatif tidak sedikit. Berawal dari masalah di atas, beberapa peneliti melakukan eksperimen menggunakan akar kucing (*Acalypha indica* Linn) sebagai neuroterapi pada hewan coba. Ternyata, serupa dengan pirasetam, pada pemberian akar kucing



dosis 300-500 mg/ kgBB, terdapat perbaikan sel otak tikus yang telah mengalami hipoksia.

Penerapan pada manusia dengan berat badan mencapai puluhan kilogram mengharuskan pemakaian dosis ekstrak akar kucing yang besar sehingga menimbulkan masalah baru berkenaan dengan dosis. Kemudian, salah satu upaya alternatif untuk mengurangi dosis yang terlampau besar yaitu dengan melakukan pengombinasian antara akar kucing dengan tanaman herbal lain yaitu pegagan (*Centella asiatica*). Pegagan ini memiliki efek memperlancar sirkulasi melalui vasodilatasi pembuluh darah otak.<sup>9</sup> Oleh karena itu, pegagan dijadikan tanaman yang dikombinasikan dengan akar kucing dengan harapan dapat meningkatkan efektifitas terapi dan menurunkan dosis akar kucing.

Karena belum ditemukan kombinasi dosis yang paling efektif antara akar kucing (*Acalypha indica* Linn) dengan pegagan (*Centella asiatica*), maka peneliti hendak melakukan eksperimen pada hewan coba untuk menguji hal tersebut. Beberapa hal yang ingin diketahui dari penelitian ini yaitu apakah efek kombinasi akar kucing dan pegagan akan sama baik dengan penelitian sebelumnya yaitu hanya menggunakan akar kucing saja. Selain itu, peneliti ingin mengetahui apakah efek kombinasi ini mampu memberikan hasil yang sama baiknya dengan pemberian obat pirasetam yang lazim digunakan sebagai neuroterapi pasca-*stroke*.

## 1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian masalah di atas, dapat dirumuskan pertanyaan penelitian sebagai berikut

- Apakah kombinasi ekstrak akar kucing (*Acalypha indica* Linn) dan ekstrak pegagan (*Centella asiatica*) dengan dosis 200 mg/kgBB + 150 mg/kgBB memiliki efek yang mirip dengan pemberian obat pirasetam terhadap perbaikan neuron hipokampus tikus pascahipoksia?

## 1.3 Hipotesis

- Kombinasi ekstrak akar kucing (*Acalypha indica* Linn) dan ekstrak pegagan (*Centella asiatica*) dengan dosis 200 mg/kgBB + 150 mg/kgBB memiliki

efek yang mirip dengan pemberian obat pirasetam terhadap perbaikan neuron hipokampus tikus pascahipoksia.

## **1.4 Tujuan Penelitian**

### **1.4.1 Tujuan Umum**

Mengetahui adanya efek neuroterapi dari kombinasi ekstrak akar kucing (*Acalypha indica* Linn) dan ekstrak pegagan (*Centella asiatica*) pada neuron hipokampus tikus *Sprange Dawley* pascahipoksia.

### **1.4.2 Tujuan Khusus**

1. Diketuainya kondisi gas darah pada tikus yang mengalami hipoksia
2. Diketuainya perbedaan berbagai jenis sel seperti sel normal, sel kondensasi, dan sel piknotik
3. Diketuainya pengaruh hipoksia terhadap berat badan tikus
4. Diketuainya kombinasi dosis yang paling efektif dari akar kucing (*Acalypha indica* Linn) dan pegagan (*Centela asiatica*) bagi perbaikan neuron hipokampus tikus *Sprange Dawley* pascahipoksia

## **1.5 Manfaat Penelitian**

### **1.5.1 Untuk peneliti**

1. Mengaplikasikan dan mengembangkan ilmu yang telah diajarkan secara teori pada modul riset.
2. Melatih dan mengembangkan kemampuan peneliti untuk melakukan riset dengan benar.
3. Meningkatkan kemampuan berpikir analitis dan sistematis dalam mengidentifikasi masalah kesehatan di masyarakat.
4. Memberikan data yang *valid* bagi peneliti lain yang akan melakukan penelitian sejenis.

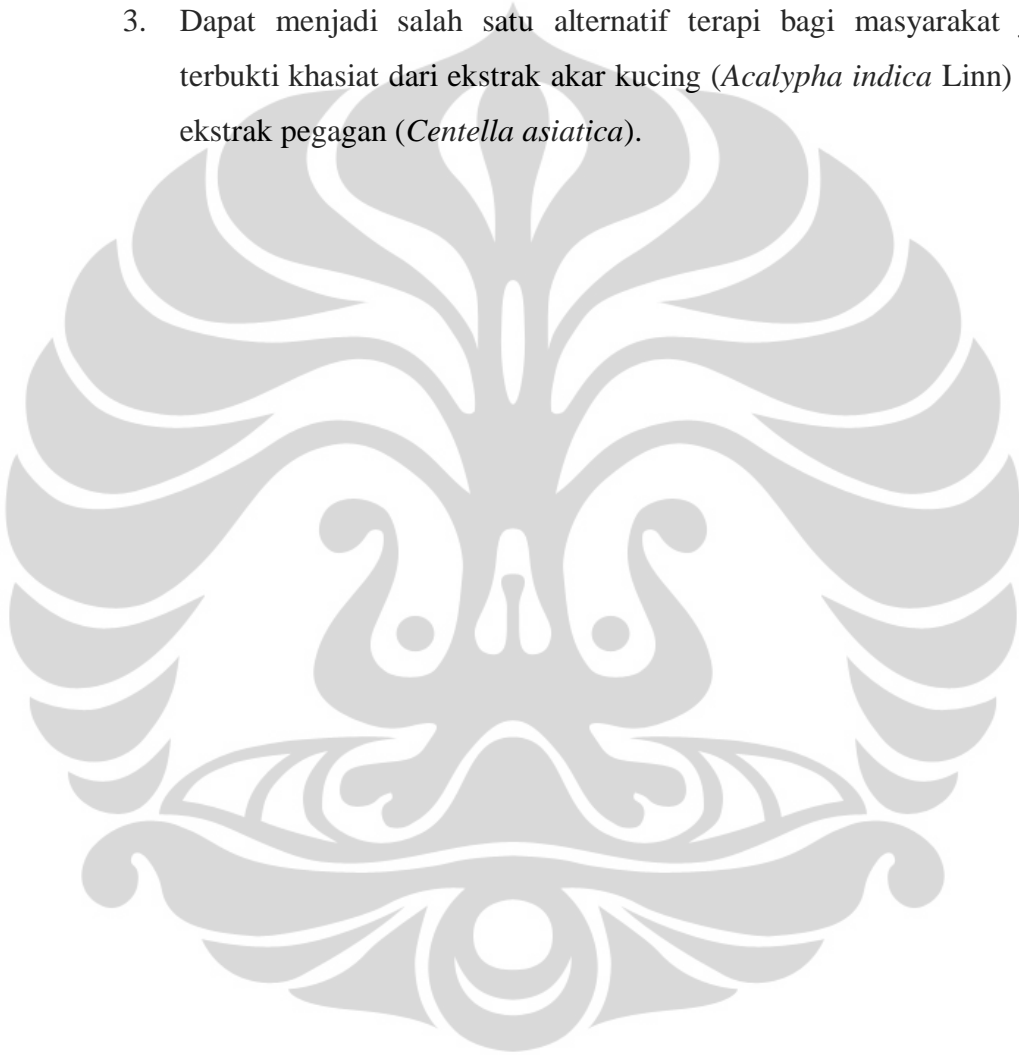
### **1.5.2 Bagi perguruan tinggi**

1. Sebagai perwujudan Tri Dharma Perguruan Tinggi.
2. Mewujudkan Universitas Indonesia sebagai universitas riset.

**Universitas Indonesia**

### 1.5.3 Bagi masyarakat / instansi terkait

1. Dihasilkannya data kombinasi dosis yang paling efektif dari ekstrak akar kucing (*Acalypha indica* Linn) dan ekstrak pegagan (*Centella asiatica*) dalam perbaikan neuron tikus pascahipoksia.
2. Dapat memperkaya pengetahuan masyarakat tentang pengobatan herbal bagi penderita pasca-*stroke*.
3. Dapat menjadi salah satu alternatif terapi bagi masyarakat jika terbukti khasiat dari ekstrak akar kucing (*Acalypha indica* Linn) dan ekstrak pegagan (*Centella asiatica*).



## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1 Stroke

##### 2.1.1 Definisi<sup>10</sup>

Suatu keadaan dimana terjadi gangguan pasokan darah ke otak sehingga menyebabkan rusaknya sel-sel otak yang dinamakan dengan *stroke*. *Stroke* ini memiliki manifestasi yang bermacam-macam mulai dari kelumpuhan, kehilangan kemampuan bicara, hingga kehilangan kemampuan untuk mengingat. Apabila tidak ditangani dengan cepat, *stroke* akan semakin memburuk yang dapat menyebabkan kematian sel otak.

##### 2.1.2 Jenis<sup>11,12</sup>

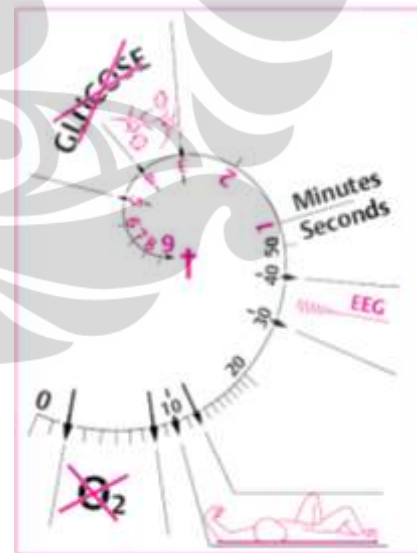
*Stroke* dapat disebabkan oleh beberapa hal diantaranya iskemia, sumbatan (trombosis, emboli), serta pendarahan. Namun, secara umum, iskemia dibagi menjadi 2 jenis yaitu *stroke* iskemia dan *stroke* hemoragik. *Stroke* iskemia disebabkan oleh kurangnya pasokan darah menuju otak (misalnya: arterosklerosis maupun bekuan darah). Sementara itu, *stroke* hemoragik disebabkan oleh pecahnya pembuluh darah sehingga darah merembes ke suatu daerah di otak dan merusaknya.

##### 2.1.3 Iskemia Otak<sup>13</sup>

Pada hewan coba, ketika aliran darah menuju otak terputus, otak akan kehilangan oksigen bebas selama 2-8 detik. Hilangnya kesadaran akan dimulai pada detik ke-12 dan hilangnya gelombang EEG dimulai detik ke 20-40. Secara histologi, akan terjadi nekrosis ireversibel dari parenkim otak pada menit ke 3-4. Iskemia total terjadi setelah menit ke-9 sehingga pasien tidak mampu lagi bertahan hidup.

##### 2.1.4 Ambang Batas Iskemia<sup>13</sup>

Ketidakcukupan oksigen dan glukosa akan membuat ambang batas fungsional di bawah 18-22 ml/100 g/ menit. Hal ini ditunjukkan dengan



Gambar 2.1 Efek Iskemia pada Otak Berdasarkan Waktu Terjadinya<sup>13</sup>

mendatarnya gelombang EEG. Namun, kerusakan morfologi otak tidak hanya bergantung pada ambang batas saja, namun juga pada waktu terjadinya hipoperfusi. Salah satu bagian otak yang cukup sensitif yaitu bagian neuron hipokampus.

Iskemia otak dapat menyebabkan edema otak. Hal ini disebabkan oleh osmosis akibat tidak berfungsinya kanal  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATPase. Kemudian, sel akan menjadi bengkak (edema sitotoksik). Jika terjadi iskemia berkepanjangan, sawar darah otak akan terganggu sehingga air akan masuk secara berlebihan (edema vasogenik). Selanjutnya air akan masuk melalui serat saraf menuju *white matter* sehingga tampak seperti edema vasogenik yang berkaitan dengan tumor. Edema otak yang berlebihan akan meningkatkan tekanan intrakranial sehingga menurunkan perfusi, hal ini akan menyebabkan perluasan infark.

### 2.1.5 Gejala<sup>14,15</sup>

*Stroke* dapat terjadi secara tiba-tiba, beberapa menit hingga jam atau bahkan beberapa hari. Terdapat 5 gejala utama *stroke* yang dapat dirangkum melalui kata FAST:

- *Face* (wajah): salah satu bagian wajah paralisis dimana seseorang menjadi tidak dapat tersenyum atau mulut serta matanya jatuh
- *Arms* (lengan): seseorang dengan *stroke* tidak dapat mengangkat salah satu maupun kedua tangan
- *Speech* (bicara): bicara menjadi tidak jelas atau yang lebih parahnya lagi seseorang tidak dapat berbicara sama sekali
- *Time* (waktu): waktunya untuk menelepon 999 jika muncul gejala demikian

Beberapa gejala lainnya meliputi hilangnya koordinasi, sakit kepala yang tidak biasanya dan berat tanpa penyebab jelas. Serangan iskemia transien merupakan “*mini stroke*” yang disebabkan oleh gangguan aliran darah ke otak. Gejalanya mirip dengan *stroke* lainnya namun gejala tersebut hilang beberapa menit hingga jam, jarang hingga melebihi 24 jam. Serangan iskemia transien ini merupakan tanda dan perhatian khusus bagi pasien karena beresiko mendapatkan *stroke* kembali di masa mendatang.

[Type text]

[Type text]

Universitas Indonesia

### 2.1.6 Tatalaksana<sup>12</sup>

Beberapa cara mengatasi *stroke* iskemia diantaranya dengan trombolisis, trombektomi mekanik, *angioplasty*, dan *stenting*. Sedangkan, untuk *stroke* hemoragik, dibutuhkan evaluasi operasi neural untuk menentukan dan menghentikan pendarahan yang terjadi. Selain itu, penderita *stroke* dapat ditatalaksana dengan beberapa cara lain, seperti rehabilitasi *stroke*. Rehabilitasi ini dapat berupa terapi bicara, fisioterapi, terapi okupansi, dan rehabilitasi dengan obat-obatan.

## 2.2 Hipoksia

### 2.2.1 Definisi<sup>16,17</sup>

Hipoksia merupakan suatu kondisi dimana tubuh mengalami defisiensi oksigen yang berujung pada kematian sel. Awalnya, defisiensi ini menyebabkan jejas selular, kemudian dapat bersifat reversibel ataupun ireversibel yang menyebabkan kematian sel/ jaringan. Hipoksia ini dapat menyebabkan beberapa efek diantaranya yaitu penurunan kesadaran mental, kadang-kadang menyebabkan koma dan penurunan kapasitas kerja otot.

### 2.2.2 Penyebab Hipoksia<sup>18</sup>

Beberapa penyebab hipoksia yaitu

- Ketidacukupan oksigenasi darah di dalam paru akibat beberapa alasan ekstrinsik, seperti defisiensi oksigen di atmosfer dan hipoventilasi
- Penyakit paru
  - ✓ Hipoventilasi disebabkan oleh peningkatan resistensi saluran napas atau penurunan komplians paru
  - ✓ Rasio ventilasi-perfusi alveolar yang abnormal (meliputi peningkatan ruang rugi fisiologi)
  - ✓ Pengurangan difusi membran respirasi
- Pintasan vena ke arteri (pintasan jantung kanan ke kiri)
- Ketidacukupan transpor oksigen ke jaringan
  - ✓ Anemia atau Hb abnormal
  - ✓ Defisiensi sirkulasi secara umum maupun lokal (perifer, otak, pembuluh darah koroner)

[Type text]

[Type text]

Universitas Indonesia

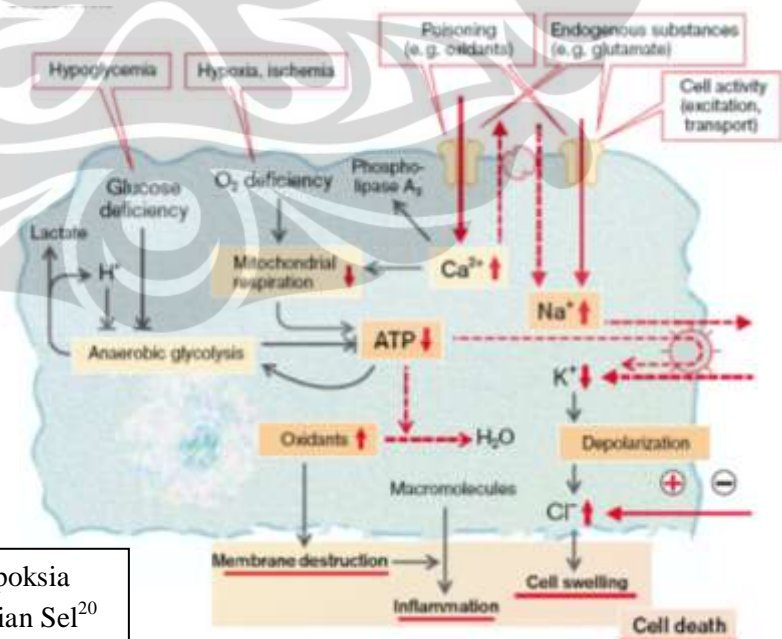
- ✓ Edema jaringan
- Ketidakmampuan jaringan menggunakan oksigen
  - ✓ Keracunan enzim oksidasi jaringan
  - ✓ Pengurangan kapasitas metabolik selular dalam menggunakan oksigen, bisa karena defisiensi vitamin, toksisitas, maupun faktor lain

### 2.2.3 Jenis Hipoksia<sup>18,19</sup>

Berdasarkan penyebabnya, hipoksia diklasifikasikan menjadi

1. Hipoksia hipoksik: disebabkan oleh rendahnya  $pO_2$  pada darah arteri akibat ketinggian, obstruksi saluran napas, atau cairan di paru
2. Hipoksia anemik: fungsi Hb yang menurun sehingga transpor  $O_2$  ke jaringan menjadi terganggu. Hipoksia jenis ini biasanya disebabkan oleh pendarahan, anemia, dan kegagalan Hb dalam membawa  $O_2$  pada keracunan monoksida.
3. Hipoksia iskemik: aliran darah ke jaringan kurang walaupun  $pO_2$  dan oksihemoglobin normal
4. Hipoksia histotoksik: ketidakmampuan jaringan dalam menggunakan oksigen walaupun pengantarnya berlangsung baik. Hal ini biasanya disebabkan oleh agen toksik, seperti keracunan sianida yang memblok enzim untuk penggunaan oksigen ketika sintesis ATP.

### 2.2.4 Patofisiologi<sup>20</sup>



Gambar 2.2 Awal Mula Hipoksia Hingga Menyebabkan Kematian Sel<sup>20</sup>

[Type text]

[Type text]

Universitas Indonesia

### 2.2.5 Diagnosis<sup>21</sup>

Hipoksia seringkali berkaitan dengan pengantaran oksigen ke jaringan. Pengantaran oksigen ini dipengaruhi oleh beberapa kondisi, seperti

- Sistem pernapasan yang baik akan memberikan oksigen untuk membuat jenuh Hb
- Kadar Hb
- Curah jantung dan mikrovaskular
- Mekanisme pelepasan oksihemoglobin

Menilik beberapa kondisi yang memengaruhi pengantaran oksigen, hipoksia dapat ditegakkan melalui pemeriksaan laboratorium. Pemeriksaan tersebut akan mengarah pada kondisi hipoksia jika

- PaO<sub>2</sub> kurang dari 70 mmHg
- Saturasi Hb terhadap O<sub>2</sub> kurang dari 90%
- pH kurang dari 7,35
- Hiperventilasi tekanan CO<sub>2</sub> kurang dari 76 mmHg/ hipoventilasi tekanan CO<sub>2</sub> kurang dari 44 mmHg

Gejala lain sebagai peringatan yang sebaiknya diperhatikan diantaranya takikardia, aritmia, perubahan hipertensi menjadi hipotensi, bradikardia bila otot jantung tidak mendapat cukup oksigen dalam jangka waktu yang lama, hiperventilasi, dispnea, serta sianosis pada kulit.

### 2.2.6 Tatalaksana<sup>22</sup>

Hipoksia hipoksik yang disebabkan oleh ketinggian, biasanya lambat laun tubuh akan beradaptasi dengan cara hiperventilasi, polikitermia, dan mengalami aklimatisasi. Terkadang, terapi oksigen dibutuhkan pada keadaan yang makin memberat. Apabila terus berlanjut sehingga menyebabkan penurunan kesadaran, penilaian pengelolaan jalan napas perlu dilakukan dengan tepat, cepat, dan cermat. Biasanya, sering terjadi penyumbatan jalan napas. Salah satunya yaitu lidah yang jatuh ke belakang sehingga menyumbat hipofaring/ epiglotis jatuh dan menutup rima glotidis. Pada kondisi demikian, pembebasan jalan napas dapat dilakukan dengan menggunakan alat maupun tanpa alat (cara *triple airway maneuver*).

[Type text]

[Type text]

Universitas Indonesia



## 2.3 Neurogenesis pada Dewasa

### 2.3.1 *Stem Cells* pada Neuron<sup>23,24</sup>

Neuron baru yang berasal dari pembelahan sel dikenal dengan *neural stem/progenitor cell* (NPC). Sebuah sel dapat dikatakan memiliki sifat *stem cell* jika memiliki kemampuan untuk memperbaharui diri dan kemampuan untuk multiplikasi menjadi berbagai tipe sel. NPC pada otak diklasifikasikan sebagai sel multipoten karena dapat berdiferensiasi menjadi berbagai tipe sel dalam sistem saraf pusat (neuron, astrosit, oligodendrosit). Pada otak, terdapat dua daerah neurogenik yang memiliki cukup banyak NPC yaitu ventrikel lateral dari zona subventrikular (SVC) dan girus dentatus dari zona subgranular (SGZ). Sel pada SVC (sel tipe B) mirip dengan sel glial radial yang dapat diamati sepanjang perkembangan dan memiliki morfologi serta fisiologi mirip dengan astrosit. Sementara itu, sel pada SGZ (sel tipe C) memiliki kemampuan berproliferasi yang baik. Hipotesis saat ini yaitu sel tipe C mampu menjadi sel tipe A yang dianggap sebagai neuroblas.

### 2.3.2 Pematangan Neuron Baru di Girus Dentatus Dewasa<sup>23</sup>

Neurogenesis dari hipokampus dewasa dapat terlihat pada girus dentatus. NPC pada SGZ berperan dalam diferensiasi neuron dimana kecepatan diferensiasinya bergantung dan bervariasi pada setiap neuron. Berikut ini merupakan tahapan dari pematangan neuron baru

1. GABA lokal: (kurang dari 1 minggu) neuron imatur memiliki pertumbuhan neurit, tetapi sering tidak berpolarisasi menuju lapisan molekular. Terdapat sedikit neuron atau tidak ada sinaps tetapi neuron tersebut sensitif terhadap keberadaan GABA yang akan berdepolarisasi
2. GABA sinaptik: (1 hingga 2 minggu) dendrit mulai mencapai lapisan molekular dan akson dapat diamati pada hilus. Potensial aksi imatur dapat diamati ketika sel distimulasi.
3. Pembentukan *spinal* dan pertumbuhan akson: (2 minggu) sebelum hari ke-16, mulai terbentuk *spinal* pada lapisan molekular. Sebelum hari ke-17, telah terbentuk akson baru yang akan membentuk sinaps fungsional ke bawah neuron hilus dan sel piramidal CA3.

[Type text]

[Type text]

Universitas Indonesia

4. Neuron imatur secara fungsi: (3 minggu hingga 2 bulan) pembentukan *spinal* berjalan perlahan diikuti dengan peningkatan pembentukan arborisasi neuron. Kebanyakan serat saraf mulai berkembang menjadi matang. Neuron memiliki fungsi yang unik dari sel lainnya meliputi peningkatan LTP dan perbedaan resistensi, kapasitansi, serta potensial aksi.
5. Neuron yang matang: (>2 bulan) Neuron yang baru menjadi matang secara fisiologi dan tidak berbeda lagi dengan neuron lainnya.

### 2.3.3 Neurogenesis Setelah Kerusakan<sup>24</sup>

Trauma dan stimulasi patologis tidak hanya memengaruhi neurogenesis pada bagian neurogenik, namun memiliki pengaruh pada bagian non-neurogenik. Kerusakan pada otak meningkatkan proliferasi NPC pada daerah SGZ dan SVZ setelah periode laten dan kadangkala menyebabkan migrasi neuron baru ke tempat trauma. Namun, apakah neuron tersebut menjadi fungsional sepenuhnya masih belum diketahui.

#### 2.3.3.1 Iskemia Otak<sup>24</sup>

Kokaia dan Lindvall<sup>25</sup> menunjukkan bahwa iskemia pada otak akan menstimulasi proliferasi sel progenitor pada daerah SGZ dan SVZ pada tikus dewasa. Pada percobaan dengan menggunakan model *stroke*, neuron imatur juga bermigrasi dari daerah SVZ ke daerah yang terkena trauma dimana neuron tersebut mengekspresikan marker untuk neuron striata. Kebanyakan dari neuron baru ini biasanya mati antara 2 dan 5 minggu setelah *stroke*. Studi ini menunjukkan bahwa lingkungan sekitar kurang mendukung ketahanan jangka panjang dari neuron baru. Pada studi lain oleh Nakatomi, et al<sup>26</sup>, infus EGF dan FGF-2 intraventricular setelah iskemia meningkatkan proliferasi dan diferensiasi NPC yang berlokasi pada SVZ dekat hipokampus. Neuron baru ini kemudian bermigrasi dan integrasi ke daerah CA1 dari hipokampus yang menerima sinaps. Hal ini ditunjukkan dengan terjadinya respon pemulihan sinaps pada otak tikus melalui tes labirin.

## 2.4 Akar Kucing

Akar kucing (*Acalypha indica* Linn) merupakan salah satu jenis tanaman belukar yang berasal dari negara India.<sup>27,28</sup> Di Indonesia, akar kucing merupakan salah satu jenis gulma yang mudah ditemukan di pinggir jalan, lapangan rumput, serta lereng gunung. Tanaman herbal semusim ini tumbuh tegak dengan tinggi sekitar 30-50 cm. Daunnya tunggal dengan bentuk bulat telur sampai lanset berwarna hijau. Tanaman herbal ini memiliki bunga majemuk dengan buah yang berbentuk kotak dan bulat. Akarnya merupakan akar tunggang dengan warna putih kotor.<sup>29</sup>



Gambar 2.3 Tanaman Akar Kucing (*Acalypha indica* Linn)<sup>27</sup>

Secara umum, bagian daun, batang, dan akar mengandung zat kimia yaitu saponin dan tanin. Selain itu, pada batangnya juga mengandung flavonoida. Sedangkan, daunnya mengandung minyak asiri.<sup>29</sup> Sementara itu, batang yang telah dikeringkan mengandung glukosida sianogenik, akalifin (0,3%),  $\beta$ -sitosterol 0,1%, resin, dan beberapa minyak esensial lainnya. Akar tanaman herbal yang dikeringkan ini mengandung glikosida saponin dan sterol.<sup>30</sup>

Hampir seluruh bagian tanaman akar kucing dapat digunakan untuk pengobatan. Pengobatan yang biasanya menggunakan *Acalypha indica* Linn adalah disentri basiler, disentri, diare pada anak, pendarahan seperti mimisan (epistaxis), muntah darah (hematemesis), berak darah (melena), kencing darah (hematuria), malaria, borok, serta skabies.<sup>28,30,31</sup> Berhubung akar kucing dapat mengiritasi membran mukosa sistem pencernaan, maka tanaman ini juga sangatlah baik digunakan sebagai obat pencahar dan anticacing. Penelitian yang dilakukan terhadap tikus, tanaman ini mampu menutup luka dengan cara pemberian ekstrak secara topikal.<sup>27</sup> Sementara itu, penelitian yang dilakukan oleh Ernie H. Purwaningsih, dkk<sup>32</sup> mengungkapkan bahwa ekstrak *Acalypha indica* Linn (akar kucing) dengan dosis 15-20 mg memiliki efek neuroproteksi dan neuroterapi pada kelumpuhan saraf secara *eks vivo* dan *in vivo* pada katak. Selain

[Type text]

[Type text]

Universitas Indonesia

itu, penelitian lain mengatakan bahwa *Acalypha indica* Linn berperan serta dalam perbaikan neuron hipokampus pascahipoksia pada tikus.<sup>33</sup> Oleh karena itu, tanaman akar kucing masih terus diteliti karena dilihat potensi kegunaan yang cukup besar.

## 2.5 Pegagan

*Centella asiatica* atau lebih dikenal pegagan merupakan keluarga Apiaceae (Umbelliferae) yang dapat ditemukan di India, Sri Lanka, Madagaskar, Afrika Selatan, Australia, Jepang, dan Cina.<sup>34,35</sup> Pegagan ini merupakan tanaman herbal menjalar dengan bantuk daun seperti ginjal. Di Indonesia dan Sri Lanka, tanaman ini diberi nama “Thankuni Sak”. Sebagai salah satu agen fitoterapi tradisional, pegagan memiliki cukup banyak efek farmakologi, seperti penyembuhan luka, kelainan mental, arteriosklerosis, fungisidal, antibakteri, antioksidan, serta antikanker. Selain itu, *C. asiatica* dilaporkan memiliki khasiat dalam menyembuhkan inflamasi, diare, asma, tuberkulosis, dan berbagai lesi kulit, seperti lepra, lupus, psoriasis, serta keloid.<sup>34,36</sup>



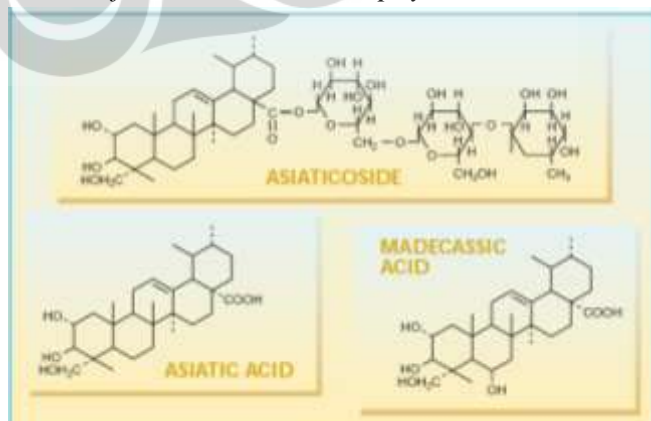
Gambar 2.4 Tanaman Pegagan (*Centella asiatica*)<sup>36</sup>

### 2.5.1 Zat Aktif<sup>37,38</sup>

Sebenarnya, *C. asiatica* memiliki cukup banyak zat aktif di dalamnya. Beberapa zat aktif yang penting yaitu triterpenoid saponin meliputi, *asiaticoside*, *centelloside*, *madecassoside*, dan *asiatic acid*. Selain itu, komponen lain yang tidak kalah pentingnya yaitu *volatile oils*, *flavonoids*, *tannins*, *phytosterols*, asam amino, serta gula.

### 2.5.2 Mekanisme Kerja<sup>35,39,40</sup>

Setelah pemberian oral dan topikal pada hewan coba, terjadi peningkatan hiperplasia selular dan produksi kolagen pada tempat luka yang ditandai dengan peningkatan jaringan



Gambar 2.5 Zat Aktif dalam Pegagan<sup>38</sup>

[Type text]

[Type text]

Universitas Indonesia

granulasi dari DNA, protein, kolagen total, dan heksosamin. Berdasarkan penelitian, dibandingkan dengan kelompok kontrol, pegagan memiliki derajat epitelisasi yang lebih tinggi dan lebih cepat dalam kontraksi luka sehingga baik untuk penyembuhan luka. Yang tidak kalah pentingnya dari agen fitoterapi ini yaitu berkaitan dengan regenerasi akson dan penyembuhan fungsional neuron rusak yang lebih cepat. *C. asiatica* juga memiliki khasiat menginduksi sekresi musin lambung dan produksi mukosa sel glikoprotein yang memiliki fungsi sebagai faktor pertahanan mukosa lambung.

### 2.5.3 Farmakokinetik<sup>35</sup>

Obat ini cukup baik diserap oleh tubuh. Level plasma maksimum dari asam asiatica dicapai setelah 4,5 jam setelah pemberian dosis 30 mg ekstrak pegagan. Pada dosis 30 mg, waktu paruhnya berkisar 2,2 jam dan tidak adanya penampakan saponin setelah 24 jam mengonsumsi dosis tunggal obat ini.

### 2.5.4 Indikasi<sup>35,38</sup>

- Insufisiensi vena
- Angiopati hipertensi vena
- Mikroangiopati penebangan (pembengkakan anggota gerak bawah sehingga dapat terjadi pembentukan bekuan darah yang berbahaya)
- Ekoluensi pada plak karotis dan femoral: ekoluensi ini menandakan banyaknya jumlah komponen fisiologis tertentu, seperti lemak, elemen darah. Selain itu, biasanya jumlah kolagen berkurang sehingga dapat meningkatkan resiko embolisasi. Keadaan ini akhirnya dapat menyebabkan lesi *stroke* otak asimtomatik.
- Mikroangiopati diabetes
- Keloid dan tatalakasana jaringan parut
- Kecemasan
- Indikasi lain: skleroderma, sirosis hati akibat alkohol, ulkus kaki, terapi pada lepra, dan pencegahan ulkus lambung akibat aspirin atau etanol

### 2.5.5 Efek Samping dan Toksisitas<sup>35</sup>

Efek samping yang dilaporkan dari penelitian diantaranya mual dan gangguan gastrointestinal. Pemberian topikal dapat menyebabkan ruam kulit. Di

Argentina, dilaporkan terjadi peningkatan enzim hati setelah mengonsumsi ekstrak pegagan.

### 2.5.6 Dosis dan Kontraindikasi<sup>35</sup>

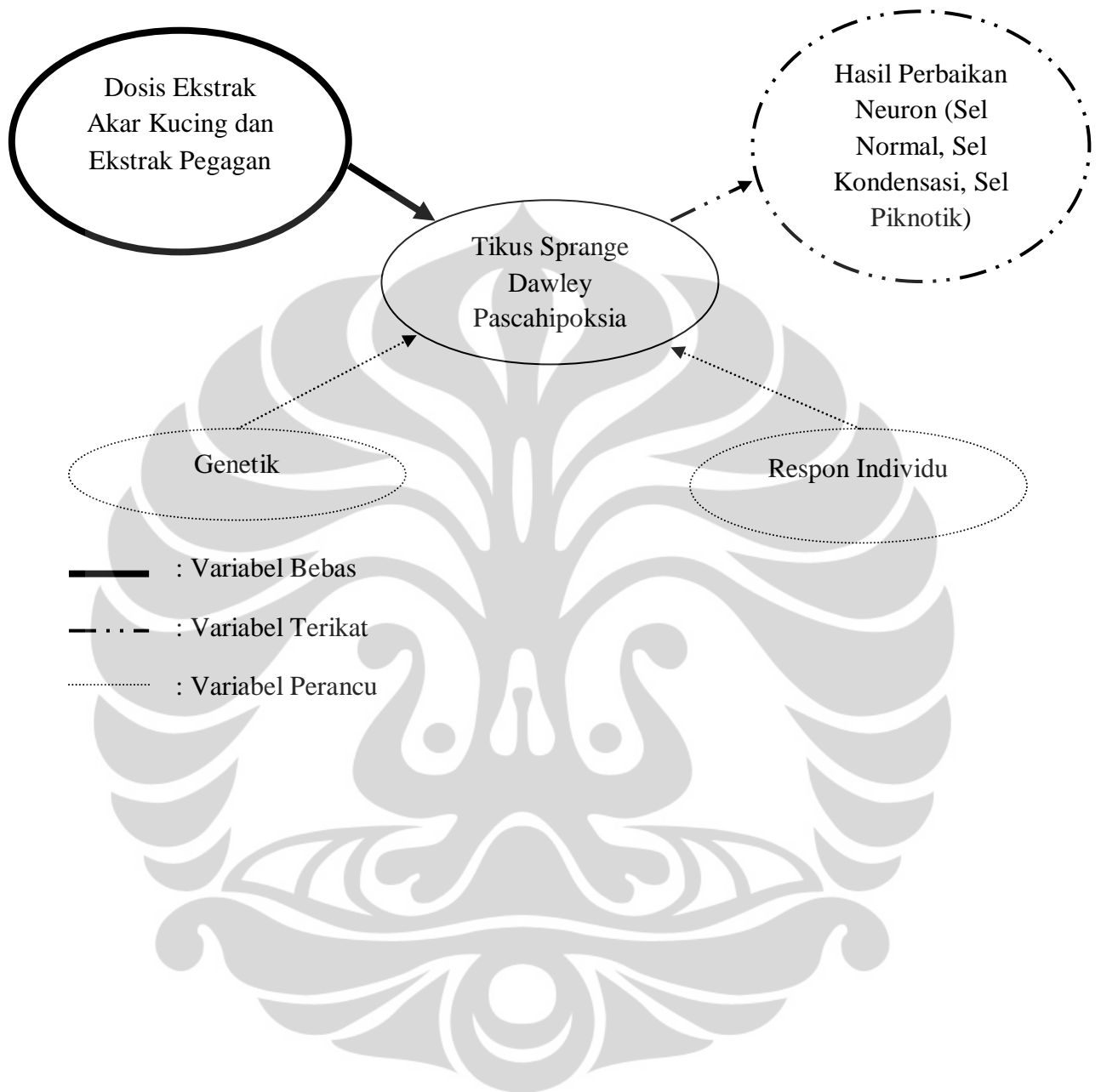
Untuk dewasa, dosis yang direkomendasikan bagi ekstrak *asiaticoside*, *asiatic acid*, dan *madecassic acid* ialah 60-120 mg. Hindari penggunaan ekstrak ini selama masa kehamilan.

## 2.6 Pirasetam

Salah satu agen nootropik yang berpengaruh terhadap fungsi otak yaitu pirasetam. Pirasetam merupakan turunan dari gama amino asam butirat (GABA) yang merupakan *neurotransmitter*. Obat ini memiliki berbagai efek terutama pada bagian korpus kalosum yang menghubungkan kedua hemisfer otak. Obat ini dapat meningkatkan fungsi kognitif pada otak, memori, perhatian, dan IQ seiring bertambahnya usia. Seiring dengan fungsinya untuk meningkatkan memori, obat ini dapat digunakan sebagai terapi bagi penderita Alzeihmer.<sup>8</sup> Selain itu, obat ini dapat membantu pemulihan pasien pasca-*stroke* maupun pasien iskemia akut dan kronik dengan gangguan bicara, EEG, dan kesadaran. Agen nootropik yang satu ini juga berfungsi sebagai antiepilepsi dan kejang pada manusia.<sup>41,42</sup>

Sayangnya, mekanisme kerja obat ini masih belum diketahui. Namun, obat ini memiliki tempat pengikatan pada otak dan dapat memengaruhi reseptor GABA, kanal ion  $\text{Ca}^{2+}$ , serta beberapa kanal ion  $\text{K}^{+}$ . Obat ini tergolong mudah dan cepat diabsorpsi serta tidak dimetabolisme oleh sitokrom P450 sehingga hanya sedikit obat yang berinteraksi dengan pemberian obat ini. Obat ini diekskresikan melalui urin.<sup>43,44</sup> Efek samping yang umum terlihat yaitu gelisah, mudah marah, vertigo, dan gangguan pola tidur. Pada beberapa kasus khusus, dosis tinggi pirasetam dapat menyebabkan gangguan aliran darah.<sup>41,43,44</sup>

## 2.7 Kerangka Konsep



[Type text]

[Type text]

Universitas Indonesia

## BAB III METODE PENELITIAN

### 3.1 Desain Penelitian

Penelitian ini merupakan studi eksperimental di laboratorium dengan menggunakan hewan coba. Tujuan dari penelitian ini ialah untuk mengetahui efektivitas kombinasi akar kucing (*Acalypha indica Linn*) dan pegagan (*Centella asiatica*) sebagai neuroterapi dan kombinasi dosis yang paling efektif pada perbaikan neuron tikus *Sprange Dawley* pascahipoksia.

### 3.2 Tempat dan Waktu Penelitian

Tempat pelaksanaan :

- Laboratorium Departemen Ilmu Farmasi Kedokteran FKUI untuk pembuatan ekstrak akar kucing dan pegagan.
- Laboratorium Departemen Biokimia dan Biologi Molekular FKUI untuk perawatan tikus dan pemberian perlakuan hipoksia pada tikus sesuai dengan kriteria penelitian.
- Laboratorium Departemen Patologi Anatomi FKUI untuk pembuatan sediaan mikroskopik/ *slide* jaringan hipokampus, pewarnaan HE, dan menilai hasil mikroskopik/ *slide* yang didapat dengan menggunakan mikroskop cahaya.

Waktu Penelitian : 7 Februari 2011 s.d 12 November 2011

### 1.3 Sampel

#### 3.3.1 Estimasi Besar Sampel

Sampel dapat dihitung dengan menggunakan rumus Federer yaitu

$$(n-1) \times (t-1) \geq 15$$

$$(n-1)(4) \geq 15$$

$$4n-4 \geq 15$$

$$4n \geq 19$$

$$n \geq 4,75$$

$$n \approx 5$$

t = Jumlah kelompok perlakuan



$n$  = Jumlah sampel dalam setiap kelompok

Terdapat 5 kelompok perlakuan pada tikus *Sprange Dawley* yaitu kontrol positif (pirasetam), kontrol negatif (akuades), dan tiga jenis kombinasi obat yang ingin diuji. Maka, akan didapatkan jumlah sampel minimal yang diperlukan untuk percobaan ini yaitu sebanyak **25 ekor** tikus *Sprange Dawley*.

### 3.4 Kriteria Inklusi dan Eksklusi

#### 3.4.1 Kriteria Inklusi

- ✓ Tikus jenis *Sprague Dawley* berjenis kelamin jantan
- ✓ Usia tikus yang digunakan berkisar 8-12 minggu
- ✓ Berat tikus: 120-200 gram saat percobaan dimulai yaitu saat membuat tikus menjadi hipoksia

#### 1.4.2 Kriteria Eksklusi

- ✓ Tikus sakit sebelum percobaan dilakukan

#### 1.4.3 Drop Out

- ✓ Tikus mati sebelum percobaan selesai dilakukan
- ✓ Tikus kurang mengalami hipoksia

### 3.5 Alat dan Bahan

Alat yang digunakan pada percobaan ini diantaranya

1. Timbangan gram
2. *Waterbath*
3. Alat penyaring
4. Termometer
5. Rotavapor
6. Gelas kimia
7. Sungkup hipoksia
8. Gas oksigen dan nitrogen
9. Sonde
10. Sduit
11. Set bedah tikus
12. Mikroskop cahaya

### 13. Cell counter

Bahan yang digunakan pada percobaan ini diantaranya:

- Tumbuhan akar kucing  
(*Acalypha indica* Linn)
- Ekstrak pegagan  
(*Centella asiatica*)
- EDTA
- Eter
- Formalin
- Akuades
- Pirasetam

### 3.6 Cara Kerja

1. Pembuatan ekstrak akar kucing (*Acalypha indica* Linn) di Departemen Farmasi FKUI
  - Akar dan batang kecil akar kucing diambil, dikeringkan, dan ditimbang (berat total 670 gram)
  - Haluskan bagian akar dan batang kecil akar kucing yang telah dipisahkan dari batang besar ke dalam *blender* hingga halus seperti bubuk
  - Setelah itu, lakukan penimbangan kembali dari akar dan batang kecil akar kucing yang telah dihaluskan (berat total batang kecil 245 gram). Berhubung akar kucing dirasa masih kurang, ditambahkan 88,4 gram akar dan batang kecil yang telah dihaluskan sehingga berat total menjadi 333,4 gram.
  - Lakukan perebusan dengan menggunakan akuades pada suhu 95<sup>0</sup> C selama 30 menit dengan perbandingan akar kucing dan air yaitu 1: 9 (maksimal penggunaan akar kucing yang sama untuk direbus ialah dua kali)
  - Saring air rebusan akar kucing, kemudian lakukan rotavapor untuk mendapatkan ekstraknya
  - Hasil akhir ekstrak akar kucing yang didapatkan yaitu 43,6 gram
2. Pengondisian tikus *Sprange Dawley* agar menjadi hipoksia di Departemen Biokimia dan Biologi Molekuler FKUI
  - Tikus jenis *Sprange Dawley* jantan dimasukkan ke dalam sungkup hipoksia dengan kadar oksigen 10% dan nitrogen 90% selama 7 hari

- Setelah 7 hari, salah satu tikus diambil darahnya untuk dilakukan analisis gas darah sebagai pertanda hipoksia
3. Perlakuan percobaan di Departemen Patologi Anatomi FKUI
    - Tikus diberi perlakuan selama 7 hari
    - Di hari ke-7, tikus dimasukkan ke dalam tabung yang telah berisi eter sebagai anestesi
    - Tikus kemudian dibedah, diambil bagian otak, dan bagian otak tersebut dimasukkan ke dalam formalin
  4. Pembuatan sediaan mikroskopik/ *slide* dan penilaian hasil
    - Pembuatan sediaan mikroskopik/ *slide* diambil dengan cara membagi otak menjadi 3 bagian, kemudian diambil bagian tengahnya
    - Setelah pembuatan *slide* dengan perwarnaan HE, *slide* tersebut dinilai di bawah mikroskop cahaya
    - Penilaiannya yaitu dengan menghitung 500 buah sel pada girus dentatus eksternal. Sel tersebut diklasifikasikan menjadi sel normal, sel kondensasi, dan sel piknotik

### 3.7 Identifikasi Variabel

1. Variabel bebas : dosis ekstrak akar kucing (*Acalypha indica* Linn) dan ekstrak pegagan (*Centella asiatica*) yang diberikan pada tikus percobaan.
2. Variabel terikat : hasil perbaikan neuron dari tikus pascahipoksia setelah pemberian kombinasi obat. Variabel yang dinilai yaitu jumlah sel normal, sel kondensasi, serta sel piknotik

### 3.8 Definisi Operasional

Dalam penelitian ini, terdapat beberapa istilah yang harus dijelaskan, yaitu:

a. Tikus *Sprange Dawley*

Tikus *Sprange Dawley* jantan berusia 8-12 minggu yang digunakan memiliki berat 120-200 gram, berada dalam kondisi sehat, serta termasuk ke dalam kriteria inklusi.

b. Hipoksia

Hipoksia yaitu keadaan di mana tubuh mengalami defisiensi oksigen yang menyebabkan jejas selular karena adanya pengurangan respirasi oksidatif aerobik. Hewan coba akan dibuat hipoksia selama 7 hari dengan cara memasukkan tikus ke dalam sungkup hipoksia yang mengandung kadar nitrogen 90% dan oksigen 10%.

c. Pirasetam

Pirasetam merupakan obat nootropik yang mengatur fungsi serebral. Pirasetam yang digunakan dalam bentuk tablet yang akan dihaluskan. Obat ini akan diberikan selama 7 hari sebagai kontrol positif.

d. Kombinasi Ekstrak Akar Kucing (*Acalypha indica* Linn) dan Ekstrak Pegagan (*Centella asiatica*)

Dosis pegagan yang digunakan tetap yaitu 150 mg/kgBB. Sedangkan, dosis akar kucing yang digunakan ialah 150 mg/kgBB, 200 mg/kgBB, dan 250 mg/kgBB. Kombinasi tanaman ini akan diberikan selama 7 hari.

e. *Placebo*

*Placebo* yang digunakan ialah akuades karena akuades dipakai sebagai pelarut kombinasi dosis akar kucing dan pegagan serta pirasetam. *Placebo* akan diberikan selama 7 hari yang berfungsi sebagai kontrol negatif.

f. Neuron Hipokampus Girus Dentatus Eksternal

Neuron di sekitar hipokampus merupakan neuron yang sensitif terhadap perubahan kadar oksigen dan glukosa otak. Selain sensitif, neuron hipokampus pada girus dentatus bersifat sel punca. Dengan demikian, perubahan sedikit saja kadar oksigen dapat memengaruhi perubahan sel dari sel normal menjadi sel kondensasi maupun sel piknotik.

g. Efek Neuroterapi

Efek neuroterapi yang ingin dicapai yaitu terdapatnya perbaikan sel (perubahan sel dari kondensasi menjadi sel normal) pada neuron hipokampus tikus *Sprague Dawley* pascahipoksia.

h. Sel Normal

Sel yang dianggap normal ialah sel yang memiliki struktur dengan sitoplasma jernih dan inti terlihat jelas. Sel ini serupa dengan sel pada tikus yang tidak mengalami perlakuan apapun.

i. Sel Kondensasi

Sel yang tergolong kondensasi merupakan sel dengan sitoplasma gelap dan anak inti tidak terlihat jelas atau inti sudah berpindah ke tepi sel.

j. Sel Piknotik

Sel dengan ukuran yang mengecil dengan inti tidak terlihat dan sitoplasma gelap digolongkan ke dalam jenis sel piknotik.

### 3.9 Rencana Manajemen dan Analisis Data

Data yang didapat dari penelitian ini berupa jumlah sel normal, sel kondensasi, dan sel piknotik pada setiap perlakuan. Kemudian, data ini akan diolah dengan menggunakan *SPSS for Window versi 16*. Data akan diuji normalitas dengan menggunakan uji *Shapiro-Wilk* dan jika data terdistribusi normal akan dilanjutkan dengan uji hipotesis *One Way Anova* karena skala pengukurannya ialah numerik tidak berpasangan.<sup>45</sup>

Dalam analisis data, bila  $p$  bernilai  $<0.05$  artinya variabel bebas memiliki hubungan bermakna dengan variabel terikat. Kemudian, data tersebut akan dilanjutkan dengan uji *Post Hoc* untuk mengetahui kekuatan hubungannya. Bila  $p$  bernilai  $>0.05$  artinya variabel bebas memiliki hubungan bermakna dengan kekuatan lemah terhadap variabel terikat.

### 3.10 Masalah Etika

Pada penelitian ini peneliti menggunakan hewan coba yaitu tikus *Sprange Dawley* jantan sehingga memerlukan keterangan lolos kaji etik. Dalam penelitian ini, Komite Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia telah menyatakan penelitian ini lolos kaji etik tertanggal 22 Agustus 2011 oleh Prof. Dr. dr. Rianto Setiabudy, SpFK.

## BAB IV

### HASIL DAN PEMBAHASAN

Pada awal penelitian, tikus dibuat hipoksia melalui sungkup hipoksia selama 7 hari dengan kadar nitrogen 90% dan oksigen 10%. Sebelum diberikan perlakuan pengobatan, salah satu tikus dari setiap kelompok dilakukan pengujian analisis gas darah arteri untuk mengetahui tingkat hipoksia tikus. Diharapkan tikus yang diuji dapat memberikan gambaran keadaan hipoksia dari anggota kelompoknya. Kemudian, tikus mendapatkan lima perlakuan pengobatan yang berbeda selama satu minggu yaitu (1) akuades sebagai kontrol negatif; (2) pirasetam sebagai kontrol positif; (3) 150 mg ekstrak akar kucing+150 mg ekstrak pegagan; (4) 200 mg ekstrak akar kucing+150 mg ekstrak pegagan; (5) 250 mg ekstrak akar kucing+150 mg ekstrak pegagan. Setelah pengobatan hari ketujuh, tikus dibedah untuk diambil organ otaknya, otak tersebut dibagi menjadi 3 bagian. Kemudian, bagian tengah meliputi bagian hipokampus dibuat *slide* dengan pewarnaan HE.<sup>13</sup> Pada girus dentatus neuron hipokampus, dilakukan penghitungan sel yang dikategorikan menjadi 3 jenis yaitu sel normal, sel kondensasi, dan sel piknotik. Jumlah sel total dihitung hingga mencapai 500 buah yang berada di bagian eksternal girus dentatus.

Sebelum tikus dibuat menjadi hipoksia, tikus ditimbang berat badannya terlebih dahulu. Kemudian, satu minggu setelahnya, sebelum tikus mendapat perlakuan pengobatan, dilakukan penimbangan ulang berat badan tikus untuk mengetahui perubahan dari berat badan tikus tersebut. Dari tabel data berat badan tikus sebelum dan sesudah hipoksia (lampiran 1), dapat terlihat bahwa terjadi penurunan berat badan tikus setelah dibuat hipoksia. Rata-rata penurunan berat badan tersebut ialah 26 gram (rentang 6 gram hingga 44 gram). Selain itu, berdasarkan grafik 4.1, berat badan tikus tertinggi selama percobaan ini yaitu 190 gram dan berat badan terendahnya 122 gram. Kemudian, setelah hipoksia, tikus yang memiliki berat badan 190 gram ini mengalami penurunan sebesar 35 gram, sementara tikus dengan berat badan 122 gram mengalami penurunan berat badan hingga menjadi 106 gram. Selain itu, terlihat pada grafik bahwa penurunan berat badan berjalan seiringan sesuai dengan grafik berat badan semula. Mohammad

RA, et al<sup>46</sup> mengungkapkan bahwa tikus yang mengalami hipoksia akan mengalami penurunan berat badan dibandingkan tikus yang normoksia. Stres hipoksia dapat menurunkan berat badan melalui peningkatan laju metabolisme dan hilangnya nafsu makan.<sup>47</sup> Penelitian lain oleh Pison, et al<sup>48</sup> mengatakan bahwa terdapat sedikitnya lima penjelasan untuk penurunan berat badan pada tikus hipoksia. Salah satu penyebab utama yaitu anoreksia dengan hipofagi yang berkaitan dengan hipoksia. Hilangnya air pada kondisi hipoksia berkontribusi pada penurunan berat badan yang cukup bermakna. Sementara itu, hipoksia membuat keadaan hiperventilasi yang telah dilaporkan melalui penelitian Mortola, et al.<sup>49</sup> Selain itu, peningkatan plasma adrenalin dan noradrenalin selama hipoksia membuat peningkatan kebutuhan energi yang berkaitan dengan siklus Cori antara jaringan glikositik dan hati. Alasan terakhir terjadinya penurunan berat badan tikus pascahipoksia yaitu hilangnya massa otot karena kekurangan aktivitas fisik dan merupakan efek langsung hipoksia terhadap sintesis protein. Oleh karena itu, dapat disimpulkan bahwa pada tikus yang hipoksia akan mengalami penurunan berat badan.

Tabel 4.1 Rata-rata Berat Badan Tikus Sebelum dan Setelah Hipoksia

Berat Badan Tikus	Sebelum Hipoksia (gram)	Setelah Hipoksia (gram)
Rata-rata	150,72 ± 16,03	123,97 ± 13,65

Setelah dilakukan pemberian perlakuan selama seminggu, otak bagian neuron hipokampus dibedah dan diperiksa di bawah mikroskop cahaya. Pada lampiran 2 dijelaskan berbagai variasi jumlah sel setelah perlakuan akuades sebagai kontrol negatif. Pada perlakuan akuades, sel didominasi oleh jenis sel kondensasi (rata-rata 373 buah), disusul oleh sel piknotik (69 buah), dan sel normal (58 buah). Pada lima kali percobaan dengan menggunakan akuades, jumlah sel normal pada tikus no 28 (130 buah) cukup berbeda jauh dengan keempat tikus lainnya, dimana keempat sisanya berada di bawah 100 buah sel. Sementara itu, pada tikus no 20, jumlah sel piknotik berbeda mencolok (155 buah) dibandingkan dengan jumlah sel piknotik tikus lainnya yang berkisar antara 35-72 buah sel.

[Type text]

[Type text]

Universitas Indonesia

Pada perlakuan yang kedua dengan menggunakan pirasetam (lampiran 3), terlihat bahwa rata-rata sel normal (123 buah), sel kondensasi (305 buah), dan sel piknotik (73 buah). Walaupun sel kondensasi masih mendominasi, terjadi peningkatan sel normal dibandingkan perlakuan menggunakan akuades. Berdasarkan penelitian Uta K, et al<sup>50</sup> terapi pirasetam (dosis 100-500 mg/kg BB/hari) pada tikus berkaitan dengan peningkatan fungsi mitokondria pada sel otak yang berdisosiasi. Terapi ini juga mengurangi aktivitas enzim antioksidan (superoksida dismutase, glutathion peroksidase, dan glutathion reduktase) yang meningkat sebagai respon terhadap peningkatan stres oksidatif. Penelitian tersebut diperkuat oleh Solanki P, et al<sup>51</sup> yang mengatakan bahwa pemberian 1 mM pirasetam pada kultur sel hipokampus berguna mencegah penurunan potensial membran mitokondria, meningkatkan ROS, penurunan level antioksidan yang berkaitan dengan reoksigenasi pada hipoksia. Peter PPDD, et al<sup>52</sup> menggagas penelitian pada manusia dimana pemberian pirasetam memiliki efek yang bermakna maksimal 7 jam setelah terjadinya *stroke* akut. Pirasetam meningkatkan aliran darah regional pada otak pasien *stroke* akut sehingga memberikan perbaikan yang maksimal.

Kemudian, pada lampiran selanjutnya (lampiran 4) yaitu perlakuan dengan menggunakan 150 mg ekstrak akar kucing ditambah dengan 150 mg ekstrak pegagan. Dari tabel terlihat bahwa terdapat 58 buah sel normal, 419 buah sel kondensasi, serta 23 buah sel piknotik. Namun, sel normal pada tikus no 32 dan 17, terdapat perbedaan yang terpaut jauh yaitu 102 buah (no 32) dan 0 buah (no 17). Tidak terdapatnya sel normal pada tikus no 17 disebabkan oleh kematian tikus sebelum selesai masa perlakuan selama 7 hari. Dengan demikian, kematian membuat semua sel normal akan bertransformasi menjadi sel kondensasi maupun piknotik yang ditunjukkan dengan dominasi sel kondensasi (472 buah dari 500 buah sel yang dihitung) melebihi sel kondensasi tikus lain.

Lampiran 5 memperlihatkan variasi jumlah sel pada perlakuan 200 mg ekstrak akar kucing ditambah 150 mg ekstrak pegagan. Perlakuan ini menghasilkan rata-rata sel normal tertinggi (225 buah) diikuti rata-rata sel kondensasi terendah (183 buah), serta rata-rata sel piknotik yang dapat dikatakan

[Type text]

[Type text]

**Universitas Indonesia**



sedikit (50 buah). Namun, pada tikus no 29, jumlah sel piknotik (143 sel) berbeda jauh dengan tikus lainnya yang mendapat perlakuan sama.

Pada percobaan kelima (lampiran 6), terlihat bahwa rata-rata sel normal (93 buah), sel kondensasi (287 buah) serta sel piknotik (119 buah). Kenaikan rata-rata sel piknotik menjadikan perlakuan ini memiliki sel piknotik tertinggi. Hal ini disebabkan oleh kematian tikus no 23 sebelum perlakuan selesai sehingga jumlah sel normal menjadi 0 buah dan sel tersebut berubah menjadi sel piknotik (468 buah). Selain itu, pada tikus no 23, sel kondensasi dapat dianggap menyimpang karena rata-rata sel kondensasi pada perlakuan kelima berjumlah di atas 293 buah (tikus no 30).

Tabel 4.2 Rata-rata Sel Normal, Kondensasi, dan Piknotik pada Berbagai Perlakuan

Perlakuan	Rata-Rata		
	Normal n (%)	Kondensasi n (%)	Piknotik n (%)
Akuades	58 (11,6)	373 (74,6)	69 (13,8)
Pirasetam	123 (24,6)	305 (60,8)	73 (14,6)
150 mg Ekstrak Akar Kucing + 150 mg Ekstrak Pegagan	58 (11,6)	419 (83,8)	23 (4,6)
200 mg Ekstrak Akar Kucing + 150 mg Ekstrak Pegagan	134 (26,8)	316 (63,2)	50 (10)
250 mg Ekstrak Akar Kucing + 150 mg Ekstrak Pegagan	93 (18,6)	287 (57,4)	119 (24)

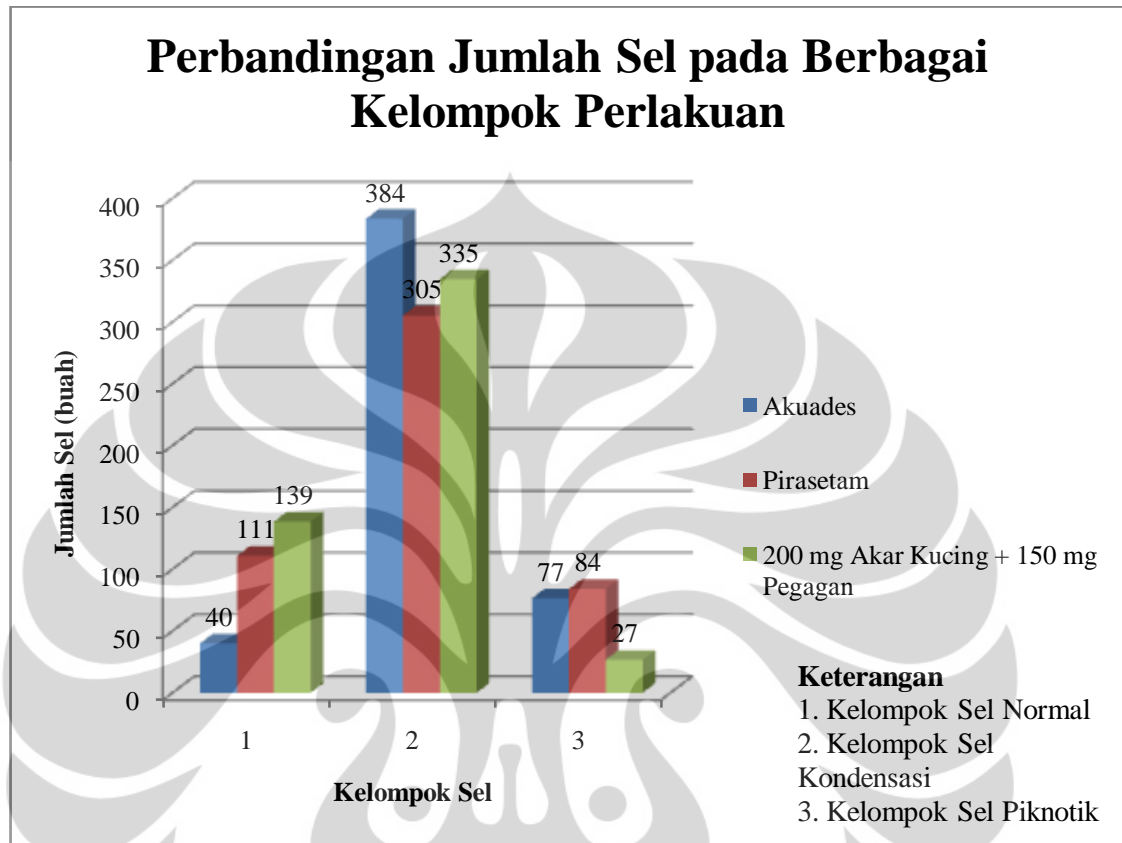
Pada gambar 4.1 terlihat bahwa rata-rata jumlah sel normal paling banyak ditunjukkan oleh perlakuan 200 mg ekstrak akar kucing ditambah 150 mg ekstrak pegagan. Selain itu, rata-rata jumlah sel kondensasi dan sel piknotik paling sedikit ditunjukkan oleh kelompok perlakuan ini. Secara distribusi data, dapat dikatakan bahwa perlakuan keempat (200 mg ekstrak akar kucing ditambah dengan 150 mg ekstrak pegagan) memberikan hasil yang baik sesuai dengan harapan. Percobaan ini mengharapkan terjadinya perbaikan sel kondensasi menjadi sel normal. Namun, untuk membuktikan efek kombinasi dosis 200 mg ekstrak akar kucing ditambah

[Type text]

[Type text]

Universitas Indonesia

150 mg ekstrak pegagan terhadap perbaikan sel pada neuron hipokampus tikus pascahipoksia, perlu dilakukan uji secara statistik.



Gambar 4.1 Perbandingan Jumlah Sel pada Kelompok Akuades, Pirasetam, dan 200 mg Ekstrak Akar Kucing + 150 mg Ekstrak Pegagan

Pada uji statistik, dari 25 data yang tersedia, 7 data diantaranya dieksklusi sebelum dilakukan uji statistik. Data tersebut dieksklusi karena tidak memenuhi kriteria inklusi penelitian yaitu adanya tikus yang mati ketika diberikan perlakuan uji. Selain itu, semua tikus yang diberikan perlakuan pada gelombang 5 dieksklusi berdasarkan analisis gas darah arteri. Beberapa parameter analisis gas darah arteri yang normal yaitu<sup>53</sup>

- Tekanan parsial oksigen ( $\text{PaO}_2$ ): 75-100 mmHg
- Tekanan parsial karbon dioksida ( $\text{PaCO}_2$ ): 38-42 mmHg
- pH darah arteri: 7.38-7.42
- Saturasi oksigen ( $\text{SaO}_2$ ): 94-100%
- Bikarbonat ( $\text{HCO}_3$ ): 22-28 mEq/L

[Type text]

[Type text]

Universitas Indonesia

Dari hasil analisis gas darah tikus (lampiran 8), tikus gelombang 5 memiliki pH 7.246 yang tergolong asam dimana penyebab pada kasus ini yaitu hipoksia. Namun, bila dibandingkan dengan pH tikus gelombang lainnya, pH tikus tersebut berada di bawah 7.2 yang menandakan bahwa pH tikus selain gelombang 5 jauh lebih asam. Selain itu, dinilai dari  $pO_2$  dan  $pCO_2$ , tikus gelombang 5 memiliki nilai yang cukup berbeda dengan tikus gelombang lainnya, kecuali  $pCO_2$  tikus gelombang 1 (59.1) dimana seharusnya memiliki nilai yang lebih tinggi sebagai penanda hipoksia berat. Apabila dilihat dari nilai  $HCO_3$ , tikus gelombang 5 memiliki nilai yang lebih tinggi dibandingkan tikus gelombang lain. Alasan rendahnya nilai  $HCO_3$  yaitu pada keadaan hipoksia (kelebihan ion  $H^+$ ), ion  $HCO_3$  akan berfungsi sebagai sistem dapar sehingga nilainya menjadi rendah dalam darah.<sup>54</sup>

Selain itu, dapat terjadi kesalahan teknis yaitu kesalahan dalam waktu melakukan pelabelan sediaan mikroskopik. Hal ini disebabkan karena pembuatan sediaan mikroskopik tidak dilakukan langsung, tetapi meminta bantuan kepada staf Departemen Patologi Anatomi FKUI.

Berdasarkan alasan di atas, tikus gelombang 5 dianggap kurang mengalami hipoksia dibandingkan dengan tikus gelombang lainnya sehingga data seluruh tikus gelombang 5 yang telah diberi perlakuan tersebut dieksklusi. Dengan demikian, total data yang dilakukan uji secara statistik berjumlah 18 buah.

Uji statistik yang digunakan yaitu uji hipotesis *One Way Anova*. Hal ini disebabkan oleh variabel bebas (kelompok perlakuan) berjenis kategorik dan variabel terikat (jumlah sel) berjenis numerik. Sebelum dilakukan uji hipotesis, dilakukan uji persebaran data. Seluruh persebaran data baik sel normal, sel kondensasi, maupun sel piknotik yang dilihat dengan menggunakan *Shapiro-Wilk* normal ( $p > 0.05$ ) (lampiran 9). *Shapiro-Wilk* menjadi pilihan dengan alasan jumlah data kurang dari 50 buah.

Hasil uji *One Way Anova* menunjukkan bahwa terdapat perbedaan bermakna diantara kelompok sel normal ( $p = 0.001$ ), kelompok sel kondensasi ( $p = 0.002$ ), serta kelompok sel piknotik ( $p = 0.043$ ). Berdasarkan hasil uji statistik, dapat disimpulkan bahwa terdapat perbedaan yang bermakna diantara kelompok

perlakuan baik dalam jumlah sel normal, sel kondensasi, maupun sel piknotik (lampiran 10).

Untuk menguji kekuatan kemaknaan diantara kelompok perlakuan, dilakukan uji *Post Hoc* (lampiran 11). Pada sel normal, kombinasi dosis 200 mg ekstrak akar kucing ditambah 150 mg ekstrak pegagan memiliki kemaknaan yang cukup kuat bila dibandingkan dengan pemberian akuades (*Turkey*  $p=0.001$ , *Bonferroni*  $p=0.001$ ), namun efeknya hampir sama bila dibandingkan dengan pemberian pirasetam (*Turkey*  $p=0.523$ , *Bonferroni*  $p=1.000$ ). Hal ini menandakan suatu hal positif dimana kombinasi dosis 200 mg ekstrak akar kucing ditambah 150 mg ekstrak pegagan memberikan hasil yang hampir sama efektivitasnya dengan pemberian pirasetam sebagai obat nootropik yang terbukti sebagai neuroterapi pada neuron hipokampus tikus pascahipoksia.

Sementara itu, efek kombinasi obat ini tidak memiliki pengaruh yang kuat bagi jumlah sel kondensasi, baik bila dibandingkan dengan akuades maupun dengan pirasetam. Hal ini ditunjukkan oleh uji *post Hoc* yang menunjukkan nilai kemaknaan (pada akuades *Turkey*  $p=0.205$ , *Bonferroni*  $p=0.386$ ; pada pirasetam *Turkey*  $p=0.643$ , *Bonferroni*  $p=1.000$ ). Namun, bila dilakukan penilaian secara kualitatif, terdapat perbedaan antara kelompok perlakuan kombinasi dosis 200 mg ekstrak akar kucing ditambah 150 mg ekstrak pegagan dengan kelompok perlakuan akuades. Secara kualitatif, pada kelompok perlakuan keempat terlihat bahwa tingkat keparahan sel kondensasinya yang ditinjau dari kekeruhan sitoplasma lebih ringan dibandingkan dengan kelompok perlakuan akuades, namun masih lebih berat dibanding kelompok perlakuan pirasetam.

Pada sel piknotik, perlakuan keempat ini memiliki efek yang hampir sama dengan pemberian akuades (*Turkey*  $p=0.210$ , *Bonferroni*  $p=0.345$ ) maupun pirasetam (*Turkey*  $p=0.121$ , *Bonferroni*  $p=0.207$ ). Namun, secara deskriptif dengan menggunakan data sebanyak 18 buah, terdapat perbedaan rata-rata jumlah sel yang cukup jauh antara kelompok perlakuan keempat (27 buah) dengan perlakuan akuades (77 buah).

Ketika dilakukan perbandingan antara kelompok perlakuan dosis 200 mg ekstrak akar kucing+150 mg ekstrak pegagan dengan kelompok perlakuan lainnya, tampak bahwa kelompok perlakuan ini memberikan distribusi jumlah sel normal

[Type text]

[Type text]

**Universitas Indonesia**

yang berbeda bermakna secara statistik bila dibandingkan dengan pemberian akuades. Namun, perlakuan ini kurang memberikan perbedaan yang signifikan bila dibandingkan dengan pemberian pirasetam. Hal ini menandakan bahwa dengan melakukan kombinasi ekstrak akar kucing dan ekstrak pegagan, dosis obat yang dibutuhkan dapat diturunkan sehingga efek samping yang timbul menjadi lebih sedikit. Berdasarkan penelitian Lolo S<sup>29</sup>, ekstrak air akar *Acalypha indica* Linn pada dosis 400 dan 500 mg/kg BB secara signifikan memiliki efek neuroterapi pada hipokampus pascahipoksia serebral ( $p=0.01$ ). Selain itu, penelitian oleh Vyawahare NS, et al<sup>55</sup> tahun 2008 dan Nagaraja H, et al<sup>56</sup> tahun 2010 mengungkapkan bahwa ekstrak *Centella asiatica* pada dosis 200 dan 300 mg/kg memperlihatkan peningkatan yang signifikan pada proses belajar dan memori. Hal ini disebabkan oleh penurunan malondialdehid (MDA) disertai dengan kenaikan dari glutathion. MDA merupakan hasil dari peroksidasi lipid dan merupakan bagian radikal bebas yang menyebabkan neurodegenerasi akibat stres oksidatif, salah satunya yaitu hipoksia. Sementara itu, glutathion merupakan antioksidan utama dan enzim pencerna radikal bebas di dalam tubuh. Pada penelitian ini, dilakukan pengombinasian dosis, dosis ekstrak pegagan diturunkan dari dosis yang telah terbukti efektif yaitu 200 dan 300 mg/kgBB menjadi 150 mg/kgBB. Sementara itu, ekstrak akar kucing yang telah terbukti efektif pada dosis 400 dan 500 mg/kgBB diturunkan dan dibuat bervariasi pada penelitian ini dimulai dari dosis 150 mg/kgBB, 200 mg/kgBB, dan 250 mg/kgBB. Setelah melalui penelitian, kombinasi dosis 200 mg/kgBB ekstrak akar kucing dan 150 mg/kgBB ekstrak pegagan merupakan kombinasi yang paling efektif dalam penelitian ini. Perbedaan yang kurang bermakna bila dibandingkan dengan pirasetam menandakan bahwa kombinasi dosis 200 mg/kgBB ekstrak akar kucing dan 150 mg/kgBB ekstrak pegagan merupakan kombinasi yang terbaik bagi neuroterapi neuron hipokampus tikus pascahipoksia. Dengan tidak adanya perbedaan yang bermakna, maka pemberian kombinasi ini dapat dianggap sama dengan pemberian obat pirasetam yang telah terbukti efektif. Dengan demikian, pada penelitian selanjutnya dapat dilakukan uji fungsional neuron tersebut apakah sel normal pada neuron hipokampus tikus pascahipoksia setelah mendapat pengobatan memiliki fungsi yang sama dengan tikus normal.

[Type text]

[Type text]

**Universitas Indonesia**



[Type text]

[Type text]

**Universitas Indonesia**

## BAB V

### KESIMPULAN DAN SARAN

#### 5.1 Kesimpulan

- Pemberian kombinasi dosis 200 mg ekstrak *Acalypha indica* Linn (akar kucing) dan 150 mg ekstrak *Centella asiatica* (pegagan) memiliki efek yang berbeda bermakna pada sel normal dibandingkan dengan pemberian akuades (*Turkey*  $p=0.001$ , *Bonferonni*  $p=0.001$ ).
- Pemberian kombinasi dosis 200 mg ekstrak *Acalypha indica* Linn (akar kucing) dan 150 mg ekstrak *Centella asiatica* (pegagan) tidak menunjukkan perbedaan yang signifikan pada sel normal dibandingkan dengan pemberian pirasetam (*Turkey*  $p=0.523$ , *Bonferonni*  $p=1.000$ ).
- Pemberian kombinasi dosis 200 mg ekstrak *Acalypha indica* Linn (akar kucing) dan 150 mg ekstrak *Centella asiatica* (pegagan) tidak menunjukkan perbedaan yang signifikan pada sel kondensasi dibandingkan dengan pemberian akuades (*Turkey*  $p=0.205$ , *Bonferonni*  $p=0.386$ ).
- Pemberian kombinasi dosis 200 mg ekstrak *Acalypha indica* Linn (akar kucing) dan 150 mg ekstrak *Centella asiatica* (pegagan) tidak menunjukkan perbedaan yang signifikan pada sel kondensasi dibandingkan dengan pemberian pirasetam (*Turkey*  $p=0.643$ , *Bonferonni*  $p=1.000$ ).
- Pemberian kombinasi dosis 200 mg ekstrak *Acalypha indica* Linn (akar kucing) dan 150 mg ekstrak *Centella asiatica* (pegagan) tidak menunjukkan perbedaan yang signifikan pada sel piknotik dibandingkan dengan pemberian akuades (*Turkey*  $p=0.210$ , *Bonferonni*  $p=0.396$ ).
- Pemberian kombinasi dosis 200 mg ekstrak *Acalypha indica* Linn (akar kucing) dan 150 mg ekstrak *Centella asiatica* (pegagan) tidak menunjukkan perbedaan yang signifikan pada sel piknotik dibandingkan dengan pemberian pirasetam (*Turkey*  $p=0.121$ , *Bonferonni*  $p=0.207$ ).

- Berhubung pemberian kombinasi dosis 200 mg ekstrak *Acalypha indica* Linn (akar kucing) dan 150 mg ekstrak *Centella asiatica* (pegagan) tidak menunjukkan perbedaan yang signifikan dengan pirasetam, dapat disimpulkan bahwa pemberian kombinasi dosis obat tersebut memiliki efek yang hampir sama dengan pirasetam.

## 5.2 Saran

- Untuk mengetahui perubahan fungsional pada neuron hipokampus tikus setelah diperlakukan pengobatan, perlu dilakukan penelitian lanjutan yang khusus meneliti uji fungsional sel normal tikus tersebut pascaperlakuan.
- Untuk dapat membandingkan kombinasi dosis ekstrak akar kucing ditambah pegagan terhadap efek neuroterapi pada neuron hipokampus tikus pascahipoksia, perlu dilakukan penelitian lebih lanjut dengan menggunakan 7 perlakuan yaitu dosis ekstrak akar kucing saja, dosis ekstrak pegagan saja, tiga kombinasi dosis, kontrol positif, serta kontrol negatif.
- Untuk dapat mengetahui efek samping kombinasi dosis ekstrak akar kucing ditambah pegagan, perlu dilakukan uji toksisitas terhadap kedua bahan tersebut.
- Diperlukan penilaian dan analisis secara kualitatif lebih lanjut dalam membuat kriteria sel kondensasi yang dapat dilihat dari ukuran sel, bentuk sel, kondensasi, dll.



## DAFTAR PUSTAKA

1. Morris DL, Schroeder EB. Stroke epidemiology. Foundation for Education and Research in Neurological Emergencies. (diunduh tanggal 10 Oktober 2011). Dari: <http://www.uic.edu/com/ferne/pdf/strokeepi0501.pdf>
2. Venketasubramanian N. The epidemiology of stroke in ASEAN countries – a review. *Neurol J Southeast Asia*. 1998; 3: 9-14.
3. Anonymous. Sekilas tentang stroke. (diunduh tanggal 9 Agustus 2010). Dari: <http://www.yastroki.or.id/read.php?id=218>
4. Nyenhuis, David L. Vascular cognitive impairment: a common sequelae of stroke and its prevention. *Continuum: Lifelong Learning in Neurology*. 2005 August; 11(4): 137-153.
5. Aliah A, Kuswara FF, Limoa A, Wuysang G. Gambaran umum tentang gangguan peredaran darah otak. Dalam: Harsono, editor. *Kapita selekta neurologi edisi kedua*. Yogyakarta: Gadjah Mada University Press; 2005. hlm. 81-102.
6. Corwin EJ. Stroke. Dalam: Endah P, editor. *Buku saku patofisiologi*. Jakarta: EGC; 2000. hlm. 181-182.
7. Ginsberg MD. Neuroprotection for ischemic stroke: past, present and future. *Neuropharmacology*. 2008 Sept; 55 (3): 363-389.
8. Chandler S. Piracetam effects on the brain. (diunduh tanggal 10 Oktober 2011). Dari: [www.ehow.com](http://www.ehow.com) > Drugs & SupplementsTembolok - Mirip
9. Kumar MHV, Gupta YK. Effect of different of extracts *Centella asiatica* on cognition and markers of oxidative stress in rats. *Journal of Ethnopharmacology*. 2002 Feb; 79(2): 253-260.
10. Donnan GA, Fisher M, Macleod M, Davis SM. Stroke. *Lancet*. 2008 May; 371 (9624): 1612–23.
11. Sims NR, Muyderman H. Mitochondria, oxidative metabolism and cell death in stroke. *Biochimica et Biophysica Acta*. 2009 Sept; 1802(1): 80–91.
12. National Institute of Neurological Disorders and Stroke. Brain basics: preventing stroke. 2009 June. (diunduh tanggal 3 Agustus 2010). Dari: [http://www.ninds.nih.gov/disorders/stroke/preventing\\_stroke.htm](http://www.ninds.nih.gov/disorders/stroke/preventing_stroke.htm)

13. Mumenthaler M, Mattle H. Diseases mainly affecting the brain and its coverings. In: Neurology (e-book). New York: Thieme; 2004. p. 151-3.
14. Anonym. Stroke (cerebrovascular accident, ischemic stroke, hemorrhagic stroke). (diunduh tanggal 20 Oktober 2011). Dari: [http://bodyandhealth.canada.com/channel\\_condition\\_info\\_details.asp?channel\\_id=2022&disease\\_id=205&relation\\_id=16665](http://bodyandhealth.canada.com/channel_condition_info_details.asp?channel_id=2022&disease_id=205&relation_id=16665)
15. Anonym. Symptoms and signs of stroke. 2010 Oct. (diunduh tanggal 20 Oktober 2011). Dari: <http://www.nhs.uk/Conditions/Stroke/Pages/Symptoms.aspx>
16. Kumar V, Abbas AK, Fausto N, Aster JC. Cellular responses to stress and toxic insults: adaptation, injury, and death. In: Robbins and Cotran pathologic basis of disease eighth edition. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2010. p 11,23.
17. Guyton AC, Hall JE. Insufisiensi pernapasan – patofisiologi, diagnosis, terapi oksigen. Dalam: Rachman LY, Hartanto H, Novrianti A, Wulandari N, editor. Buku ajar fisiologi kedokteran edisi 11. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC; 2007. hlm 556-557.
18. Guyton AC, Hall JE. Respiratory insufficiency – pathophysiology, diagnosis, oxygen therapy. In: Textbook of medical physiology 11<sup>th</sup> ed (e-book). Philadelphia: Saunders Elsevier; 2006. p. 530-1.
19. Tortora GJ, Derrickson B. The respiratory system. In: Principles of anatomy and physiology (e-book). Danvers: John Wiley & Sons; 2009. p. 908.
20. Silbernagl S, Lang F. Fundamentals. In: Color atlas of pathophysiology (e-book). New York: Thieme; 2000. p. 10-1.
21. Mangunegoro H. Patofisiologi Sianosis & Hipoksia. (Diunduh tanggal 9 September 2010). Dari: <http://staff.ui.ac.id/internal/140045936/material/Hipoksia05.pdf>
22. Guyton AC, Hall JE. Fisiologi penerbangan, ruang angkasa, dan tempat tinggi. Dalam: Rachman LY, Hartanto H, Novrianti A, Wulandari N, editor. Buku ajar fisiologi kedokteran edisi 11. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC; 2007. hlm 565-566.
23. Aimone JB, Jessberger S, Gage FH. Adult neurogenesis. Scholarpedia. 2007; 2(2): 2100.

24. Ming GL, Song H. Adult neurogenesis in the mammalian central nervous system. *Annual Reviews Neuroscience*. 2005; 28: 223-50.
25. Kokaia Z, Lindvall O. Neurogenesis after ischaemic brain insults. *Curr. Opin. Neurobiol.* 2003; 13: 127–32
26. Nakatomi H, Kuriu T, Okabe S, Yamamoto S, Hatano O, et al. Regeneration of hippocampal pyramidal neurons after ischemic brain injury by recruitment of endogenous neural progenitors. *Cell*. 2002; 110: 429–41
27. Walter TM. Review of *Acalypha indica*, Linn in Traditional Siddha Medicine. *Bio Info Bank Library*. 2007; 321. (diunduh tanggal 3 Agustus 2010). Dari: <http://lib.bioinfo.pl/blid:321>
28. Jeeva S, Kiruba S, Mishra BP, Venugopal N, Dhas SSM, et al. Weeds of kanyakumari district and their value in rural life. *Indian Journal of Traditional Knowledge*. 2006 Oct; 5(4): 501-509.
29. IPTEKnet Sentra Informasi Iptek. Tanaman obat indonesia kucing-kucingan (*Acalypha indica* Linn). (diunduh tanggal 3 Agustus 2010). Dari: [http://www.ipitek.net/ind/pd\\_tanobat/view.php?mnu=2&id=231](http://www.ipitek.net/ind/pd_tanobat/view.php?mnu=2&id=231)
30. Jamilah M. Penentuan nilai LD50 ekstrak air herba akar kucing (*Acalypha indica* Linn) dan pengaruhnya terhadap kadar asam urat dalam darah tikus putih jantan yang diinduksi kalium oksonat (skripsi). Depok: FMIPA UI; 2008. (diunduh tanggal 3 Agustus 2010). Dari: <http://www.digilib.ui.ac.id/opac/themes/libri2/detail.jsp?id=126111>
31. Hiremath SP, Rudresh K, Badami S, Patil SB, Patil SR. Post-coital antifertility activity of *Acalypha indica* L (abstract). *J Ethnopharmacol*. 1999 Nov; 67(3): 253-8.
32. Purwaningsih EH, Ibrahim N, Zain H, Tedjo A. Neuro-protection and neuro-therapy effects of *acalypha indica* linn. water extract *ex vivo* on *musculus gastrocnemius* frog. *Makara Kesehatan*. Desember 2008; 12(2): 71-76.
33. Suswati L. Perbaikan neuron hipokampus pasca hipoksia serebri dengan penggunaan ekstrak air akar tanaman akar kucing (*acalypha indica* Linn). (diunduh tanggal 4 Agustus 2010). Dari: [http://mru.fk.ui.ac.id/index.php?uPage=profil.profil\\_detail&smod=profil&sp=public&idpenelitian=1682](http://mru.fk.ui.ac.id/index.php?uPage=profil.profil_detail&smod=profil&sp=public&idpenelitian=1682)

34. Ullah MO, Sultana S, Haque A, Tasmin S. Antimicrobial, cytotoxic, and antioxidant activity of *Centella asiatica*. *European Journal of Scientific Research*. 2009; 30 (2): 260-264.
35. *Centella asiatica*. *Alternative Medicine Review*. 2007 March; 12 (1): 69-72.
36. Handita KL. Pegagan pembawa umur panjang. (diunduh tanggal 22 Oktober 2011). Dari: <http://kesehatan.kompas.com/read/2010/05/14/08555258/Pegagan.Pembawa.Umur.Panjang>
37. Leung AY, Foster S. *Encyclopedia of common natural ingredients used in food, drugs, and cosmetics* 2<sup>nd</sup> ed. New York, NY: John Wiley & Son; 1998:284.
38. Indena. *Centella asiatica* selected triterpenes. Milano (Itali). (diunduh tanggal 22 Oktober 2011). Dari: [www.indena.it/pdf/centella.pdf](http://www.indena.it/pdf/centella.pdf)
39. Shetty BS, Udupa SL, Udupa AL, Somayaji SN. Effect of *Centella asiatica* L (Umbelliferae) on normal and dexamethasone-suppressed wound healing in Wistar Albino rats. *Int J Low Extrem Wounds*. 2006; 5: 137-143.
40. Sairam K, Rao CV, Goel RK. Effect of *Centella asiatica* Linn on physical and chemical factors induced gastric ulceration and secretion in rats. *Indian J Exp Biol*. 2001; 39: 137-142.
41. Medicastore. Obat nootropik & neurotonik. (diunduh tanggal 9 Agustus 2010). Dari: [http://medicastore.com/apotik\\_online/obat\\_saraf\\_otot/obat\\_nootropik&neurotonik.htm](http://medicastore.com/apotik_online/obat_saraf_otot/obat_nootropik&neurotonik.htm)
42. Dimond SJ, et al. Effects of nootropics. *Psychopharmacol*. 1979; 64: 341-348.
43. Finkel R, Clark MA, Cubeddu LX. Epilepsy. In: *Lippincott's illustrated reviews: pharmacology*, 4th edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2009. p. 178.
44. Katzung BG. Antiseizure drugs. In: *Basic & clinical pharmacology ninth edition (lange basic science)* (e-Book). McGraw-Hill Companies; 2003. p. 566.
45. Santoso S. *Panduan lengkap menguasai statistik dengan SPSS 17*. Jakarta: Elex Media Komputindo; 2009. p.247-249.

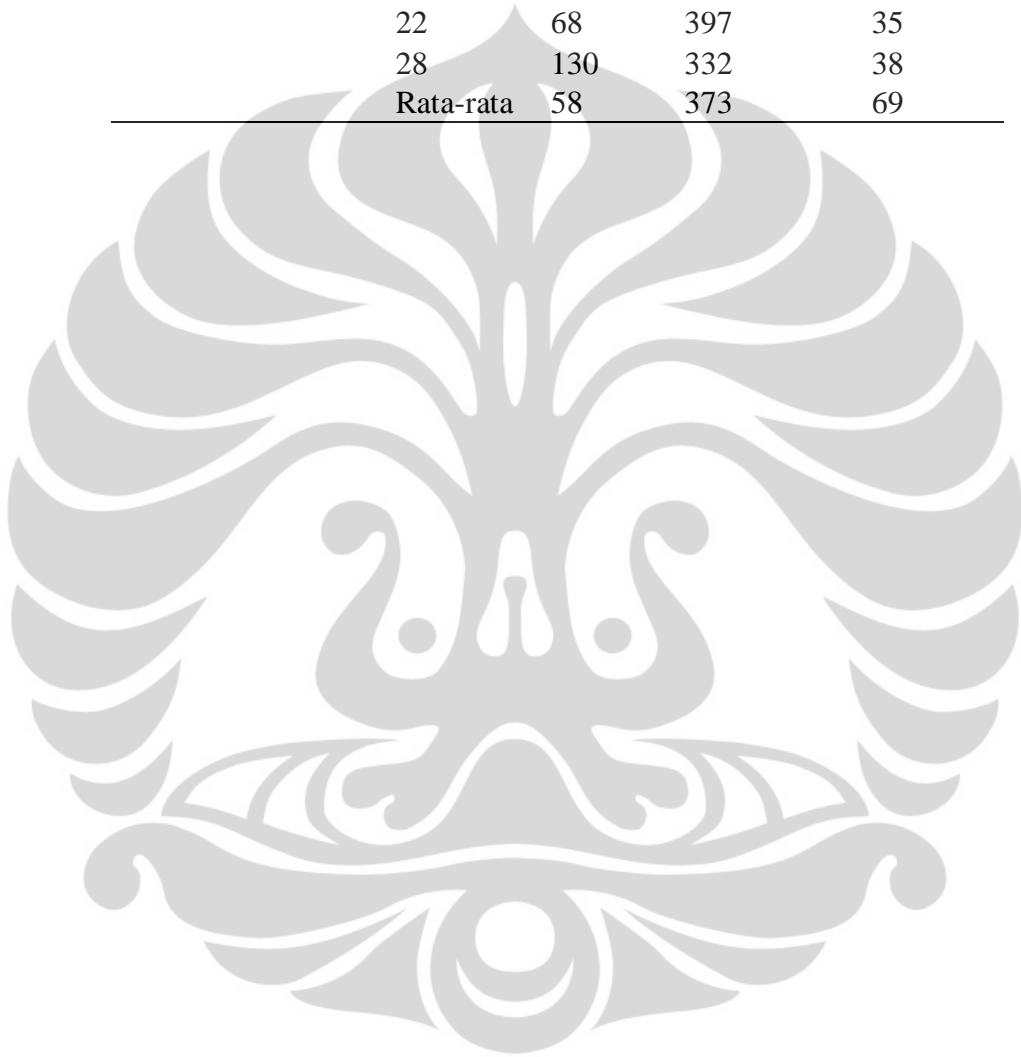
46. Alipour MR, Feizi H, Mohaddes G, Keyhanmanesh R, Khamnei S, Ansarin K, et al. Effect of exogenous ghrelin on body weight and hematocrit of male adult rats in chronic Hypoxia. *Int J Endocrinol Metab.* 2010; 8(4): 201-5.
47. Chaiban JT, Bitar FF, Azar ST. Effect of chronic hypoxia on leptin, insulin, adiponectin, and ghrelin. *Metabolism.* 2008; 57(8): 1019-22.
48. Pison CM, Chauvin C, Perrault H, Schwebel C, Lafond JL, et al. In vivo hypoxic exposure impairs metabolic adaptations to a 48 hour fast in rats. *Eur Respir J.* 1998; 12: 658-65.
49. Mortola JP, Matsuoka T, Saiki C, Naso L. Metabolism and ventilation in hypoxic rats: effect of body mass. *Respir Physiol* 1994; 97: 225–234.
50. Keil U, Scherping I, Hauptmann S, Schuessel K, Eckert A, et al. Piracetam improves mitochondrial dysfunction following oxidative stress. *Br J Pharmacology.* 2006; 147(2): 199-208.
51. Solanki P, Prasad D, Muthuraju S, Sharma AK, Singh SB, et al. Preventive effect of piracetam and vinpocetine on hypoxia-reoxygenation induced injury in primary hippocampal culture. *Food Chem Toxicol.* 2011; 49(4): 917-22.
52. Deyn PPD, Reuck JD, Deberdt W, Vlietinck R, Orgogozo JM. Treatment of Acute Ischemic Stroke With Piracetam. *Stroke.* 1997; 28: 2347-52.
53. Dugdale DC. Blood gases. (diunduh tanggal 15 November 2011). Dari: <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/ency/article/003855.htm>
54. Guyton AC, Hall JE. Pengaturan keseimbangan asam basa. Dalam: Rachman LY, Hartanto H, Novrianti A, Wulandari N (editor). *Buku ajar fisiologi kedokteran edisi 11.* Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC; 2007. hlm 401-8.
55. Vyawahare NS, Ambikar DB, Patil GT, Kamble PN, Chitte NS. Phytomedicines for neuroprotection. *Electronic Journal of Pharmacology and Therapy.* 2008; 1: 15-23.
56. Haleagrahara N, Ponnusamy K. Neuroprotective effect of *Centella asiatica* extract (CAE) on experimentally induced parkinsonism in aged Sprague-Dawley rats. *The Journal of Toxological Sciences.* 2010; 35(1): 41-47.

**Lampiran 1 Data Berat Badan Tikus Sebelum dan Sesudah Hipoksia**

<b>No Tikus</b>	<b>BB awal (g)</b>	<b>BB akhir (g)</b>
1	150	120
2	145	115
3	140	118
4	145	122
5	140	112
6	160	122
7	165	130
8	160	140
9	155	135
10	140	115
11	160	140
12	135	110
13	150	135
14	130	104
15	150	109
16	165	132
17	170	140
18	185	145
19	170	150
20	190	155
21	140	104
22	160	130
23	170	126
24	140	110
25	150	116
26	145	120
27	140	122
28	150	130
29	122	106
30	145	124
31	126	106
32	130	124
<b>Rata-rata</b>	<b>150,72</b>	<b>123,97</b>

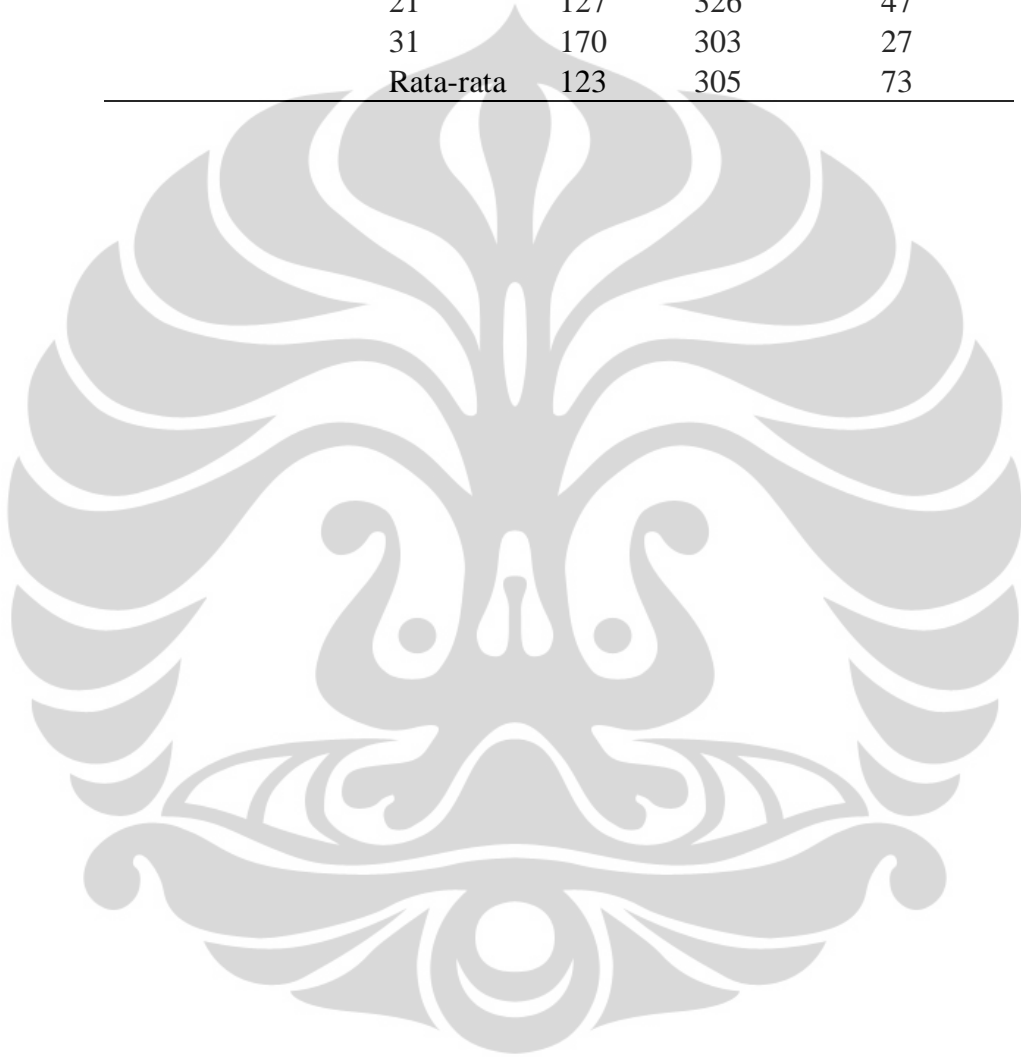
**Lampiran 2 Jumlah Sel Normal, Kondensasi, Piknotik pada Perlakuan  
Akuades**

<b>Jenis Percobaan</b>	<b>No Tikus</b>	<b>Normal</b>	<b>Kondensasi</b>	<b>Piknotik</b>
	7	39	417	44
	9	16	412	72
Akuades	20	37	308	155
	22	68	397	35
	28	130	332	38
	Rata-rata	58	373	69



**Lampiran 3 Jumlah Sel Normal, Kondensasi, Piknotik pada Perlakuan Pirasetam**

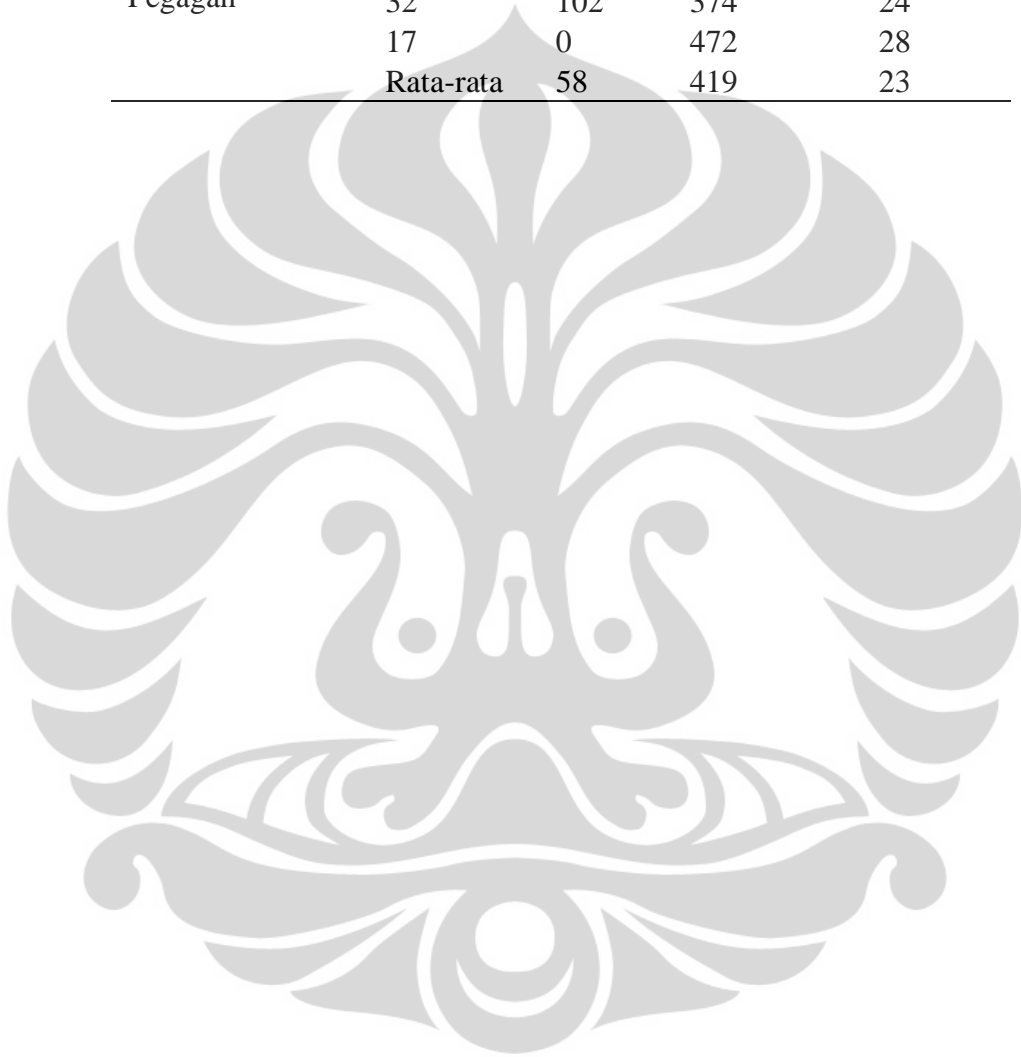
<b>Jenis Percobaan</b>	<b>No Tikus</b>	<b>Normal (buah)</b>	<b>Kondensasi (buah)</b>	<b>Piknotik (buah)</b>
Pirasetam	5	86	304	110
	14	100	295	105
	15	130	296	74
	21	127	326	47
	31	170	303	27
	Rata-rata	123	305	73





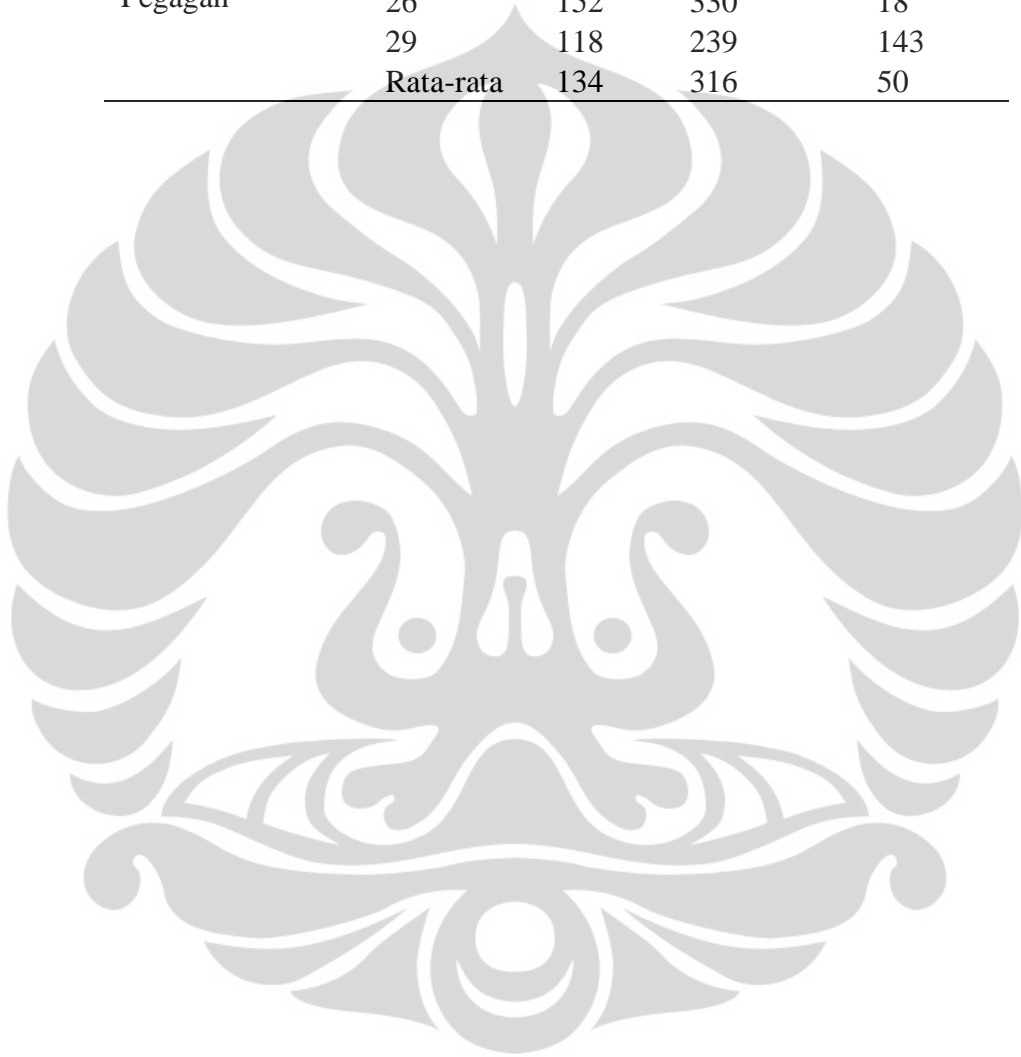
**Lampiran 4 Jumlah Sel Normal, Kondensasi, Piknotik pada Perlakuan 150 mg Ekstrak Akar Kucing dan 150 mg Ekstrak Pegagan**

<b>Jenis Percobaan</b>	<b>No Tikus</b>	<b>Normal (buah)</b>	<b>Kondensasi (buah)</b>	<b>Piknotik (buah)</b>
	4	58	416	26
150 mg Akar Kucing + 150 mg Pegagan	8	64	422	14
	25	66	411	23
	32	102	374	24
	17	0	472	28
	Rata-rata	58	419	23



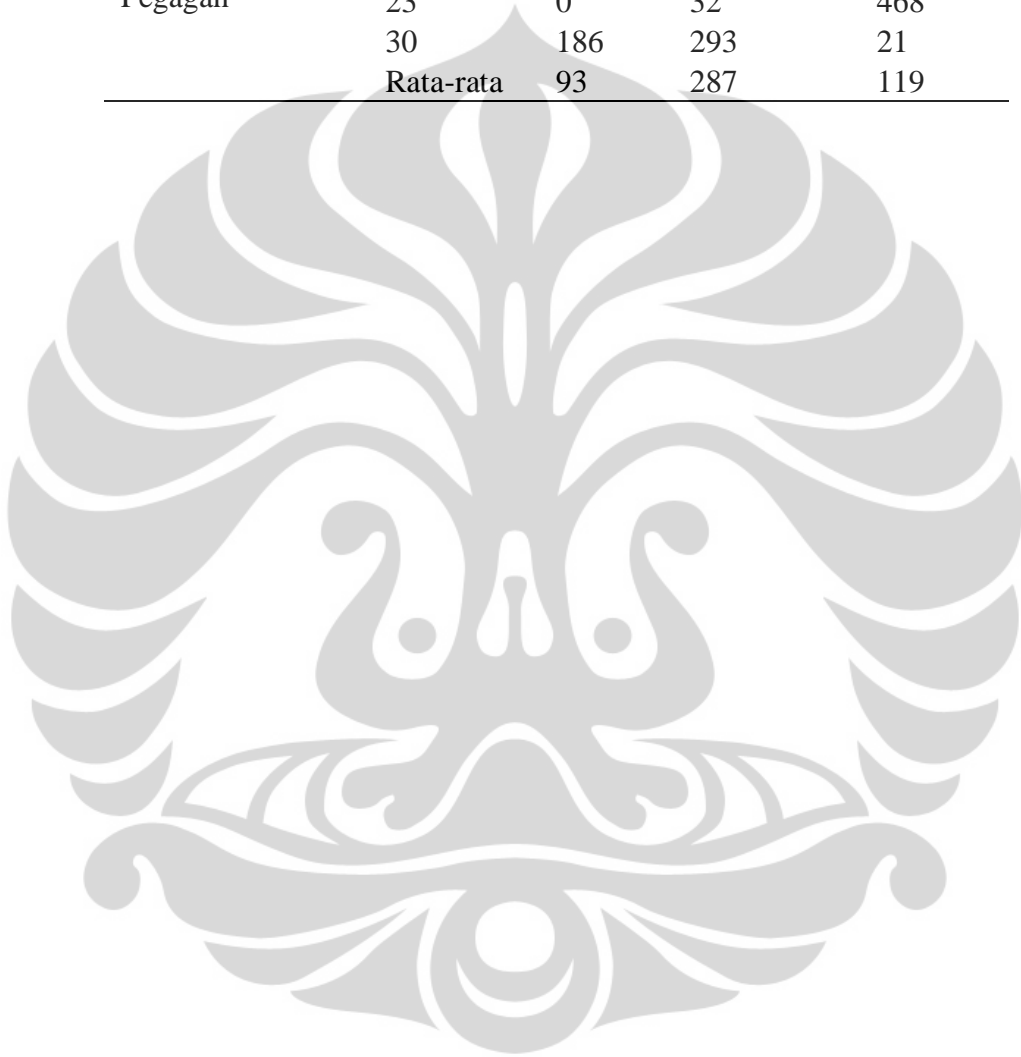
**Lampiran 5 Jumlah Sel Normal, Kondensasi, Piknotik pada Perlakuan 200 mg Ekstrak Akar Kucing dan 150 mg Ekstrak Pegagan**

<b>Jenis Percobaan</b>	<b>No Tikus</b>	<b>Normal (buah)</b>	<b>Kondensasi (buah)</b>	<b>Piknotik (buah)</b>
	2	89	373	38
200 mg Akar Kucing + 150 mg Pegagan	11	182	297	21
	18	131	339	30
	26	152	330	18
	29	118	239	143
	Rata-rata	134	316	50



**Lampiran 6 Jumlah Sel Normal, Kondensasi, Piknotik pada Perlakuan 250 mg Ekstrak Akar Kucing dan 150 mg Ekstrak Pegagan**

<b>Jenis Percobaan</b>	<b>No Tikus</b>	<b>Normal (buah)</b>	<b>Kondensasi (buah)</b>	<b>Piknotik (buah)</b>
	3	79	382	39
250 mg Akar Kucing + 150 mg Pegagan	13	110	370	20
	19	91	360	49
	23	0	32	468
	30	186	293	21
	Rata-rata	93	287	119



### Lampiran 7 Berbagai Kelompok Percobaan dan Hasil

No Tikus	Percobaan	Kelompok Percobaan	Normal	Kondensasi	Piknotik
2	4	200 mg Akar Kucing + 150 mg Pegagan	89	373	38
3	5	250 mg Akar Kucing + 150 mg Pegagan	79	382	39
4	3	150 mg Akar Kucing + 150 mg Pegagan	58	416	26
5	2	Piracetam	86	304	110
7	1	Akuades	39	417	44
8	3	150 mg Akar Kucing + 150 mg Pegagan	64	422	14
9	1	Akuades	16	412	72
11	4	200 mg Akar Kucing + 150 mg Pegagan	182	297	21
13	5	250 mg Akar Kucing + 150 mg Pegagan	110	370	20
14	2	Piracetam	100	295	105
15	2	Piracetam	130	296	74
17	3	150 mg Akar Kucing + 150 mg Pegagan	0	472	28
18	4	200 mg Akar Kucing + 150 mg Pegagan	131	339	30
19	5	250 mg Akar Kucing + 150 mg Pegagan	91	360	49
20	1	Akuades	37	308	155
22	1	Akuades	68	397	35
23	5	250 mg Akar Kucing + 150 mg Pegagan	0	32	468
24	2	Piracetam	127	326	47
25	3	150 mg Akar Kucing + 150 mg Pegagan	66	411	23
26	4	200 mg Akar Kucing + 150 mg Pegagan	152	330	18
28	1	Akuades	130	332	38
29	4	200 mg Akar Kucing + 150 mg Pegagan	118	239	143
30	5	251 mg Akar Kucing + 150 mg Pegagan	186	293	21
31	2	Piracetam	170	303	27
32	3	150 mg Akar Kucing + 150 mg Pegagan	102	374	24

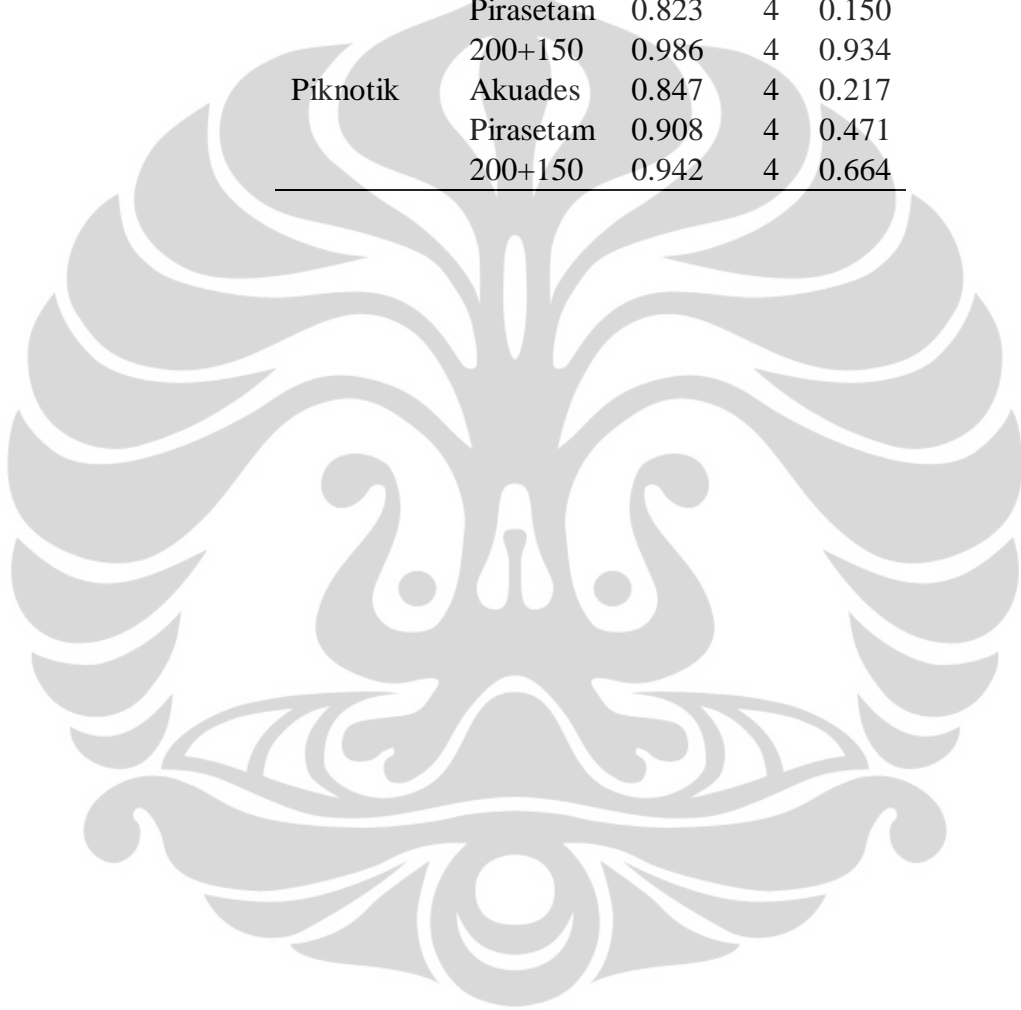
**Lampiran 8 Hasil Analisis Gas Darah Tikus Sebelum Dilakukan Perlakuan**

<b>Gelombang</b>	<b>pH</b>	<b>pCO<sub>2</sub></b>	<b>pO<sub>2</sub></b>	<b>HCO<sub>3</sub></b>	<b>CO<sub>2</sub></b>	<b>BE</b>	<b>SBE</b>	<b>SAT</b>	<b>SBC</b>
1	7.059	59,1	20,9	15,9	17,7	-14,4	-12,6	14,3%	12,3
2	7,152	99,4	10	33,4	36,4	0,9	4,9	6,30%	23,1
3	7,073	89,1	16,6	24,8	27,6	-8,6	-4,2	10,30%	15,9
4	-	-	-	-	-	-	-	-	-
5	7,246	60,1	36,4	75,2	27	-3,2	-1,2	32,90%	20,2



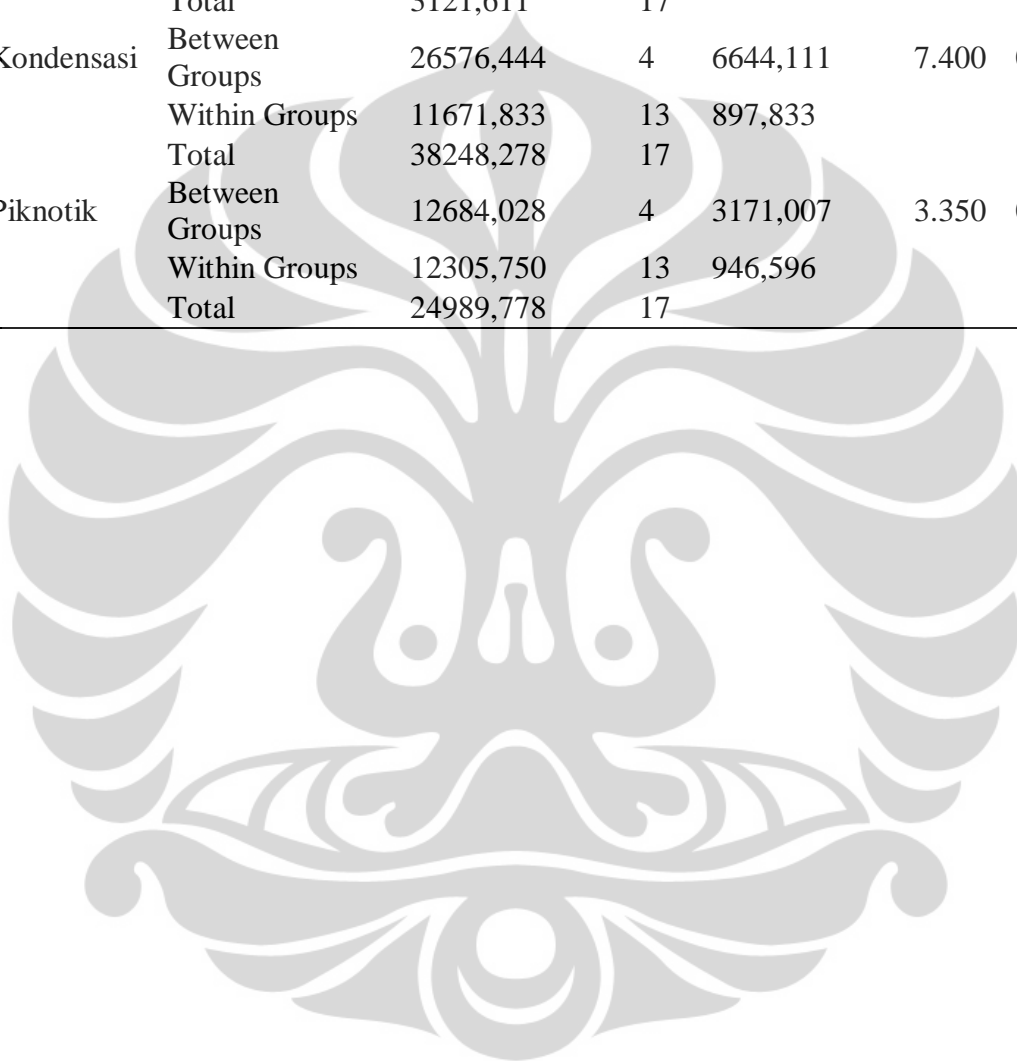
### Lampiran 9 Uji Normalitas Data

	Percobaan	Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.
Normal	Akuades	0.950	4	0.714
	Pirasetam	0.885	4	0.361
	200+150	0.992	4	0.967
Kondensasi	Akuades	0.767	4	0.054
	Pirasetam	0.823	4	0.150
	200+150	0.986	4	0.934
Piknotik	Akuades	0.847	4	0.217
	Pirasetam	0.908	4	0.471
	200+150	0.942	4	0.664



Lampiran 10 Uji *One Way* Anova

		Sum Squares	of df	Mean Square	F	Sig.
Normal	Between Groups	23404,528	4	5851,132	9.706	0.001
	Within Groups	7837,083	13	602,853		
	Total	3121,611	17			
Kondensasi	Between Groups	26576,444	4	6644,111	7.400	0.002
	Within Groups	11671,833	13	897,833		
	Total	38248,278	17			
Piknotik	Between Groups	12684,028	4	3171,007	3.350	0.043
	Within Groups	12305,750	13	946,596		
	Total	24989,778	17			



Lampiran 11 Uji *Post Hoc*

Dependent Variable		(I) Percobaan	(J) Percobaan	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% CI	
							Lower Bound	Upper Bound
Normal	Turkey HSD	200+150	Akuades	98.500	17.362	0.001	43.83	153.17
			Pirasetam	27.750	17.362	0.523	-26.92	82.42
	Bonferroni	200+150	Akuades	98.500	17.362	0.001	39.95	157.05
			Pirasetam	27.750	17.362	1.000	-30.80	86.30
Kondensasi	Turkey HSD	200+150	Akuades	-48.750	21.188	0.205	-115.46	17.96
			Pirasetam	29.500	21.188	0.643	-37.21	96.21
	Bonferroni	200+150	Akuades	-48.750	21.188	0.386	-120.20	22.70
			Pirasetam	29.500	21.188	1.000	-41.95	100.95
Piknotik	Turkey HSD	200+150	Akuades	-49.750	21.755	0.210	-118.25	18.75
			Pirasetam	-57.250	21.755	0.121	-125.75	11.25
	Bonferroni	200+150	Akuades	-49.750	21.755	0.396	-123.12	23.62
			Pirasetam	-57.250	21.755	0.207	-130.62	16.12