

Review Article: Potential of Herbs as Phytotherapy in Epilepsy

Bernap D.P. Sitinjak*, Ade Zuhrotun

Department of Pharmaceutical Biology, Faculty of Pharmacy, Padjadjaran University, West Java, Indonesia

Submitted 08 June 2022; Revised 27 June 2022; Accepted 05 July 2022; Published 30 August 2022

*Corresponding author: bernap19001@mail.unpad.ac.id

Abstract

Epilepsy is a neurological disease with the fifth most burden value rate globally. The prevalence of epilepsy globally has almost doubled from 1990 (34%) to 2016 (63%). The aim of this review is to provide information about herbs that are potentially antiepileptic alternative therapy and examination by in vivo method. The result showed there are 24 plant species in total to have antiepileptic effects, with the mechanism through GABAergic agonist activity (20 plant species), antioxidant (9 plant species), inhibition of Na⁺; K⁺ channel (4 plant species), and cholinergic inhibition (4 plant species) which some of them cross the central nervous like isoquercetin-3-O-glucoside, glabridin, quercetin, 6-gingerol, turmerone, and bisabolene sesquiterpenoids. According to the result, *Achyranthes aspera* Linn has the most potential dose (5-10 mg/kg, IP) for antiepileptic effect.

Keywords: Herb, antiepileptic, antiepileptic mechanism.

Artikel Review: Potensi Herbal sebagai Fitoterapi pada Epilepsi

Abstrak

Epilepsi merupakan penyakit neurologis dengan tingkat paling membebani kelima di dunia. Prevalensi epilepsi di dunia meningkat hampir dua kali lipat dari tahun 1990 (34%) ke tahun 2016 (63%). Penulisan artikel ini dilakukan untuk memberikan informasi terkait herbal yang memiliki potensi sebagai alternatif antiepilepsi dan telah diujikan secara *in vivo*. Penelusuran literatur menghasilkan 24 spesies tanaman yang memiliki aktivitas antiepilepsi, yang memiliki aktivitas agonis GABAergik (20 spesies tanaman), antioksidan (9 spesies tanaman), inhibisi kanal ion Na⁺; K⁺ (4 spesies tanaman), dan inhibisi kolinergik (4 spesies tanaman). Beberapa diantaranya memiliki senyawa yang mampu melintasi saraf pusat yaitu isokuersetin-3-O-glukosida, glabridin, kuersetin, 6-gingerol, turmeron, dan, bisabolene sesquiterpenoid. Berdasarkan hasil penelitian, *Achyranthes aspera* Linn memiliki dosis paling berpotensi (5-10 mg/kg, i.p) sebagai anti epilepsi.

Kata Kunci: Herbal, antiepilepsi, mekanisme anti epilepsi

1. Pendahuluan

Epilepsi merupakan penyakit neurologis yang terjadi akibat ketidakseimbangan antara faktor eksitasi dan inhibisi neuron pada korteks otak. Ketidaknormalan tersebut disebabkan oleh gangguan oksidatif, inflamasi, dan kematian sel.¹ Epilepsi umumnya ditandai dengan kejang, kehilangan kesadaran secara tiba-tiba, kontraksi otot yang berlebih, dan perubahan emosi yang berujung pada penurunan kualitas hidup pasien.²

Studi *Global Burden Disease* (GBD) WHO 2016 menempatkan epilepsi sebagai gangguan neurologis paling membebani kelima di dunia dengan prevalensi yang meningkat hampir dua kali lipat dari tahun 1990 (34%) ke tahun 2016 (63%).³ Di Indonesia angka kematian akibat epilepsi tergolong tinggi yaitu 3260 kasus kematian dari total 961.337 kasus sepanjang tahun 2016. Walaupun kasus epilepsi mulai berkurang dengan fasilitas kesehatan yang memadai, namun biaya pengobatan yang mahal dan stigma negatif dari masyarakat turut menyebabkan kasus epilepsi sulit membaik.⁴

Epilepsi dapat ditangani menggunakan terapi farmakologi dan bedah. Obat Anti-Epilepsi (OAE) atau dikenal sebagai antikonvulsan dan anti kejang digunakan untuk membantu menghentikan segera kejang dan mencegah pemburukan epilepsi.⁵ Penggunaan OAE masih memiliki kekurangan diantaranya durasi pengobatan yang lama dan efek jangka panjang yang ditimbulkan seperti kemudahan mengalami kelelahan, masalah memori, gangguan tidur, kesulitan berkonsentrasi, dan efek samping pada kulit.^{6,7} Selain itu penggunaan OAE dapat menimbulkan adanya resistensi akibat ketidakpatuhan pasien,⁸ dan harga yang mahal. Berdasarkan Liu *et al.*, 2012, beban ekonomi OAE di China dapat mencapai USD 594/orang dalam 1 tahun.⁹

Penggunaan terapi non farmakologi untuk alternatif dan komplemen pada epilepsi telah dilaporkan. Faktor tersebut dipicu oleh intoleransi pada efek samping OAE, *outcome* terapi OAE yang tidak tercapai, dan dorongan keluarga.¹⁰ Herbal dapat dijadikan sebagai alternatif maupun terapi komplemen

untuk mengontrol kejang pada epilepsi, menjadi solusi menghindari efek samping OAE, serta biayanya lebih rendah.^{11,12} Tujuan dari artikel review ini yaitu memberikan informasi terkait herbal yang memiliki potensi sebagai antiepilepsi dan telah diujikan secara *in vivo* sehingga dapat dikembangkan sebagai fitoterapi dan terapi komplemen epilepsi.

2. Metode

Artikel yang direview diperoleh dari proses pencarian literatur terlebih dahulu dengan kata kunci yaitu “aktivitas antiepilepsi”/” *antiepileptic activity*”, “tanaman”/” *plants*”, “*in vivo*” pada kolom pencarian database Google Scholar dan PubMed. Artikel yang di inklusi yaitu *research article* terkait potensi tanaman terhadap epilepsi melalui pengujian secara *in vivo* (pra-klinik). Selanjutnya data disusun berdasarkan nama tanaman, bagian tanaman dan jenis ekstrak, dosis potensi, dosis toksik, kandungan metabolit, mekanisme, serta hasil pengujian.

3. Hasil dan Pembahasan

Berdasarkan proses pencarian literatur, diperoleh 24 spesies tanaman dengan aktivitas yang terdiri dari agonis GABAergik (20 spesies tanaman), antioksidan (9 spesies tanaman), inhibisi kanal ion Na⁺; K⁺ (4 spesies tanaman), inhibisi kolinergik (4 spesies tanaman) serta metabolitnya. Hasil tersebut disajikan pada Tabel.1.

4. Pembahasan

4.1. Metode pengujian antikonvulsan secara *In Vivo*

Pada pengujian antiepilepsi, hewan uji yang digunakan berupa mencit maupun tikus albino. Berat hewan uji berada pada kisaran 18-30 g dan 150-200 g dengan usia 5-10 minggu. Selain memiliki anatomi otak yang serupa, mencit dan tikus memiliki sirkuit saraf dan pola aktivitas jaringan yang sangat homolog dengan manusia.^{13,14} Untuk menginduksi kejang, metode yang digunakan berupa MES (*Maximal electroshock*) dan induksi kimia. MES akan memicu *generalized seizures* dan menghasilkan kejang tonik-klonik.¹⁵ Sementara Induksi kimia dapat

Tabel 1. Tanaman yang Berpotensi Sebagai Antiepilepsi Beserta Mekanisme dan Metabolitnya

No	Tanaman	Familia	Jenis Ekstrak dan Bagian Tanaman	Metabolit	Dosis potensi	Dosis Toksik	Mekanisme	Hasil	Referensi
1.	Adas (<i>Pimpinella anisum</i>)	Apiaceae	Minyak esensial dari biji adas	Fenil propanoid dan senyawa fenolik	9-27 mg/kg	2700 mg/kg	Agonis GABAergik; inhibisi kanal Na ⁺ , K ⁺	Adanya penurunan frekuensi dan durasi kejang serta penurunan amplitudo EEG.	42
2	Akar manis (<i>Glycyrrhiza glabra</i> L.)	Fabaceae	Ekstrak etanol dari akar manis	Triterpen, alkaloid, flavonoid, anthraquinon dan tanin.	150-300 mg/kg, p.o	LD ₅₀ 3030 mg/Kg	Agonis GABAergic	Peningkatan onset kejang dan penurunan durasi kejang.	43,44
3.	Akar wangi (<i>Vetiveria zizanioides</i>)	Poaceae	Ekstrak etanol bagian akar.	Alkaloid, flavonoid, Saponin, terpenoid, dan tannin	200-400 mg/kg, p.o	LD ₅₀ : 600 mg/kg	Agonis GABAergik	Peningkatan onset, dan proteksi konvulsi hingga 100%.	31
4.	Bandotan (<i>Ageratum Conyzoides</i> L.)	Asteraceae	Ekstrak etanol : air (80:40) seluruh bagian tanaman	Alkaloid, tanin, flavonoid, steroid, dan terpenoid	400-800 mg/kg, p.o	N/A	Inhibisi kanal Na ⁺ K ⁺ dan agonis GABAergic	Peningkatan ambang batas konvulsi, penurunan durasi kejang klonik dan tonik	45
5.	Bawang putih (<i>Allium sativum</i>)	Liliaceae	Minyak esensial <i>Allium sativum</i>	Flavonoid, organosulfur (aliin, S-allylmercaptocystein)	10 mg/kg/p.o	N/A	Antioksidan	Penurunan durasi kejang dan peningkatan ambang batas kejang secara signifikan.	46
6.	Cangkring (<i>Erythrina fusca</i>)	Fabaceae	Ekstrak etanol kulit batang cangkring	Alkaloid, flavonoid, isoflavonoid, dan steroid	250-500 mg/kg, i.p	N/A	Agonis GABAergik	Penurunan durasi kejang, dan proteksi kejang 95.42% oleh induksi PTX dan 75.95% oleh induksi PTZ.	47,48
7.	Gedi (<i>Abelmoschus manihot</i>)	Malvaceae	Ekstrak etanol bunga gedi.	Kuersetin, isokuersetin, kuersetin-3-O-glukosida	100-200 mg/kg, p.o	N/A	Antioksidan	Terjadi peningkatan onset kejang, dan menurunkan mortality rate.	33
8.	Ginkgo (<i>Ginkgo Biloba</i>)	Ginkgoaceae	Ekstrak standar dari bagian daun (gbe-761) dalam air	Flavonoid dan Terpenoid (ginkgolides dan bilobalide)	30-50 mg/kg/p.o	N/A	Agonis GABAergik; inhibisi kolinergik	Adanya peningkatan konsentrasi GABA pada analisis jaringan otak.	49
9.	Jahe (<i>Zingiber officinale</i>)	Zingiberaceae	Ekstrak etanol 80% rimpang jahe	6-Gingerol, 6-shogaol, 1-dehydro-10-gingerdion, dan 10-gingerdion	25-100 mg/kg, i.p	N/A	Antioksidan	Peningkatan ambang batas konvulsi dan pencegahan kejang klonik.	38

Tabel 1. Tanaman yang Berpotensi Sebagai Antiepilepsi Beserta Mekanisme dan Metabolitnya

No	Tanaman	Familia	Jenis Ekstrak dan Bagian Tanaman	Metabolit	Dosis potensi	Dosis Toksik	Mekanisme	Hasil	Referensi
10.	Jarong (<i>Achyranthes aspera</i> Linn)	Amaranthaceae	Ekstrak metanol pada bagian akar	Alkaloid, Flavonoid, saponin, steroid.	5 - 10 mg/kg, i.p	N/A	Agonis GABAergic.	Peningkatan neurotransmitter GABA pada korteks dan hippocampus otak.	27
11	Kayu Buta Buta (<i>Excoecaria agallocha</i>)	Euphorbiaceae	Ekstrak etanol daun Kayu buta-buta.	Diterpenoid, seskuiterpen, dan phorbol ester	100-400 mg/kg, p.o; i.p 300 mg/kg	LD ₅₀ : 2120 mg/kg	Agonis GABAergic;	Penurunan onset dan durasi kejang.	50
12.	Kelor (<i>Moringa oleifera</i>)	Moringaceae	Ekstrak heksan dan etanol dari bagian daun	Kuersetin dan asam plamitat	100 mg/kg (heksan dan 100 mg/kg (etanol), p.o	N/A	Agonis GABAergic	Penurunan puncak gelombang saat analisis menggunakan EEG.	51
13.	Ketipes (<i>Cardiospermum halicacabum</i>)	Sapindaceae	Ekstrak alkohol akar ketipes.	Flavonoid dan terpenoid.	100-300 mg/kg, p.o	LD ₅₀ : 1098 mg/kg	Agonis GABAergic	Terjadinya peningkatan aktivitas GABAergic; penurunan keparahan konvulsi.	19
14.	Kunyit (<i>Curcuma longa</i>)	Zingiberaceae	Minyak esensial dari rimpang kunyit	Turmeron, bisabolene sesquiterpenoid	50-100 mg/kg, i.v	LD ₅₀ 2154 mg/kg/ p.o., dan 693 mg/kg, i.p.	Agonis GABAergic, antioksidan.	Peningkatan dosis PTZ yang dibutuhkan untuk induksi kejang.	39,52
15.	Pala (<i>Myristica fragrans</i>)	Myristicaceae	Minyak esensial dari biji pala	Monoterpen (pinen, terpinol, linanol, eugenol)	89-178 mg/kg i.p	LD ₅₀ 1913.5 mL/kg	Agonis GABAergic; Inhibisi kanal Na ⁺	Penurunan keparahan dan proteksi terhadap fase tonik ekstension.	49
16.	Palasa (<i>Butea monosperma</i>)	Fabaceae	Ekstrak metanol kulit batang palasa	Triterpenoid, saponin, flavoid, steroid	100-300 mg/kg, i.p	N/A	Agonis GABAergic	Peningkatan onset dan penurunan durasi kejang dan penurunan angka kematian hewan uji.	53,54

Tabel 1. Tanaman yang Berpotensi Sebagai Antiepilepsi Beserta Mekanisme dan Metabolitnya

No	Tanaman	Familia	Jenis Ekstrak dan Bagian Tanaman	Metabolit	Dosis potensi	Dosis Toksik	Mekanisme	Hasil	Referensi
17.	Pegagan (<i>Centella asiatica</i>)	Apiaceae	Ekstrak aquaeous daun pegagan	Triterpe Noid, sesquiter Pen, flavonoid	100-300 mg/kg, p.o	N/A	Antioksidan agonis GABAergik; inhibisi kolinergik	Peningkatan onset, dan proteksi konvulsi hingga 100% pada induksi PTZ.	55
18	Ranti (<i>Solanum nigrum</i> Linn)	Solanaceae	Ekstrak etanol buah ranti.	Flavonoid dan saponin.	200-400 mg/kg, p.o	LD ₅₀ : 3129 mg/kg	Inhibisi kolinergik.	Jumlah kesembuhan 100%, peningkatan onset dan penurunan frekuensi kejang.	56,57
19.	Rumput Teki (<i>Cyperus rotundus</i>)	Cyperaceae	Ekstrak etanol daun rumput teki	B-sitosterol, Flavonoid, sesquiterpeno id, polifenol	25 – 80 mg/kg, i.p	LD ₅₀ 240 mg/kg, i.p.	Agonis GABAergik dan antioksidan	Penurunan stres oksidatif, angka kematian akibat induksi strychnine dan leptazol.	28
20.	Salam Koja (<i>Murraya koenigii</i>)	Ginkgoaceae	Ekstrak aquaeous daun salam koja	Alkaloid, triterpenoid, dan tanin	200 – 300 mg/kg, i.p	N/A	Agonis GABAergik	Peningkatan proteksi terhadap kejang meningkatkan onset dan menurunkan durasi kejang.	58
21.	Serai (<i>Cymbopogon citratus</i>)	Poaceae	Minyak esensial daun serai	Monoterpenoid (citronellal, geraniol, linalool)	50 – 200 mg/kg, i.p	N/A	Agonis GABAergik	Peningkatan ambang batas kejang dan mencegah keparahan kejang.	59
22.	Sipata pata (<i>Cissus Quadrangularis</i> Linn.)	Vitaceae	Ekstrak aquadest dari akar sipata-pata	Sterol, steroid, tanin, Flavonoid, kuersetin, asam linoleate; saponin	37.22 - 372.21 mg/kg, p.o	N/A	Antioksidan dan agonis GABAergik	Peningkatan onset dan penurunan durasi kejang, peningkatan konsentrasi GABA di hipokampus	36
23.	Sonosiso (<i>Dalbergia sissoo</i>)	Fabaceae	Ekstrak etanol daun atau kulit batang sonosiso.	Tanin, flavonoid, saponin, terpenoid	500 mg/kg, p.o	N/A	Antioksidan	Peningkatan onset kejang dan pengurangan frekuensi serta durasi kejang.	60,61
24.	Wedelia (<i>Wedelia chinensis</i>)	Asteraceae	Ekstrak etanol pada seluruh bagian tanaman	Alkaloid, Flavonoid, diterpenoid, triterpenoid.	250 - 750 mg/kg, p.o	N/A	Inhibisi kanal Na ⁺ ; antagonis kolinergik.; antioksidan	Penurunan durasi kejang dan frekuensi HLE	32,43

Daftar Singkatan:

EEG : Elektroensefalografi
 GABA : Gama Amino Butyric Acid
 HLE : Hind limb extension

i.p : Intraperitoneal
 i.v : Intravena
 LD₅₀ : Lethal Dose 50%
 N/A : Not Available

p.o : Peroral
 PTX : Picrotoxin
 PTZ : Pentylenetetrazole
 ROS : Reactive Oxygen Species

berupa induksi pentylenetetrazole (PTZ), pilocarpine, picrotoxin (PIC), stiknina, isoniazid (INH), bicuculline, dan induksi N-methyl-d-aspartic acid (NMDA). Induksi PTZ, PIC, bicuculline, dan INH merupakan senyawa yang menghambat aktivitas reseptor GABA-A. (PIC: Non selektif GABA; PTZ: Selektif GABA-A). MES dan PTZ merupakan metode yang paling banyak digunakan untuk induksi kejang.^{16, 17, 18} Pada proses review menunjukkan MES dan PTZ digunakan pada seluruh literatur.

Parameter yang diamati pada pengujian *in vivo* berupa durasi kejang, onset (ambang batas), peningkatan kadar neurotransmitter pada jaringan otak, dan persentase recovery maupun kematian hewan uji.¹⁹ Pada artikel yang direview, parameter tersebut dibandingkan dengan kontrol positif yaitu OAE yang kemudian hasil dari pengujian ekstrak dikorelasikan dengan mekanisme kerja dari kontrol obat. Obat anti epilepsi seperti fenobarbital, tiagabine, vigabatrin, clobazam, dan benzodiazepine bekerja sebagai agonis reseptor GABA dan meningkatkan fluktuasi ion Cl⁻. Mekanisme obat lain berupa blokade pada tegangan eksikatori yaitu Na⁺ dan Ca²⁺ seperti fenitoin, pregabalin, valproate, carbamazepine, dan ethosuximide. Selain itu, mekanisme lain berupa inhibisi reseptor NMDA seperti.^{20, 21, 22}

4.2. Teknik Ekstraksi Tanaman, Dosis Potensi, dan Dosis Toksik

Familia fabaceae diklaim sebagai antiepilepsi berdasarkan pengobatan ayurveda sehingga cukup sering digunakan.²³ Kandungan minyak atsiri pada fabaceae beberapa kali telah diujikan secara *in vivo*.²⁴ Berdasarkan hasil review fabaceae merupakan familia terbanyak dengan 4 spesies tanaman (*Glycyrrhiza glabra* L, *Erythrina fusca*, *Butea monosperma*, *Dalbergia sissoo*).

Bagian tanaman yang umumnya digunakan pada pengujian antiepilepsi terdiri atas daun, bunga, kulit batang, akar, buah, dan rizoma dengan bagian tanaman yang paling banyak di ekstrak adalah daun. Menurut Sucher dan Maria, 2015 pelarut yang kerap digunakan pada proses ekstraksi

berupa pelarut air, hidro alkohol dan alkohol, serta pelarut organik (n-heksan dan kloroform).²⁵

Berdasarkan hasil review, pelarut yang paling banyak digunakan untuk ekstraksi berupa air dan alkohol dengan etanol merupakan jenis pelarut terbanyak. Hal ini dikarenakan etanol merupakan pelarut yang sesuai berdasarkan kepolarannya untuk mengekstrak metabolit dari dalam tanaman. Metanol digunakan secara umum dalam ekstraksi polifenol dengan berat molekul rendah.²⁶ Selain hasil ekstrak, minyak esensial juga digunakan secara *in vivo*. Penggunaan minyak esensial memiliki efektivitas yang umumnya lebih kuat namun memiliki indeks terapi yang sempit sehingga toksisitasnya lebih besar.²³

Berdasarkan dosis potensi, tanaman dengan potensi paling tinggi dalam menghambat epilepsi adalah jarong (*Achyranthes aspera* Linn) dikarenakan dosis potensi yang kecil (5-10 mg/kg, i.p) dan kemampuannya yang dapat menembus saraf pusat. Pada dosis 10 mg/kg BB, *Achyranthes aspera* Linn mampu meningkatkan produksi GABA pada korteks sebesar $8,30 \pm 0.6 \mu\text{g/g}$ jaringan dan pada hipokampus sebesar $8,30 \pm 0.6 \mu\text{g/g}$ jaringan.²⁷ Farrukh et al., 2018 menyebutkan tanaman dengan penggunaan antiepilepsi terbanyak merupakan bawang dan ginkgo, sehingga jarong belum cukup sering digunakan.¹⁰

Tanaman dengan potensi dosis toksik paling tinggi adalah *Cyperus rotundus* (rumput teki) dikarenakan dosis toksik yang paling kecil LD₅₀ 240 mg/kg, i.p.²⁸ Angka tersebut tergolong kategori 3 pada rentang toksisitas 1-5 dengan acuan *Globally Harmonised Classification System (GHS) for Chemical Substances and Mixtures* yang dimuat dalam *Thirteenth Addendum to The OECD Guidelines for The Testing of Chemicals* (2001). Meskipun data terkait dosis toksik pada tanaman yang direview tidak semua ditampilkan, akan tetapi beberapa tanaman tergolong aman karena dosis potensi tidak melewati dosis toksik.

4.3. Flavonoid pada Anti Epilepsi

Flavonoid merupakan metabolit

antioksidan yang banyak diteliti pada penyakit degeneratif otak. Flavonoid dapat menyerupai ligan pada benzodiazepine yang kemudian mencegah kejang akibat induksi PTZ.²⁹ Flavonoid dapat terekstraksi pada pelarut alkohol terutama pada butanol jika dibandingkan ekstraksi air. Hal ini dikarenakan flavonoid dapat terlarut pada pelarut polar.³⁰ Hasil yang sama terjadi pada *Glycyrrhiza glabra* L dan *Wedelia chinensis* dimana flavonoid akan maksimal diperoleh pada ekstraksi alkohol dibanding pada air.^{31, 32}

Beberapaturunan flavonoid dilaporkan dapat menembus saraf pusat. Berdasarkan hasil review terdapat 3 tanaman dengan kandungan flavonoid yang dapat menembus saraf pusat yaitu *Abelmoschus manihot* dengan kandungan isokuersetin- 3 -O-glukosida³³ *Glycyrrhiza glabra* L dengan kandungan glabidrin^{34, 35} dan *Cissus Quadrangu-laris* Linn dengan kandungan kuersetin.³⁶ Kandungan pada tanaman tersebut dapat meningkatkan kadar GABA pada otak.

4.4. Terpenoid pada Epilepsi

Terpenoid dan steroid merupakan senyawa yang paling banyak terdapat pada pelarut organik dan banyak ditemukan dalam bentuk minyak esensial. Mekanisme terpenoid dan steroid pada umumnya bertindak sebagai agonis GABAergic dan menghambat kanal Na⁺. Diantara terpenoid, monoterpen dan seskuiterpen merupakan senyawa yang dilaporkan dengan aktivitas terbaik sebagai antikonvulsan.³⁷

Senyawa terpenoid dilaporkan memiliki aktivitas yang mampu melintasi sawar otak seperti 6-gingerol pada *Zingiber officinale* sebagai antioksidan terhadap nitric oxide (NO) yang merupakan senyawa pengaktivasi cGMP dan penginduksi epilepsi.³⁸ Selain itu senyawa turmeron dan bisabolen sesquiterpenoid pada *Curcuma longa* dapat menembus sawar otak. Pada pengujian terhadap Na-Valproat, bisabolen seskuiterpen memiliki efektivitas yang lebih tinggi. Hal ini dikarenakan molekulnya yang jauh lebih lipofilik dibandingkan Na-Valproat sehingga mudah menembus saraf pusat.³⁹

4.5. Alkaloid pada Epilepsi

Metabolit alkaloid terdapat pada hampir seluruh tanaman yang direview, akan tetapi tidak ditemukan turunan senyawa yang mampu menembus saraf pusat. Menurut Hedge *et al.*, 2009; Zhu, *et al.*, 2014, efek yang ditimbulkan dari alkaloid berupa agonis reseptor GABAA, inhibisi kanal ion Na⁺; K⁺; dan Ca²⁺, serta inhibitor kolinergik. Alkaloid dapat mengurangi keparahan epilepsi setelah diinduksi PTZ dengan mekanisme sebagai agonis GABAergic.³⁷

Salah satu turunan alkaloid yang memiliki aktivitas pada epilepsi adalah berberin yang merupakan alkaloid isokuinolin. Berberin mampu memodulasi neurotransmitter pada otak sehingga menurunkan manifestasi kejang yang diinduksi MES dan PTZ.⁴⁰ Alkaloid lain yang memiliki efek antiepilepsi adalah piperin yang merupakan alkaloid piperidin. Piperin berperan sebagai anti-inflamasi dengan mereduksi TNF- α , sebagai antioksidan, dan agonis GABAergic.⁴¹

5. Kesimpulan

Tanaman dengan aktivitas antiepilepsi memiliki mekanisme antara lain agonis GABAergic, inhibisi kanal ion Na⁺; K⁺; dan Ca²⁺, inhibisi sistem glutaminergik, dan berperan sebagai antioksidan. Metabolit yang ditemukan pada tanaman tersebut didominasi oleh golongan flavonoid, terpenoid, dan alkaloid. Beberapa diantara turunannya mampu melintasi saraf pusat. Dari 24 tanaman yang direview, ekstrak alkohol pada daun merupakan bentuk pelarut terbanyak yang diujikan secara *in vivo*, dan tanaman dengan aktivitas terbaik adalah *Achyranthes aspera* Linn karena memiliki dosis paling berpotensi (5-10 mg/kg, i.p).

6. Ucapan Terimakasih

Penulisan mengucapkan terima kasih terhadap Prof. Rizky Abdulah, PhD., Apt sebagai dosen mata kuliah metodologi riset dan kerabat lain yang telah berpartisipasi dalam penyusunan review ini.

Daftar Pustaka

1. Al Omairi NE, Albrakati A, Alsharif KF, Almalki AS, Alsanie W, Elmageed

- ZYA, et al. Selenium Nanoparticles with Prodigiosin Rescue Hippocampal Damage Associated with Epileptic Seizures Induced by Pentylentetrazole in Rats. *Biology* (Basel). 2022;11(3).
2. Shoeibi A, Ghassemi N, Khodatars M, Moridian P, Alizadehsani R, Zare A, et al. Detection of epileptic seizures on EEG signals using ANFIS classifier, autoencoders and fuzzy entropies. *Biomed Signal Process Control*. 2022;73:1–18.
 3. Bill F, Foundation MG. Articles Global , regional , and national burden of neurological disorders , 1990 – 2016 : a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. 2019;4422(18):1–23.
 4. Bill F, Foundation MG. Global , regional , and national burden of epilepsy , 1990 – 2016 : a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. 2019;
 5. Lasoñ W, Chlebicka M, Rejdak K. Research advances in basic mechanisms of seizures and antiepileptic drug action. *Pharmacol Reports*. 2013;65(4):787–801.
 6. Budikayanti A, Qadri LM, Syeban Z, Indrawati LA, Octaviana F. Adverse Events of Antiepileptic Drugs Using Indonesian Version of Liverpool Adverse Events Profile. *Neurol Res Int*. 2018;2018.
 7. Toledo M, Fonseca E, Olivé M, Requena M, Quintana M, Abaira-del-Fresno L, et al. Long-term retention rates of antiepileptic drugs used in acute seizures. *Seizure* [Internet]. 2018;61(July):78–82. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2018.08.007>
 8. Kalilani L, Sun X, Pelgrims B, Noack-Rink M, Villanueva V. The epidemiology of drug-resistant epilepsy: A systematic review and meta-analysis. *Epilepsia*. 2018;59(12):2179–93.
 9. Liu J, Liu Z, Meng F. The economic burden of epilepsy in a sample of people with epilepsy in China. *Epilepsy Res* [Internet]. 2013;103(2–3):288–93. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.epilepsyres.2012.07.015>
 10. Farrukh MJ, Makmor-Bakry M, Hatah E, Tan HJ. Use of complementary and alternative medicine and adherence to antiepileptic drug therapy among epilepsy patients: A systematic review. *Patient Prefer Adherence*. 2018;12:2111–21.
 11. Faheem M, Ameer S, Khan AW, Haseeb M, Raza Q, Ali Shah F, et al. A comprehensive review on antiepileptic properties of medicinal plants. *Arab J Chem* [Internet]. 2022;15(1):103478. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.arabjc.2021.103478>
 12. Keikelame MJ, Swartz L. ‘A thing full of stories’: Traditional healers’ explanations of epilepsy and perspectives on collaboration with biomedical health care in Cape Town. *Transcult Psychiatry*. 2015;52(5):659–80.
 13. Heilbronner SR, Rodriguez-Romaguera J, Quirk GJ, Groenewegen HJ, Haber SN. Circuit-Based Corticostriatal Homologies Between Rat and Primate. *Biol Psychiatry* [Internet]. 2016;80(7):509–21. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.biopsych.2016.05.012>
 14. Lu H, Zou Q, Gu H, Raichle ME, Stein EA, Yang Y. Rat brains also have a default mode network. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2012;109(10):3979–84.
 15. Marshall GF, Gonzalez-Sulser A, Abbott CM. Modelling epilepsy in the mouse: Challenges and solutions. *DMM Dis Model Mech*. 2021;14(3).
 16. Annafi OS, Umukoro S, Eduviere AT. Evaluation of the anticonvulsant and anxiolytic potentials of methyl jasmonate in mice. *Sci Pharm*. 2014;82(3):643–54.
 17. Deyn P De, D’Hooge R, Marescau B, research YPE, 1992 undefined. Chemical models of epilepsy with some reference to their applicability in the development of anticonvulsants. Elsevier [Internet]. [cited 2022 May 16]; Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/092012119290030W>
 18. KandrataVICIUS L, Alves Balista P, Lopes-Aguiar C, Ruggiero RN, Umeoka EH, Garcia-Cairasco N, et al. Neuropsychiatric Disease and Treatment Dovepress Animal models of epilepsy: use and limitations.

- Neuropsychiatr Dis Treat. 2014;1693–705.
19. Dhayabaran D, Florance J, Krsihnadas N, Indumathi, Muralidhar. Anticonvulsant activity of alcoholic root extract of *Cardiospermum halicacabum*. Rev Bras Farmacogn. 2012;22(3):623–9.
 20. DiPiro Joseph, Talbert R, Yee G, Matzke G, Wells B PL. Pharmacotherapy: a pathophysiologic approach. 11 edition. New York: McGraw-Hill Companies Inc; 2020.
 21. Bialer M. Chemical properties of antiepileptic drugs (AEDs). Adv Drug Deliv Rev. 2012 Jul;64(10):887–95.
 22. Weinstein S. Seizures and epilepsy: An overview. Epilepsy Intersect Neurosci Biol Math Eng Phys. 2016;65–77.
 23. Sayyah M, Khodaparast A, Yazdi A, Sardari S. Screening of the anticonvulsant activity of some plants from Fabaceae family in experimental seizure models in mice. DARU, J Pharm Sci. 2011;19(4):301–5.
 24. Aldarmaa J, Liu Z, Long J, Mo X, Ma J, Liu J. Anti-convulsant effect and mechanism of *astragalus mongholicus* extract in vitro and in vivo: Protection against oxidative damage and mitochondrial dysfunction. Neurochem Res. 2010;35(1):33–41.
 25. Sucher NJ, Carles MC. A pharmacological basis of herbal medicines for epilepsy. Epilepsy Behav. 2015;52:308–18.
 26. Do QD, Angkawijaya AE, Tran-Nguyen PL, Huynh LH, Soetaredjo FE, Ismadji S, et al. Effect of extraction solvent on total phenol content, total flavonoid content, and antioxidant activity of *Limnophila aromatica*. J Food Drug Anal [Internet]. 2014;22(3):296–302. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jfda.2013.11.001>
 27. Gawande DY, Druzhilovsky D, Gupta RC, Poroikov V, Goel RK. Anticonvulsant activity and acute neurotoxic profile of *Achyranthes aspera* Linn. J Ethnopharmacol [Internet]. 2017;202(March):97–102. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jep.2017.03.018>
 28. Pal D, Dutta S, Sarkar A. Evaluation of CNS activities of ethanol extract of roots and rhizomes of *Cyperus rotundus* in mice. Acta Pol Pharm - Drug Res. 2009;66(5):535–41.
 29. Citraro R, Navarra M, Leo A, Di Paola ED, Santangelo E, Lippiello P, et al. The anticonvulsant activity of a flavonoid-rich extract from orange juice involves both NMDA and GABA-benzodiazepine receptor complexes. Molecules. 2016;21(9).
 30. Hossain MA, Weli AM, Hadidja S, Ahmed I. Comparison of total phenols, flavonoids and antioxidant activity of various crude extracts of *Hyoscyamus gallagheri* traditionally used for the treatment of epilepsy. 2019;
 31. Gupta R, Sharma KK, Afzal M, Damanhouria ZA, Ali B, Kaur R, et al. Anticonvulsant activity of ethanol extracts of *Vetiveria zizanioides* roots in experimental mice. Pharm Biol. 2013;51(12):1521–4.
 32. Thao NP, Binh PT, Luyen NT, Hung TM, Dang NH, Dat NT. α -Amylase and α -Glucosidase Inhibitory Activities of Chemical Constituents from *Wedelia chinensis* (Osbeck.) Merr. Leaves. J Anal Methods Chem. 2018;2018:7–15.
 33. Guo J, Xue C, Duan JA, Qian D, Tang Y, You Y. Anticonvulsant, antidepressant-like activity of *Abelmoschus manihot* ethanol extract and its potential active components in vivo. Phytomedicine. 2011;18(14):1250–4.
 34. Simmler C, Pauli GF, Chen SN. Phytochemistry and biological properties of glabridin. Fitoterapia [Internet]. 2013;90:160–84. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.fitote.2013.07.003>
 35. Jin Z, Kim S, Cho S, Kim IH, Han D, Jin YH. Potentiating effect of glabridin on GABAA receptor-mediated responses in dorsal raphe neurons. Planta Med. 2013;79(15):1408–12.
 36. Moto FCO, Arsa'a A, Ngoupaye GT, Taiwe GS, Njapdounke JSK, Kandeda AK, et al. Anxiolytic and antiepileptic properties of the aqueous extract of *Cissus quadrangularis* (Vitaceae) in mice

- pilocarpine model of epilepsy. *Front Pharmacol.* 2018;9(JUL):1–10.
37. Zhu HL, Wan JB, Wang YT, Li BC, Xiang C, He J, et al. Medicinal compounds with antiepileptic/anticonvulsant activities. *Epilepsia.* 2014;55(1):3–16.
 38. Hosseini A, Mirazi N. Acute administration of ginger (*Zingiber officinale* rhizomes) extract on timed intravenous pentylenetetrazol infusion seizure model in mice. *Epilepsy Res.* 2014;108(3):411–9.
 39. Orellana-Paucar AM, Serruys ASK, Afrikanova T, Maes J, De Borggraeve W, Alen J, et al. Anticonvulsant activity of bisabolene sesquiterpenoids of *Curcuma longa* in zebrafish and mouse seizure models. *Epilepsy Behav.* 2012;24(1):14–22.
 40. Bhutada P, Mundhada Y, Bansod K, Dixit P, Umathe S, Mundhada D. Anticonvulsant activity of berberine, an isoquinoline alkaloid in mice. *Epilepsy Behav.* 2010;18(3):207–10.
 41. Da Cruz GMP, Felipe CFB, Scorza FA, Da Costa MAC, Tavares AF, Menezes MLF, et al. Piperine decreases pilocarpine-induced convulsions by GABAergic mechanisms. *Pharmacol Biochem Behav* [Internet]. 2013;104(1):144–53. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pbb.2013.01.002>
 42. Karimzadeh F, Hosseini M, Mangeng D, Alavi H, Hassanzadeh GR, Bayat M, et al. Anticonvulsant and neuroprotective effects of *Pimpinella anisum* in rat brain. *BMC Complement Altern Med.* 2012;12.
 43. Mishra S, Swain TR, Mohanty M. Evaluation of sedative, hypnotic and anticonvulsant effects of ethanolic extract of *Glycyrrhiza glabra* using animal models. *Int J Pharm Sci Rev Res.* 2012;15(2):42–5.
 44. Yazdi A, Sardari S, Sayyah M, Ezzati MH. Evaluation of the anticonvulsant activity of the leaves of *glycyrrhiza glabra* var. *glandulifera* grown in Iran, as a possible renewable source for anticonvulsant compounds. *Iran J Pharm Res.* 2011;10(1):75–82.
 45. Randrianavony P, Quansah N, Djoudi R, Quansah NA, Randimbivololona F. Anticonvulsant Activity of Hydroalcoholic Extract of *Ageratum Conyzoides* L. (Asteraceae) in Mice. *Eur Sci J ESJ.* 2020;16(18).
 46. Advani UMA, Ansari A, Menghani E. and in Combination in Animal Models. *Int J Pharm Pharm.* 2011;3.
 47. Debnath S, Kannadasan M, Ghosh S, Ghosh N, Chakraborty R, Sen S. Antiepileptic activity of the hydroalcoholic extract of *Erythrina fusca* Lour. bark against the animal models of MES, PTX and PTZ induced epileptic seizure models. *Int J Chem Res.* 2010;1(2):6–10.
 48. Hussain MM. A Further Comprehensive Review on the Phytoconstituents from the Genus *Erythrina*. *Bangladesh Pharm J.* 2020;23(1):65–77.
 49. Abdel-Wahab BA, Metwallyb ME, Said Elshamab S, El-Sayed Metwally M. Involvement of GABA-ergic Transmission in the Anticonvulsant Effect of *Ginkgo Biloba* against Kainic Acid-induced Seizures in Mice. *Ain Shams J Forensic Med Clin Toxicol.* 2012;18(January):137–43.
 50. Shelar MK, Patil MJ, Bhujbal SS, Chaudhari RB. Evaluation of anticonvulsant activity of the ethanolic extracts from leaves of *Excoecaria agallocha*. *Futur J Pharm Sci* [Internet]. 2018;4(2):215–9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.fjps.2018.06.002>
 51. González-Trujano ME, Martínez-González CL, Flores-Carrillo M, Luna-Nophal SI, Contreras-Murillo G, Magdaleno-Madrigal VM. Behavioral and electroencephalographic evaluation of the anticonvulsive activity of *Moringa oleifera* leaf non-polar extracts and one metabolite in PTZ-induced seizures. *Phytomedicine* [Internet]. 2018;39(101):1–9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2017.12.009>
 52. Oyemitan IA, Elusiyan CA, Onifade AO, Akanmu MA, Oyedeji AO, McDonald AG. Neuropharmacological profile and chemical analysis of fresh rhizome essential oil of *Curcuma longa* (turmeric) cultivated in Southwest Nigeria. *Toxicol Reports*

- [Internet]. 2017;4:391–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.toxrep.2017.07.001>
53. Das MK, Mazumder PM, Das S. Antiepileptic activity of methanol extract of *Butea monosperma* (Lam.) Kuntze and its isolated bioactive compound in experimentally induced convulsion in Swiss albino mice. *J Pharm Sci Res.* 2015;7(12):1066–72.
 54. Sangale PT, Deshmukh DB, Bhambere R. Anticonvulsant effect of leaf and bark of *Erythrina variegata* linn and *Butea monosperma* (LAM) Taub in different experimental convulsion model in rats. *PharmaTutor Mag.* 2015;3(5):19–23.
 55. Manasa MR, Sachin ID. Anticonvulsant action of aqueous extract of *Centella asiatica* and sodium valproate-a comparative study in pentylenetetrazole-induced seizures. *Natl J Physiol Pharm Pharmacol.* 2016;6(2):128–31.
 56. Mukhopadhyay G, Sarkar S, Kundu S, Kundu S, Sarkar P, Sarkar S, et al. Ethno-Pharmacological activity of *Solanum nigrum*. *Pharma Innov Journey.* 2018;7(10):692–8.
 57. Le Son H, Yen PTH. Preliminary phytochemical screening, acute oral toxicity and anticonvulsant activity of the berries of *Solanum nigrum* Linn. *Trop J Pharm Res.* 2014;13(6):907–12.
 58. Arumugam S, Palanivelu A, Retnasamy G, Ramaiyan D. Study on the antiseizure activities of inner bark of *Guettarda speciosa* (L.). *Iran J Pharmacol Ther.* 2009;8(2):73–6.
 59. Silva MR, Ximenes RM, Da Costa JGM, Leal LKAM, De Lopes AA, De Barros Viana GS. Comparative anticonvulsant activities of the essential oils (EOs) from *Cymbopogon winterianus* Jowitt and *Cymbopogon citratus* (DC) Stapf. in mice. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol.* 2010;381(5):415–26.
 60. Majeed FA, Munir H, Rashid R, Zubair MT. Antimicrobial, cytotoxicity, mutagenicity and anti-epileptic potential of ethanol extracts of a multipurpose medicinal plant *Dalbergia sissoo*. *Biocatal Agric Biotechnol* [Internet]. 2019;19(May):101155. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bcab.2019.101155>
 61. Al-Snaf PDAE. Chemical constituents and pharmacological effects of *Dalbergia sissoo* - A review. *IOSR J Pharm.* 2017;07(02):59–71.