

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Epilepsi merupakan penyakit neurologis kronis akibat lonjakan aktivitas listrik pada otak yang berlebihan dan abnormal. Lonjakan ini menyebabkan kejang berulang atau serangan yang dapat memengaruhi bagian otak mana pun, yang kemudian bermanifestasi dalam berbagai gejala seperti gerakan tubuh tak terkendali, hilangnya kesadaran, atau gangguan sensorik (WHO, 2019). Menurut *International League Against Epilepsy* (ILAE), Epilepsi merupakan gangguan kronis pada otak yang ditandai dengan kejang berulang. Kejang ini terjadi karena adanya aktivitas listrik yang berlebihan dan tidak normal pada sel-sel saraf di otak. Kondisi ini tidak hanya mempengaruhi fisik (seperti gerakan motorik), tetapi juga bisa berdampak pada fungsi kognitif dan psikologis pengidapnya (Susanti et al., 2024).

Secara global, diperkirakan 5 juta orang didiagnosis menderita epilepsi setiap tahunnya. Terdapat kesenjangan yang signifikan dalam insidensi penyakit ini antara negara maju dan negara berkembang. Di negara-negara berpenghasilan tinggi, insidensi epilepsi diperkirakan mencapai 49 kasus per 100.000 populasi per tahun. Angka ini jauh lebih rendah dibandingkan dengan negara-negara berpenghasilan rendah dan menengah, di mana insidensinya dapat melonjak hingga 139 kasus per 100.000 populasi per tahun. Perbedaan ini menunjukkan bahwa beban penyakit epilepsi secara proporsional lebih berat di negara-negara berkembang (Natasya et al., 2024). Angka prevalensi kasus epilepsi di Indonesia tercatat mencapai 8,2 per 1.000 penduduk, sementara insidensi baru berada di sekitar 50 kasus per 100.000 penduduk. Dengan angka tersebut, diperkirakan total 1,8 juta pasien di Indonesia membutuhkan terapi pengobatan yang efektif untuk mengontrol gejala penyakit (Lestari et al., 2022). Meskipun demikian, tantangan dalam penanganan epilepsi tidak hanya terletak pada tingginya angka kejadian, tetapi juga pada keterbatasan efektivitas terapi yang ada. Tingginya angka kejadian epilepsi menunjukkan bahwa penelitian terkait pengembangan terapi alternatif masih sangat diperlukan untuk membantu mengendalikan aktivitas kejang dan mencegah kerusakan neuron akibat stres oksidatif.

Salah satu pendekatan untuk mengatasi permasalahan tingginya angka kejadian epilepsi adalah dengan mengeksplorasi senyawa alami yang memiliki sifat antioksidan dan neuroprotektif seperti kuersetin. Kuersetin adalah salah satu senyawa flavonoid yang umum ditemukan pada buah-buahan, sayur, biji-bijian, dan daun. Senyawa kuersetin memiliki potensi farmakologis sebagai agen antioksidan dengan cara menangkal radikal bebas dan menurunkan stress oksidatif (Rabidas et al., 2023). Kuersetin juga dapat menembus sawar darah otak sehingga memiliki potensi neuroprotektif dengan menekan aktivitas saraf berlebih yang seringkali memicu kejang. Kuersetin dengan dosis 20mg/kgBB dapat meningkatkan ambang kejang pada hewan uji yang diinduksi dengan pentilentetrazol sehingga kuersetin dapat menurunkan kejang yang terbentuk. Selain itu kuersetin dosis 20 mg/kgBB

terbukti dapat menurunkan kadar MDA dan meningkatkan kadar Total Antioxidant Capacity (TAC) pada korteks prefrontal (Tavakoli et al., 2022).

Berdasarkan hal tersebut kuersetin diharapkan mampu mempengaruhi parameter kejang pada model hewan termasuk model hewan coba yang diinduksi pentilentetrazol (PTZ) dengan dosis 65 mg/kgBB. Dosis PTZ 65 mg/kgBB dipilih karena telah terbukti mampu menginduksi kejang tonik-klonik secara konsisten pada mencit dengan tingkat mortalitas yang lebih rendah dibandingkan dosis yang lebih tinggi. Dosis yang lebih tinggi seperti 70–90 mg/kgBB diketahui meningkatkan angka kematian hewan coba sehingga kurang optimal digunakan dalam penelitian model kejang (Li et al., 2014). Onset kejang merupakan waktu yang dibutuhkan sejak pemberian PTZ hingga munculnya kejang pertama pada mencit, yang menggambarkan seberapa cepat kejang terjadi setelah induksi. Sementara itu, durasi kejang merupakan lamanya waktu kejang berlangsung sejak awal timbulnya kejang hingga berakhir, yang menunjukkan tingkat keparahan dan lama aktivitas kejang yang dialami hewan uji (Abdulsahib & Al-Radeef, 2024).

Mencit (*Mus musculus*) adalah model hewan coba yang paling sering digunakan dalam penelitian epilepsi karena kemudahan penanganannya, biaya yang relatif rendah, dan kesamaan fisiologis tertentu dengan manusia. Namun, untuk meneliti epilepsi, hewan yang sehat perlu diubah menjadi model yang menunjukkan gejala kejang atau kondisi epilepsi. Model pentilentetrazol pada mencit dinilai penting karena dapat mereplikasi beberapa aspek kunci dari epilepsi manusia. PTZ, sebagai agen konvulsan, bekerja dengan cara menghambat fungsi reseptor GABA-A (*Gamma-Aminobutyric Acid-A*), yang merupakan reseptor inhibisi utama di sistem saraf pusat. Penghambatan ini mengakibatkan hipereksitabilitas neuron, yang memicu aktivitas kejang yang dapat diamati dan dinilai secara kuantitatif (Shimada & Yamagata., 2018).

Oleh karena itu penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi pengaruh pemberian kuersetin terhadap onset dan durasi kejang dengan memanfaatkan model mencit terinduksi PTZ untuk secara spesifik mengevaluasi bagaimana pemberian kuersetin memengaruhi waktu kemunculan kejang (onset) dan lamanya kejang (durasi), sehingga dapat memberikan justifikasi ilmiah yang kuat mengenai potensi kuersetin sebagai kandidat terapi untuk epilepsi.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang di atas, maka rumusan masalah dari penelitian ini yaitu apakah pemberian kuersetin dapat mempengaruhi onset dan durasi kejang mencit (*Mus musculus*) yang diinduksi PTZ?

1.3 Tujuan Penelitian

Berdasarkan rumusan masalah di atas, maka tujuan penelitian ini yaitu untuk mengetahui pengaruh dari pemberian kuersetin pada onset dan durasi kejang mencit (*Mus musculus*) yang diinduksi PTZ.

BAB II

METODE PENELITIAN

2.1 Alat dan Bahan

2.1.1 Alat

Alat-alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah alu, botol amber, cawan porselen, gelas piala (*Pyrex*[®]), gelas ukur (*Pyrex*[®]), kandang hewan, kanula, mikropipet (*Dragonlab*[®]), pipet tetes, sendok tanduk, spuit 1 cc (*Onemed*[®]), spuit 5 cc (*Onemed*[®]), *stopwatch*, timbangan analitik (*Ohaus*[®]), dan *waterbath*, vial, *vortex mixer* (*Dlab*[®]), alat-alat gelas laboratorium, dll.

2.1.2 Bahan

Bahan-bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah *aqua pro injection*, kuersetin (*Sigma-Aldrich*[®] nomor katalog: Q4951-10G), NaCl fisiologis 0,9% *sodium carboxymethylcellulose*, pakan standar mencit, pentilentetrazol (*RHAWN*[®] nomor katalog: R002208), dan Sirup asam valproat.

2.2 Metode Penelitian

2.2.1 Penyiapan Hewan Uji

Hewan uji yang digunakan pada penelitian ini yaitu mencit (*Mus musculus*) yang diperoleh di Laboratorium Biofarmasi, Universitas Hasanuddin. Seluruh perlakuan telah memperoleh izin etik dari komisi etik Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin dengan nomor registrasi: UH012510230. Hewan uji yang digunakan sebanyak 20 ekor, memiliki kriteria sehat, berjenis kelamin betina dan berusia 1-3 bulan dan memiliki berat badan ± 20 gram (Al-Gizar et al., 2022). Sebelum perlakuan, hewan uji ditempatkan dalam kandang selama 7 hari pada suhu ± 23 °C. Hal ini dilakukan untuk memastikan adaptasi optimal pada hewan coba (Ramadhan et al., 2023).

2.2.2 Pembuatan Larutan Uji

2.2.2.1 Pembuatan Larutan Koloidal NaCMC 0,5% b/v

Larutan koloidal NaCMC 0,5% b/v dibuat sebanyak 20 mL. Sebanyak 0,1 g serbuk NaCMC dimasukkan sedikit demi sedikit ke dalam gelas piala yang berisi air suling dengan suhu 70°C, diaduk hingga homogen, lalu dicukupkan hingga 20 mL.

2.2.2.2 Pembuatan Suspensi Kuersetin 20 mg/kgBB

Suspensi kuersetin 20 mg/kgBB dibuat sebanyak 10 mL. Sebanyak 0,02 g serbuk kuersetin di suspensikan sedikit demi sedikit menggunakan NaCMC 0,5% dan digerus hingga tersuspensi sempurna.

2.2.2.3 Pembuatan Larutan Penginduksi Pentilentetrazol 65 mg/kgBB

Larutan penginduksi pentilentetrazol 65 mg/kgBB dibuat sebanyak 6 mL. Sebanyak 0,039 g serbuk pentilentetrazol dilarutkan menggunakan 6 mL NaCl 0,9% dan dihomogenkan menggunakan *vortex mixer* hingga larut sempurna.

2.2.3 Perlakuan Hewan Uji

Hewan Uji yang telah di aklimatisasi selama 7 hari. Selanjutnya hewan uji dibagi kedalam 4 kelompok perlakuan. Dipilih secara acak 5 ekor mencit, ditimbang, kemudian ditempatkan ke dalam masing-masing kelompok.

1. Kelompok I: Hewan uji yang tidak diberi perlakuan
2. Kelompok II: Hewan uji diberikan NaCMC 0,5% melalui rute peroral selama 14 hari, dan dihari ke-14, 30 menit setelah pemberian NaCMC 0,5% hewan uji diinduksi kejang menggunakan PTZ (65 mg/kgBB) melalui rute intraperitoneal.
3. Kelompok III: Hewan uji diberikan asam valproat (300 mg/kgBB) melalui rute peroral selama 14 hari, dan dihari ke-14, 30 menit setelah pemberian asam valproat (300 mg/kgBB) hewan uji diinduksi kejang menggunakan PTZ (65 mg/kgBB) melalui rute intraperitoneal.
4. Kelompok IV: Hewan uji yang diinjeksikan kuersetin (20 mg/kgBB) melalui rute peroral selama 14 hari, dan dihari ke-14, 30 menit setelah pemberian kuersetin (20 mg/kgBB) hewan uji diinduksi kejang menggunakan PTZ (65 mg/kgBB) melalui rute intraperitoneal.

2.2.4 Pengukuran Onset dan Durasi Kejang

Penentuan onset dan durasi kejang pada mencit yang diinduksi pentilentetrazol digunakan untuk menilai efek kuersetin. Onset dihitung dari waktu setelah penyuntikan hingga muncul kejang pertama, sedangkan durasi adalah lamanya kejang berlangsung. Pengamatan durasi kejang dilakukan 30 menit setelah onset kejang terbentuk (Shimada & Yamagata, 2018). Tingkat keparahan dinilai menggunakan skala Racine (0–5), yang menggambarkan progresivitas gejala kejang dengan deskripsi berikut:

- Skor 0 (normal / tidak ada perubahan perilaku)
- Skor 1 (gerakan pada mulut dan wajah)
- Skor 2 (gerakan mengganggu pada kepala)
- Skor 3 (gerakan kejang klonik pada kaki depan (*forelimb clonus*) disertai postur tubuh yang melengkung (*lordotic posture*))
- Skor 4 (gerakan kejang hebat ditandai dengan kontraksi otot pada kaki depan yang diikuti oleh perilaku berdiri (*rearing*) dan jatuh (*falling*)).
- Skor 5 (gerakan kejang tonik-klonik umum yang melibatkan seluruh tubuh dimana hewan kehilangan kendali atas postur tubuh (*loss of postural tone*))

Skala Racine memungkinkan kuantifikasi objektif keparahan kejang untuk membandingkan pengaruh kuersetin di setiap kelompok (Ihara et al., 2016).

2.2.5 Analisis Data

Data yang diperoleh dianalisis menggunakan perangkat lunak *GraphPad Prism*. Data onset dan durasi dari setiap kelompok perlakuan dianalisis menggunakan metode statistik deskriptif dan hasilnya dinyatakan dalam bentuk nilai rata-rata (*mean*) $\pm$ standar deviasi (SD). Selanjutnya dilakukan uji normalitas dengan menggunakan metode *Shapiro-Wilk*, sedangkan uji homogenitas varians dilakukan dengan uji *Barlett's*. Analisis statistik komparatif dilakukan dengan menggunakan *One-Way ANOVA*. *Post hoc test* dilakukan melalui pendekatan uji Tukey.