

UJI TOKSISITAS AKUT EKSTRAK VALERIAN (*Valeriana
Officinalis*) TERHADAP OTAK MENCIT BALB/C



LAPORAN AKHIR PENELITIAN
KARYA TULIS ILMIAH

Diajukan untuk memenuhi dan melengkapi syarat dalam menempuh
Program Pendidikan Sarjana
Fakultas Kedokteran

Disusun Oleh :
Nugraheni Kusumaningtyas
NIM. G2A 005 140

FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS DIPONEGORO
SEMARANG

2009

HALAMAN PERSETUJUAN

Telah disetujui oleh dosen pembimbing, Artikel Penelitian Karya Tulis Ilmiah dari :

Nama : Nugraheni Kusumaningtyas

NIM : G2A 005 140

Fakultas : Kedokteran

Perguruan Tinggi : Universitas Diponegoro Semarang

Tingkat : Program Pendidikan Sarjana

Bagian : Farmakologi dan Terapi

Judul : UJI TOKSISITAS AKUT EKSTRAK VALERIAN (*Valeriana officinalis*) TERHADAP OTAK MENCIT BALB/C

Pembimbing : dr. Noor Wijayahadi, M.Kes, Ph.D

Diajukan guna memenuhi tugas dan melengkapi syarat dalam menempuh Program Pendidikan Sarjana Fakultas Kedokteran.

Semarang, Agustus 2009

Pembimbing,

dr. Noor Wijayahadi, M.Kes, Ph.D

NIP. 132 149 104

HALAMAN PENGESAHAN
LAPORAN AKHIR PENELITIAN KARYA TULIS ILMIAH
UJI TOKSISITAS AKUT EKSTRAK VALERIAN (*Valeriana officinalis*)
TERHADAP OTAK MENCIT BALB/C

Yang dipersiapkan dan disusun oleh :

NUGRAHENI KUSUMANINGTYAS
G2A005140

Telah dipertahankan di depan tim penguji Karya Tulis Ilmiah Fakultas

Kedokteran Umum Universitas Diponegoro Semarang

pada tanggal 19 Agustus 2009

Tim Penguji

Ketua Penguji,

Penguji,

Dr. Udadi Sadhana, M. Kes, Sp. PA
NIP. 131 967 650

dr. Awal Prasetyo, M. Kes, Sp. THT-KL
NIP. 132 163 893

Pembimbing,

Dr. Noor Wijayahadi, M. Kes, PhD
NIP. 132 149 104

DAFTAR ISI

	Halaman
Halaman Judul	i
Halaman Pengesahan	ii
Daftar Isi	iii
Daftar Tabel	vi
Daftar Gambar	vii
Daftar Lampiran	viii
Abstrak	xi
BAB 1 PENDAHULUAN	
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	2
1.3 Tujuan Penelitian	3
1.4 Manfaat Penelitian	3
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA	
2.1 Valerian	
2.1.1 Morfologi dan Taksonomi	4
2.1.2 Kandungan dan Manfaat	5
2.1.3 Efek Samping	6
2.2 Otak	
2.2.1 Anatomi Otak	6
2.2.2 Distribusi Obat ke Otak	7
2.2.3 Histopatologi Otak	8

A. Neuron	9
B. Reaksi Neuron terhadap Jejas	10
2.3 Pengaruh Ekstrak Valerian Officinalis terhadap Otak	12
2.4 Kerangka Teori	13
2.5 Kerangka Konsep	13
2.6 Hipotesis Penelitian	14
BAB 3 METODE PENELITIAN	
3.1 Ruang Lingkup Penelitian	15
3.2 Waktu Penelitian	15
3.3 Jenis penelitian	15
3.4 Populasi dan Sampel	
3.4.1 Populasi	15
3.4.2 Sampel	16
3.5 Variabel Penelitian	
3.5.1 Variabel Bebas	16
3.5.2 Variabel Tergantung	16
3.6 Bahan dan Alat	
2.6.1 Bahan Penelitian	16
2.6.2 Alat Penelitian	17
3.7 Data yang Dikumpulkan	17
3.8 Cara Kerja	
3.8.1 Prosedur Pemeriksaan Gambaran Makroskopis.....	18
3.8.2 Prosedur Pemeriksaan Gambaran Histopatologi	19

3.9. Alur Penelitian	21
3.10 Definisi Operasional Variabel	21
3.11 Pengolahan dan Analisis Data	22
BAB 4 HASIL PENELITIAN	
4.1 Analisis sampel	23
4.2 Analisis deskriptif	23
4.3 Analisa analitik	26
BAB 5 PEMBAHASAN	28
BAB6 KESIMPULAN DAN SARAN	30
DAFTAR PUSTAKA	31
LAMPIRAN	

DAFTAR TABEL

	Hal
Tabel 3.1. Kriteria Penilaian terhadap Luas Daerah Abnormal Morfologi Otak	19
Tabel 4.1 Pengamatan makroskopis otak mencit Balb/c	23
Tabel 4.2. Nilai mean dan SD volume otak	24
Tabel 4.3. Pengamatan histopatologi otak mencit Balb/c	25
Tabel 4.4. Nilai persentase sel neuron yang nekrosis	26
Tabel 4.5. Nilai p pada uji Post Hoc antar kelompok	26

DAFTAR GAMBAR

	Hal
Gambar 2.1. Tanaman Valerian	4
Gambar 2.2. Bentuk – bentuk neuron	10
Gambar 5.1. Sel Neuron perbesaran 1000x	27
Gambar 5.2. Sel Neuron perbesaran 400x	27

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1 Tabel Konversi Perhitungan Dosis (laurence & Bacharach)

Lampiran 2 Penentuan Dosis Konversi

Lampiran 3 Hasil Analisis Gambaran Morfologi Otak Mencit Balb/c

Lampiran 4 Hasil Analisis Volume Otak Mencit Balb/c

Lampiran 5 Hasil Analisis Pengamatan Histopatologis Otak Mencit Bal/c

Uji Toksisitas Akut Ekstrak Valerian (*Valeriana officinalis*) terhadap Otak Mencit Balb/c

Nugraheni Kusumaningtyas¹⁾, Noor Wijayahadi²⁾

ABSTRAK

Latar belakang: Valerian merupakan salah satu tanaman yang mulai dikembangkan oleh industri obat tradisional di Indonesia sebagai penginduksi tidur. Bagian yang sering digunakan sebagai sediaan adalah akarnya. Asam isovalerik dalam Valerian dapat menghambat enzim N⁺, K⁺, ATPase di otak sehingga memiliki kemungkinan terjadinya perubahan histopatologi pada sel neuron. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efek toksisitas akut ekstrak Valerian terhadap otak mencit Balb/c.

Metode: Penelitian eksperimental laboratorium dengan *post test only controlled group design*. Sampel berupa 25 mencit Balb/c, yang dibagi secara acak menjadi 5 kelompok. Kelompok K adalah kontrol, hanya diberi akuades. Kelompok P1 diberi ekstrak Valerian per oral dengan sonde 5mg/kgBB, kelompok P2 diberi 50mg/kgBB, kelompok P3 diberi 500mg/kgBB, dan kelompok P4 diberi 2000mg/kgBB mencit. Pemberian ekstrak Valerian dilakukan pada hari ke-1, kemudian diamati selama tujuh hari dan diterminasi pada hari ke-8.

Hasil: Uji Kruskal Wallis pada gambaran morfologi dan volum otak tidak didapatkan perbedaan yang bermakna. Nilai rerata persentase perubahan histopatologi otak tertinggi pada kelompok P3. Perubahan histopatologi meliputi nekrosis dari sel neuron. Uji ANOVA didapatkan perbedaan yang bermakna ($p=0,000$). Uji *Post Hoc* didapatkan perbedaan bermakna pada K-P1 ($p=0,000$), K-P2 ($p=0,000$), K-P3 ($p=0,000$), K-P4 ($p=0,000$), P1-P3 ($p=0,009$), P1-P4 ($p=0,017$)

Kesimpulan: Pemberian ekstrak Valerian pada mencit Balb/c menyebabkan terjadinya perubahan histopatologi otak berupa nekrosis, tetapi tidak mempengaruhi morfologi dan volum otak.

Kata Kunci: Valerian, otak

¹⁾Mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro

²⁾Staf Pengajar Bagian Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro

**The Toxicity Acute Testing of Valerian Extract (*Valeriana officinalis*)
on Brain of Balb/c Mice**

Nugraheni Kusumaningtyas¹⁾, Noor Wijayahadi²⁾

ABSTRACT

Background: Valerian is one of many plants that has been developed by traditional medicine industrial in Indonesia using for sleep promoting. The root part is usually used for the medicine preparation. Isovaleric acid contained on Valerian cause inhibition activity of N⁺,K⁺,ATPase then It makes possibility of histopathological changing on the neuron cell . The objective of this study was to know the effects of toxicity acute of Valerian extract on brain of Balb/c mice.

Metode: Experimental study with post test only controled group design. The samples were 25 Balb/c mice, divided randomly into 5 groups. K group was control, only given aquades. P1 group given Valerian extract per oral with sonde 5mg/kbBW, P2 group given 50mg/kgBW, P3 group given 500mg/kgBW, and P4 group given 2000mg/kgBW. Valerian extract was given in the first day, then observed in 7 days, and terminated in the 8th day.

Result: The Kruskal Wallis test of morfology feature and volume showed no significant difference(p=1,000 and 0,364). The highest persentage of brain histopathological changing was in P3 group. Histopathological changing evaluate necrosis of neuron. The ANOVA test showed significant difference(p=0,000). The Post Hoc test showed significant difference in K-P1(p=0,000), K-P2(p=0,000), K-P3(p=0,000), K-P3(p=0,000), K-P4(p=0,000), P1-P3(p=0,009), P1-P4(p=0,017)

Conclusion: Extract Valerian causes changes on brain histopathological appearance of Balb/c mice as necrosis, but did not affect morfology feature and volume of the brain.

Keywords: Valerian extract, brain

¹⁾ Student of Medical Faculty Diponegoro University

²⁾ Lecturer of Department of Pharmacology ang Therapeutic, Medical Faculty Diponegoro University

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Otak adalah salah satu organ vital bagi tubuh manusia, hal ini karena, sebagai bagian dari sistem saraf pusat, otak mengurus sebagian besar fungsi tubuh bersama-sama dengan sistem endokrin.¹

Neuron sebagai sel yang menghantar impuls-impuls di otak memiliki ciri yang berbeda dengan sel tubuh lainnya, diantaranya tidak membelah, bersifat post sinaptik, dan metabolismenya yang swasembada². Oleh karena itu gangguan metabolisme dan kerusakan pada sel-sel neuron dapat mengakibatkan penurunan salah satu fungsi tubuh.

Studi oleh Ribeiro CA, Balestro F, Grando V, dan Wajner M menunjukkan bahwa asam isovalerik, salah satu kompoten utama Valerian, mengakibatkan reduksi aktifitas Na^+ , K^+ -ATPase di membran sinapsis pada kortex serebral.³ Na^+ , K^+ ATPase merupakan enzim di dalam otak yang berfungsi dalam menstimulasi metabolisme glukosa.⁴ Inhibisi dari Na^+ , K^+ ATPase ini dapat menyebabkan kerusakan sel neuron yang diawali dengan pembengkakan sel yang akut akibat penimbunan kalium dan natrium intrasel dan bila mungkin dapat berlanjut menjadi nekrosis (kematian) sel neuron.⁵

Valerian juga diketahui memiliki efek samping Valerian berupa nyeri kepala, pusing, pruritus dan gangguan gastrointestinal, walaupun efek ini juga didapat pada kelompok yang diberikan plasebo.⁶

Valerian yang digunakan secara luas untuk mengatasi *insomnia*, gangguan cemas dan memberikan efek sedatif⁷, membutuhkan serangkaian pengujian seperti uji khasiat, toksisitas, sampai uji klinik dengan dukungan oleh pengembangan bentuk sediaan yang lebih baik agar efektifitasnya dapat optimal.⁸ Namun penelitian uji toksisitas akut ekstrak Valerian terhadap otak sampai sekarang belum pernah dilakukan.

Oleh karena itu, peneliti merasa tertarik untuk melakukan penelitian tentang uji toksisitas akut ekstrak Valerian (*Valeriana officinalis*) terhadap otak mencit Balb/c.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan hal-hal yang telah diuraikan pada bagian latar belakang, maka dapat dirumuskan masalah, yaitu: Apakah terdapat pengaruh pemberian ekstrak Valerian (*Valeriana officinalis*) secara akut dengan dosis betingkat terhadap otak mencit Balb/c?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efek toksisitas akut ekstrak Valerian (*Valeriana officinalis*) terhadap otak mencit Balb/c.

1.3.1 Tujuan Khusus

- a. Melakukan skoring terhadap gambaran makroskopis otak mencit Balb/c pada masing-masing kelompok dosis ekstrak Valerian yang bertingkat terhadap kelompok kontrol.

- b. Menghitung persentase jumlah sel neuron yang nekrosis yang ditemukan pada gambaran histopatologis otak mencit Balb/c pada masing-masing kelompok dosis ekstrak Valerian yang bertingkat terhadap kelompok kontrol.
- c. Membandingkan skoring gambaran makroskopis otak mencit Balb/c antara kelompok perlakuan yang satu dengan yang lain.
- d. Membandingkan persentase jumlah sel neuron yang nekrosis antara kelompok perlakuan yang satu dengan yang lain.

1.4 Manfaat Penelitian

- 1.4.1 Memberikan informasi mengenai gambaran makroskopis dan histopatologi otak mencit Balb/c setelah pemberian ekstrak Valerian dosis akut.
- 1.4.2 Memberikan informasi tentang penggunaan Valerian sebagai obat tradisional.
- 1.4.3 Memberikan bahan pertimbangan untuk penelitian selanjutnya.

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Valerian

2.1.1 Morfologi dan Taksonomi

Valerian anggota dari famili Valerianaceae, adalah tanaman asli dari Eropa dan Asia serta berkembang di Amerika Utara. Nama lainnya adalah *Setwall* (Inggris), *Valerianae radix* (Latin), *Baldrianwurzel* (Jerman), dan *phu* (Yunani). Genus Valerian mencakup lebih dari 250 spesies tetapi *Valeriana officinalis* adalah spesies yang paling sering dimanfaatkan sebagai tanaman obat.⁶

Walaupun lebih sering tumbuh pada daerah yang lembab, Valerian juga dapat tumbuh di daerah kering dan dataran tinggi. Valerian memiliki batang yang menjulang tinggi dibandingkan tanaman rumput-rumputan lainnya, tumbuh tegak dan kokoh, daunnya bewarna hijau gelap sangat lebat serta memiliki bentuk yang indah. Bunga Valerian yang juga tumbuh lebat memiliki mahkota bunga bewarna merah muda kekuningan, membuat tanaman ini tampak menonjol.³



Gambar 2.1 Tanaman Valerian

Klasifikasi tanaman *Valeriana officinalis* adalah sebagai berikut :

Kingdom: *Plantae*

Divisi : *Magnoliophyta*

Kelas : *Magnoliopsida*

Ordo : *Dipsacales*

Famili : *Valerianaceae*

Genus : *Valeriana*

Spesies : *Valeriana officinalis*⁹

2.1.2 Kandungan dan Manfaat

Komponen-komponen biokimia aktif yang terdapat dalam ekstrak valerian adalah :

- a. Alkaloid: *actinidine*, *catinine*, *isovaleramide*, *valerianine* dan *valerine*;
- b. *Amino acid*, seperti *Gamma-aminobutyric acid (GABA)*, *tyrosine*, *arginine*, dan *glutamine*
- c. *Valepotriates*, *esters non-glicosidic*, *acevaltrate*, *isovaltrate* dan *valtrate*;
- d. *Volatile oil* mengandung *sesquiterpene (acetoxivaleronic acid, valeronic acid, valeric acid)*;
- e. *Flavanone* seperti *hesperidin*, *6-methylapigenin* dan *linarin*.^{9,10}

Ekstrak Valerian telah populer di Amerika Serikat dan Eropa pada pertengahan 1800-an serta secara kontinyu digunakan baik oleh dokter dan masyarakat awam sebelum akhirnya digantikan dengan resep obat sedatif. Selain itu, Valerian juga telah lama digunakan untuk mengatasi gangguan tidur dan anxietas.⁶

Penelitian Hattesoehl M, Feistel B, Sievers H, Lehnfeld R, Hegger M, Winterhoff H (2008) mengenai efek *Valeriana officinalis* terhadap paradigma perilaku mencit dan tikus memperlihatkan efek anxiolitik dan antidepresan namun tidak memperlihatkan daya sedatif dan relaksan otot.¹¹

2.1.3 Efek Samping

Efek samping Valerian yang telah dilaporkan sangat jarang. Studi valerian dosis bertingkat terhadap 16 pasien yang diamati dalam 14 hari hanya menunjukkan dua efek samping (migrain dan gangguan gastrointestinal) dibandingkan pasien yang diberikan plasebo. Suatu studi *double-blind* acak terkontrol terhadap 102 pasien yang dievaluasi waktu reaksi, kewaspadaan, dan konsentrasi keesokan paginya setelah menggunakan ekstrak akar Valerian, menunjukkan tidak ada efek negatif baik pada dosis tunggal atau berulangannya. Hanya satu efek samping yang menyertainya, yaitu sakit kepala (*dizziness*).¹²

2.2 Otak

2.2.1 Anatomi Otak

Otak manusia dewasa memiliki berat kurang lebih 1,5 kg dan diperkirakan 2% dari total berat tubuh.¹³ Otak berbentuk seperti telur dan konsistensinya lunak mirip bubur. Dari luar terlihat permukaan yang berlipat-lipat; bagian yang menonjol dinamakan girus dan bagian yang melipat ke dalam membentuk selokan yang dinamakan sulkus (kalau dangkal) atau fisura (kalau dalam).^{14,2}

Permukaan otak berwarna abu-abu oleh karena terdiri dari substansia grisea yang mengandung neuron-neuron. Di bawah substansia grisea terdapat substansia alba yang terdiri dari serabut-serabut. Substansia grisea dan alba yang menyusun permukaan belahan otak dinamakan hemisferium. Menurut suatu konveksitas, hemisferium dibagi dalam lobus frontalis, lobus parietalis, lobus temporalis, lobus oksipitalis, insula dan lobus limbikus.¹⁴

Otak adalah bagian dari sistem saraf pusat. Selama masa perkembangannya, otak dapat terbagi menjadi 5 bagian dari kranial hingga kaudal, yaitu:

- a. Telencephalon (cerebrum)
- b. Diencephalon, terdiri dari thalamus, hypothalamus, dan struktur lainnya yang menjadi bagian teratas dari batang otak
- c. Mesencephalon
- d. Metencephalon
- e. Myelencephalon (Medulla Oblongata) ¹⁵

2.2.2 Distribusi Obat ke Otak

Obat yang masuk ke dalam tubuh melalui berbagai cara pemberian umumnya mengalami absorpsi, distribusi, dan pengikatan untuk sampai di tempat kerja dan menimbulkan efek. Kemudian dengan atau tanpa biotransformasi, obat diekskresi dalam tubuh. ¹

Otak memiliki kecepatan metabolik tinggi sehingga membutuhkan pasokan nutrisi dan oksigen terus-menerus. Otak menerima kurang lebih 20% pasokan darah dari total *cardiac output*, yaitu sekitar 750 ml darah per menit. ¹³

Cairan serebrospinal membantu pemenuhan kebutuhan metabolisme otak dengan menyediakan medium pertukaran nutrien dan sisa-sisa metabolisme antara darah dan jaringan syaraf. Cairan serebrospinal juga menjaga keadaan homeostatis dalam otak bersama dengan sawar darah otak dan aktifitas sekresi. ¹³

Sel endotelium kapiler otak berbeda dengan jaringan lain dengan tidak adanya pori interseluler dan vesikel pinositotik. Molekul dalam kapiler harus melewati sel-sel endotel dengan transport aktif, endositosis, dan eksositosis.

Perbedaan dasar struktur endotelial ini merupakan dasar adanya sawar (barrier) darah – otak dan sawar darah – cairan serebrospinal. Astrosit (sel glia) mempunyai banyak tonjolan-tonjolan yang disebut prosesus vaskular yang mengelilingi hampir diseluruh permukaan kapiler otak. Sebelum molekul di dalam darah memasuki neuron di sistem syaraf pusat, harus melewati sel endotel dan astrosit. Beberapa molekul dapat melewatinya sedangkan beberapa molekul lain tidak. Sehingga asrosit diduga berfungsi sebagai sawar permeabilitas.^{11,13}

Secara umum mekanisme difusi transmembran dapat diterapkan pada perlintasan zat aktif menuju jaringan saraf. Jalan menuju saraf pusat dapat terjadi melalui kapiler serebral (sawar hemato-ensefalik) atau melalui cairan sefalorakhidien (sawar hemato-meninges). Dengan cara-cara tertentu molekul-molekul yang larut lemak berhasil mencapai tujuan lebih cepat bila mempunyai koefisien partisi yang tinggi, dan perfusi otak yang baik dapat mempertahankan konsentrasi obat. Seperti diketahui bahwa hanya bentuk obat bebas dalam plasma yang berdifusi. Sebaliknya senyawa yang larut air dan yang terionkan (kecuali yang mengalami transport aktif) sulit mencapai jaringan saraf dan di dalam plasma hanya ditemukan pada konsentrasi rendah.¹⁷

2.2.3 Histopatologi Otak

Jaringan saraf terdiri atas neuron dan akson yang terdapat pada otak dan medula spinalis. Jaringan saraf terdiri atas dua jenis sel utama: neuron (sel saraf) dan neuroglia (sel penyokong). Sel struktural dan fungsional jaringan saraf adalah neuron. Neuron-neuron membentuk jaringan penghubung yang sangat rumit, terdiri atas sel yang menerima dan menghantar impuls sepanjang jalur neural atau akson

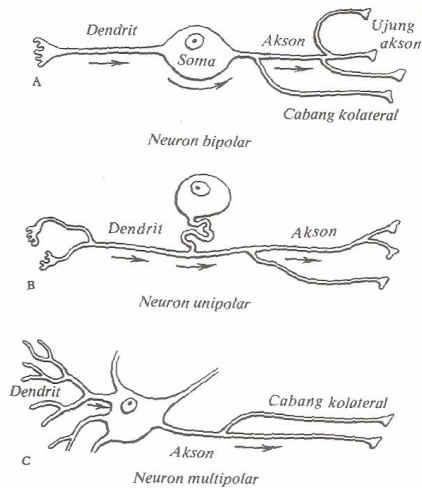
ke SSP untuk dianalisa, diintegrasikan, diinterpretasi, dan direspon. Respon dari stimulus dari SSP adalah aktivitas otot dan atau kelenjar tertentu.¹⁸

Sebagai ganti jaringan ikat dari unsur non neuron adalah Neuroglia dengan astrosit sebagai penyokong utama, oligodendrosit sebagai pembentuk mielin, mikroglia sebagai fagosit dan ependim sebagai pembatas/dinding ventrikel.²

A. Neuron

Jumlah neuron sekitar 15-30 ribu juta (Billion), tidak membelah, semua sel berstatus post mitotik, dan jumlahnya tak bertambah. Walaupun demikian beberapa neuron dapat mengalami regenerasi atau tumbuh baru cabang-cabang kecil saat keadaan tertentu.^{13,2}

Neuron terdiri dari tiga bagian, yaitu badan sel, dendrit dan akson. Setiap neuron mempunyai bentuk yang khas tergantung fungsinya. Tiga bentuk pokok neuron dapat dibedakan berdasar lokasi badan selnya. Pertama, neuron bipolar yang badan selnya terletak sama jauhnya antara percabangan-percabangan dendritik dan terminalia aksonal. Jenis neuron ini terdapat di retina. Kedua, neuron pseudounipolar. Juluran yang berfungsi sebagai dendritik dan akson berpangkal pada satu kutub di badan sel. Neuron semacam ini yang menyusun ganglion spinale. Jenis ketiga ialah neuron yang badan selnya terletak lebih dekat pada percabangan-percabangan dendritiknya daripada terminalia aksonalnya. Oleh karena pangkal dendrit-dendritnya seolah olah tumbuh dari beberapa kutub di badan sel, maka neuron tersebut dikenal sebagai neuron multipolar. Jenis neuron ini merupakan penghuni utama susunan saraf pusat.^{14,2}



Gambar 2.2 Bentuk-bentuk Neuron

B. Reaksi Neuron terhadap Jejas

Pemaparan terhadap bahan kimia tertentu dapat memperlambat fungsi otak. Sel yang terjejas didefinisikan sebagai satu rangkaian perubahan biokimia dan atau morfologi yang terjadi ketika kondisi homeostasis mengalami gangguan hebat. Jejas pada sel akan mengakibatkan kerusakan sel baik reversibel atau ireversibel. ^{19,20}

Jejas sel yang reversibel menyebabkan perubahan seluler yang dapat segera teratasi dan sel kembali dalam kondisi normal. Ditandai dengan pembengkakan mitokondria yang sering disertai sobekan mitokondria. Sel kemudian menjadi besar akibat akumulasi cairan dan atau bertambahnya vakuol. Sedangkan apabila sel tidak mampu kembali ke kondisi normal yang ditandai dengan robekan membran plasma dan terjadi perubahan inti, maka keadaan ini disebut jejas ireversibel. ²⁰

Dalam susunan saraf pusat, sel saraf (neuron) mempunyai spesifikasi dan aktivitas metabolisme kompleks, sehingga sangat peka terhadap jejas, tanpa kemampuan proliferasi (sel permanen), ditopang oleh neuroglia. ¹³

Kerusakan neuron-neuron susunan saraf pusat secara menyeluruh terjadi akibat gangguan metabolismenya. Inti-inti menunjukkan perbedaan daya tahan terhadap keadaan defisiensi metabolik. Sumber bahan metabolisme ekstrinsik bagi neuron adalah glukosa, O₂, dan vitamin. Dalam keadaan hipoglikemi, hipoksia, iskemia, dan avitaminosis, fungsi susunan saraf pusat dalam keseluruhan tertekan, yang dapat dipulihkan apabila penyebab-penyebab tersebut diatasi dengan segera.¹⁴

Penekanan fungsi susunan saraf secara menyeluruh dapat juga disebabkan oleh racun, baik racun intrinsik (endogenik) maupun racun ekstrinsik (eksogenik). Efek racun terhadap fungsi neuron ialah melalui metabolisme dan struktur metabolismenya. Membran menjadi rusak dan struktur-struktur intraperikarion yang mempunyai tugas metabolik dan fungsional mengalami gangguan yang memusnahkannya.¹⁴

Reaksi neuron terhadap jejas terbagi menjadi dua reaksi yang fundamental berupa nekrosis serta perubahan letal dan subletal. Gangguan pada neuron dapat dijumpai sebagai kelainan morfologiknya, baik pada perikarion, dendrit maupun aksonnya. Setiap neuron yang mengalami gangguan akut menunjukkan pembengkakan yang timbul akibat pembengkakan struktur mikronya: mitokondria menjadi bengkak 12 jam setelah terkena efek racun, jumlah aparat golgi bertambah, sedang substansi Nissl menjadi berkurang dan setelah 24 jam substansi Nissl akan lenyap seluruhnya. Pada permulaan terdapat penambahan jumlah mitokondria, kemudian mitokondria membengkak dan akhirnya semua struktur mikro di dalam perikarion menjalani proses lisis. Sisa neuron yang musnah itu akan diangkut oleh

sel-sel penyapu neuroglia. Degenerasi tahap pertama dinamakan kromatolisis yang berakhir pada neurolysis.^{14,21}

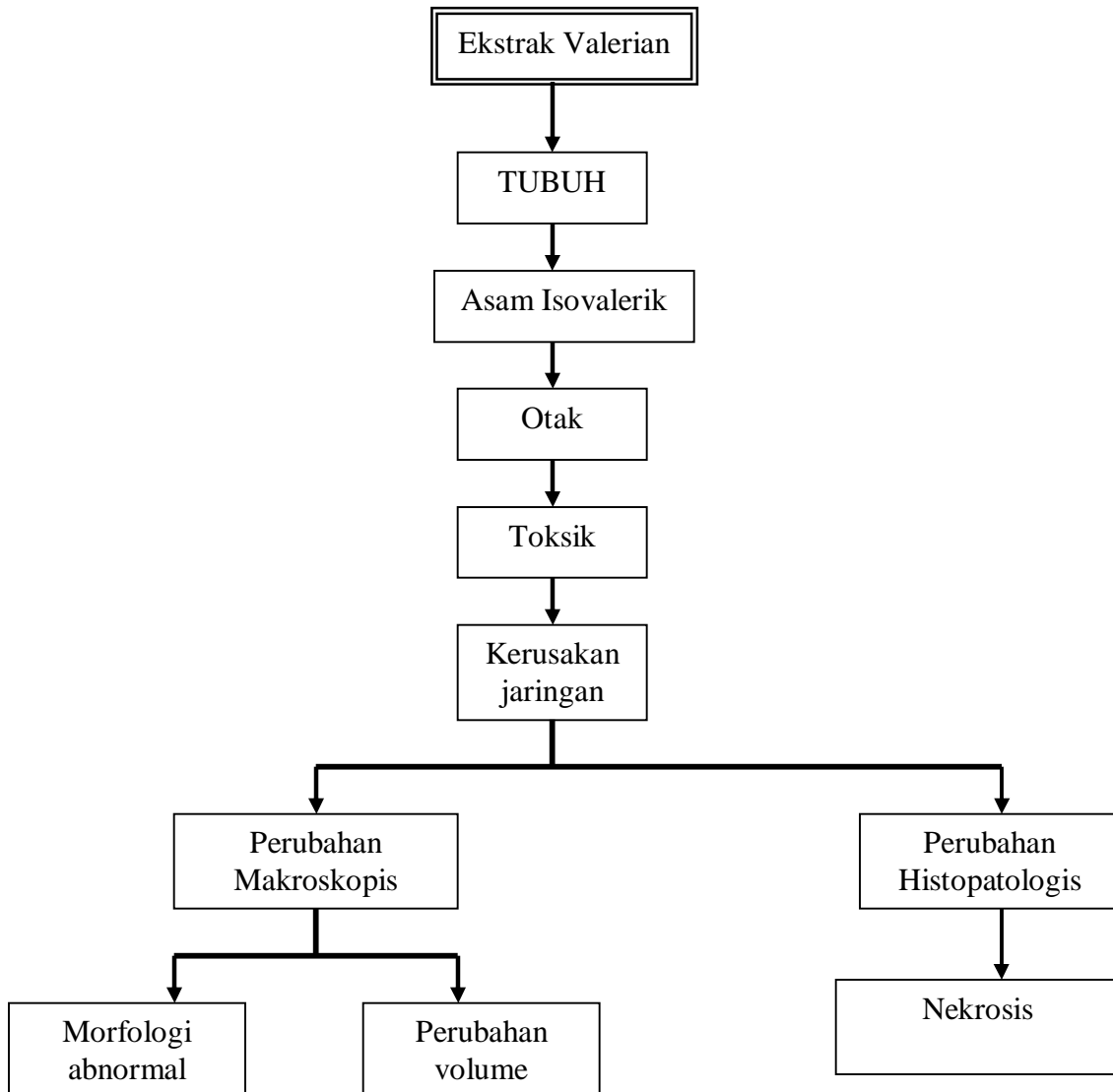
Axon yang terluka mengalami pembengkakan dan menunjukkan gangguan dalam transportasi aksonal. Perlukaan akson juga dapat menyebabkan pembesaran badan sel dan marginalisasi dari nukleus, pembesaran nukleolus dan dispersi substansi Nissl. Area iskemik pada serebral dapat berlanjut menjadi nekrosis koagulatifa.²¹

2.3 Pengaruh Ekstrak Valerian terhadap Otak

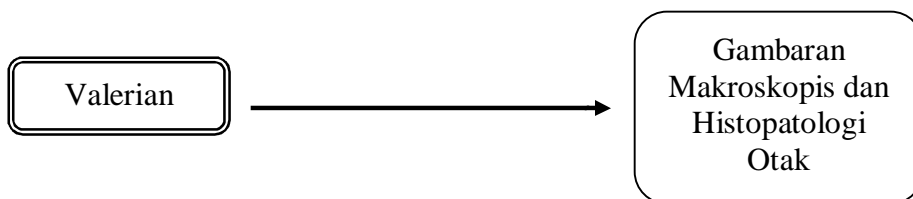
Banyak kandungan zat kimia yang telah teridentifikasi dalam Valerian tetapi belum jelas zat kimia manakah yang bertanggung jawab dalam memberikan efek induksi tidur pada hewan coba dan studi *invitro*.⁵ Mekanisme kerja Valerian berkaitan dengan peningkatan aktifitas reseptor GABA (*Gamma Aminobutyric Acid*)^{22,23}, yang terdapat pada celah sinaps antar sel neuron otak, dan reseptor *adenosine*²³ serta penurunan aktifitas *NF-KappaB*²⁴ dan $N+K+-ATPase$.³

Studi mengenai efek ekstrak Valerian terhadap gambaran histopatologi otak masih terbatas. Studi Tang Jy, Zeng YS, Chen OG, Qin SJ, dan Zhong ZO (2008) tentang efek pemberian ekstrak Valerian terhadap tikus yang diinduksi dengan stres kronik ringan menunjukkan bahwa tikus yang diberi Valerian dosis rendah selama 3 minggu mengalami kenaikan level *5-hydroxytryptamine* sedangkan yang diberi dosis sedang dapat mengembalikan *5-hydroxytryptamine* ke level yang normal. Selain itu setelah pemberian Valerian dosis rendah selama 3 minggu, angka sel yang positif *bromodeoxyuridine* dan jumlah neuron di hippocampus tikus yang terdepresi kembali ke status normal.²⁵

2.4 Kerangka Teori



2.5 Kerangka Konsep



2.6 Hipotesis Penelitian

- a. Nilai skoring gambaran makroskopis otak mencit Balb/c pada kelompok kontrol lebih rendah daripada kelompok-kelompok perlakuan.
- b. Persentase jumlah sel neuron yang nekrosis yang ditemukan pada gambaran histopatologis otak mencit Balb/c pada kelompok kontrol lebih rendah daripada kelompok-kelompok perlakuan.
- c. Nilai skoring gambaran makroskopis otak mencit Balb/c makin tinggi sesuai peningkatan dosis pada kelompok perlakuan.
- d. Persentase jumlah sel neuron yang nekrosis pada gambaran histopatologi otak mencit Balb/c makin tinggi sesuai peningkatan dosis pada kelompok kontrol