



**PENGARUH EKSTRAK BIJI PALA
(*Myristica fragrans* Houtt) DOSIS 7,5 mg/25grBB
TERHADAP WAKTU INDUKSI TIDUR DAN
LAMA WAKTU TIDUR MENCIT BALB/C yang
DIINDUKSI THIOPENTAL**

LAPORAN AKHIR KARYA TULIS ILMIAH

Diajukan untuk Memenuhi Tugas dan Melengkapi Persyaratan
Dalam Menempuh Program Pendidikan Sarjana Fakultas Kedokteran

Disusun Oleh :

DHIMAS DITA RAHADIAN

G2A002053

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS DIPONEGORO
SEMARANG**

2009

HALAMAN PENGESAHAN
PENGARUH EKSTRAK BIJI PALA (*Myristica fragrans* Houtt)
DOSIS 7,5 mg/25grBB TERHADAP
WAKTU INDUKSI TIDUR DAN LAMA WAKTU TIDUR MENCIT
BALB/C yang DIINDUKSI THIOPENTAL
yang disusun oleh:

DHIMAS DITA RAHADIAN

G2A 002 053

telah dipertahankan di hadapan Tim Penguji Laporan Akhir Karya Tulis Ilmiah
Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang, pada tanggal 24 Agustus
2009 dan telah diperbaiki sesuai dengan saran-saran yang diberikan.

TIM PENGUJI LAPORAN AKHIR

Ketua Penguji,

dr. Awal Prasetyo, M.Kes, Sp.THT-KL.

NIP. 131673428

Penguji,

Pembimbing,

dr. Hardian

NIP. 131 875 466

dr. Noor Wijayahadi, M.Kes, PhD

NIP. 132 149 104

DAFTAR ISI

ALAMAN JUDUL	
HALAMAN PENGESAHAN	i
UCAPAN TERIMA KASIH	ii
ABSTRAK INDONESIA	iii
ABSTRAK INGGRIS	iv
DAFTAR ISI	v
DAFTAR TABEL	ix
DAFTAR GAMBAR	x
DAFTAR LAMPIRAN	xi
1. PENDAHULUAN	1
1.1. Latar Belakang Masalah	1
1.2. Perumusan Masalah	3
1.3. Tujuan Penelitian	4
1.4. Manfaat Penelitian	4
2. TINJAUAN PUSTAKA	5
2.1. Pala (<i>Myristica Fragrans</i> Houtt).....	5
2.1.1. Taksonomi	5

2.1.2.	Karakteristik umum	5
2.1.3.	Kandungan kimia	7
2.1.4.	Kegunaan	8
2.1.5.	Mekanisme Kerja	9
2.2.	Fisiologi Tidur	9
2.3.	Sedatif - Hipnotik	14
2.3.1.	Definisi	14
2.3.2.	Farmakologi Dasar Sedatif-Hipnotik	14
2.3.3.	Klasifikasi Sedatif-Hipnotik	15
2.3.4.	Penggunaan Klinik Sedatif-Hipnotik	16
2.4.	Thiopental	16
2.5.	Fenobarbital	17
2.6.	Kerangka Teori	19
2.7.	Kerangka Konsep	20
2.8.	Hipotesis	20
3.	METODE PENELITIAN	21
3.1.	Ruang Lingkup Penelitian	21
3.1.1.	Ruang Lingkup Ilmu	21

3.1.2.	Ruang Lingkup Tempat	21
3.1.3.	Ruang Lingkup Waktu	21
3.2.	Rancangan Penelitian	21
3.3.	Populasi dan Sampel Penelitian	22
3.3.1.	Populasi Penelitian	22
3.3.2.	Sampel Penelitian	22
3.3.2.1.	Besar Sampel Penelitian	22
3.3.2.2.	Cara Pengambilan Sampel	23
3.4.	Variabel Penelitian	23
3.4.1.	Klasifikasi Variabel Penelitian	23
3.4.2.	Definisi Operasional Variabel Penelitian	24
3.4.	Instrumen	24
3.5.	Data yang Dikumpulkan	25
3.6.	Prosedur Penelitian	25
3.6.1.	Persiapan Ekstrak Biji Pala	25
3.6.2.	Prosedur Perlakuan Penelitian	26
3.7.	Alur Kerja	28
3.9.	Analisis Data	29

4.	HASIL PENELITIAN	30
4.1.	Pengaruh Ekstrak Biji Pala (<i>Myristica fragrans</i> Houtt) terhadap Waktu Induksi Tidur	30
4.2.	Pengaruh Ekstrak Biji Pala (<i>Myristica fragrans</i> Houtt) terhadap Lama Waktu Tidur	32
5.	PEMBAHASAN	34
6.	KESIMPULAN DAN SARAN	36
6.1.	Kesimpulan	36
6.2.	Saran	36
	DAFTAR PUSTAKA	xii
	LAMPIRAN	xv

DAFTAR TABEL

Tabel 1	31
Tabel 2	33

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Struktur Kimia Thiopental	17
Gambar 2. Struktur Kimia Fenobarbital	18
Gambar 3. Boxplot Waktu Induksi Tidur	31
Gambar 4. Boxplot Lama Waktu Tidur	33

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1	xv
Lampiran 2	xvi
Lampiran 3	xvii
1. Data Primer Waktu Induksi Tidur dan Lama Waktu Tidur Mencit	xvii
2. Hasil Uji Statistika	xviii
2.1. Waktu Induksi Tidur	xviii
2.1.1. Data Deskriptif	xviii
2.1.2. Boxplot	xx
2.1.3. Uji Normalitas Data	xx
2.1.4. Uji Kruskal-Wallis	xxii
2.2. Lama Waktu Tidur	xxiii
2.2.1. Data Deskriptif	xxiii
2.2.2. Boxplot	xxv
2.2.3. Uji Normalitas Data	xxv
2.2.4. Uji Homogenitas Variant dan One Way Anova	xxvi
2.1.3. Uji Post Hoc	xxvi

**PENGARUH EKSTRAK BIJI PALA (*Myristica fragrans* Houtt)
DOSIS 7,5 mg/25grBB TERHADAP WAKTU INDUKSI TIDUR DAN
LAMA WAKTU TIDUR MENCIT BALB/C YANG DIINDUKSI
THIOPENTAL**

Dhimas Dita Rahadian^a, Noor Wijayahadi^b

ABSTRAK

Latar Belakang: Akhir-akhir ini frekuensi gangguan tidur cenderung meningkat. Biji pala (*Myristica fragrans* Houtt.) merupakan tanaman obat tradisional yang dipercaya masyarakat dapat digunakan sebagai obat tidur. Tujuan penelitian ini adalah untuk membuktikan bahwa biji pala memperpendek waktu induksi tidur dan memperpanjang lama waktu tidur.

Metode: Jenis penelitian ini adalah penelitian eksperimental dengan rancangan *post test only control group design*. Sampel yang digunakan sebanyak 15 ekor mencit *balb/c* jantan yang terbagi menjadi tiga kelompok. Kelompok kontrol diberi larutan suspensi CMC; kelompok kedua diberi ekstrak biji pala dosis 7,5 mg/25grBB; dan kelompok ketiga diberi fenobarbital suspensi dosis 0,013 mg/grBB. Setelah 45 menit tiap kelompok percobaan disuntik thiopental dosis 0,546 mg/20grBB secara intraperitoneal. Data didapat dari waktu induksi tidur dan lama waktu tidur mencit pada tiap kelompok. Untuk menentukan perbedaan tiap kelompok percobaan, data dengan distribusi normal dianalisis dengan uji *one way anova* dan data dengan distribusi tidak normal dianalisis dengan uji *kruskal-wallis* menggunakan *SPSS 15.0 for Windows*.

Hasil: Hasil uji *kruskal-wallis* menunjukkan waktu induksi tidur memiliki nilai $p=0,015$. Hasil uji *mann-whitney* menunjukkan waktu induksi tidur kelompok perlakuan mempunyai perbedaan signifikan terhadap kelompok kontrol dengan nilai $p=0,008$, tetapi tidak signifikan terhadap kelompok pembanding dengan nilai $p=0,056$. Berdasarkan uji *one way anova* menunjukkan lama waktu tidur kelompok perlakuan mempunyai perbedaan signifikan terhadap kelompok kontrol dengan nilai $p=0,000$ dan juga signifikan terhadap kelompok pembanding dengan nilai $p=0,000$.

Kesimpulan: Ekstrak biji pala (*Myristica fragrans* Houtt) dengan dosis 7,5 mg/25 grBB dapat memperpendek waktu induksi tidur dan dapat memperpanjang lama waktu tidur mencit yang diinduksi thiopental secara signifikan.

Kata Kunci: ekstrak biji pala, waktu induksi tidur, lama waktu tidur.

^aMahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang

^bStaf Pengajar Bagian Farmakologi, Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro, Semarang

**THE EFFECT OF 7,5 mg/25gBW DOSE OF *Myristica fragrans* Houtt
EXTRACTS ON SLEEP INDUCTION TIME AND DURATION OF SLEEP**

IN BALB/C MICE THAT INDUCED BY THIOPENTAL

Dhimas Dita Rahadian^a, Noor Wijayahadi^b

ABSTRACT

Background: Recently the frequency of sleeping disorders was increased. *Myristica fragrans* Houtt was a traditional herbal plant that believed by people can be used as sleeping drugs. The purpose of this research is to prove that *Myristica fragrans* Houtt shorten sleep induction time and prolong the duration of sleep.

Method: This research is an experimental research with post test only control group design. The samples were 15 male balb/c mice divided into 3 groups. The control group was mice with CMC solution; the experiment group was mice with 7,5 mg/25gBW dose of *Myristica fragrans* Houtt extracts; and the comparison group was mice with 0,013 mg/gBW phenobarbital. After 45 minutes each group was injected by 0,546 mg/20gBW thiopental intraperitoneally. The data were collected by observation of sleep induction time and duration of sleep. The data with normal distribution analyzed by one way anova test and the abnormal one analyzed by kruskal-wallis test using SPSS 15.0 for Windows.

Result: Kruskal-wallis test showed the value $p=0,015$ that sleep induction has. Mann-whitney test showed significant value $p=0,008$ that sleep induction time of experiment group compared with control group, but has significant value $p=0,056$ compared with comparison group. Based on one way anova test, the experiment group test has showed significant value $p=0,000$ for the duration of sleep compared with control group, and also has significant value $p=0,000$ compared with comparison group.

Conclusion: *Myristica fragrans* Houtt extracts with the dose of 7,5 mg/25gBW significantly lead to shorten sleep induction time and also significantly lead on duration of sleep by prolonging it in balb/c mice that induced by thiopental.

Key words: *Myristica fragrans* Houtt extracts, sleep induction time, duration of sleep.

^aUndergraduate Student of Medical Faculty Diponegoro University,
Semarang

^bLecturer of Pharmacology, Medical Faculty Diponegoro University,
Semarang

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang Masalah

Kita semua dapat menyadari berbagai keadaan aktivitas otak, terutama tidur, keadaan siaga, dan perangsangan yang ekstrem, bahkan berbagai macam suasana hati. Tidur didefinisikan sebagai suatu keadaan bawah sadar dimana orang tersebut dapat dibangunkan dengan pemberian rangsang sensorik atau dengan rangsang lainnya. Tidur bagi manusia merupakan hal yang sangat penting, karena tidur dapat mengendalikan irama kehidupan manusia sehari-hari. Tidur harus dibedakan dengan koma, yang merupakan keadaan bawah sadar dimana orang tersebut tidak dapat dibangunkan. Setiap manusia menghabiskan seperempat sampai sepertiga dari kehidupannya untuk tidur. Setiap orang membutuhkan tidur untuk istirahat. Namun, apabila kebutuhan itu sulit terpenuhi, dapat timbul keadaan yang dikenal dengan gangguan tidur.¹

Menurut penelitian, hampir setiap manusia pernah mengalami gangguan tidur. Satu dari sembilan orang memiliki gangguan tidur, terutama pada manula. Seseorang dapat dikatakan mempunyai gangguan tidur jika mengalami gangguan untuk tidur atau tidak dapat tidur dengan nyenyak. Diperkirakan tiap tahun 20% - 40% orang dewasa mengalami gangguan tidur dan 17% diantaranya mengalami masalah serius. Prevalensi gangguan tidur setiap tahun cenderung meningkat, hal ini juga sesuai dengan peningkatan usia dan berbagai penyebabnya. Kaplan dan Sadock melaporkan kurang lebih 40-50% dari populasi

usia lanjut menderita gangguan tidur. Beberapa orang usia lanjut memiliki banyak keluhan atas penyakit yang dideritanya, yang kemudian diberikan terapi berbagai macam obat. Beberapa individu menggunakan berbagai obat-obat yang memiliki efek mempercepat induksi tidur dan memperlama waktu tidur dibawah pengawasan dokter.^{2,3}

Penggunaan obat-obat hipnotik yang ada sekarang merupakan masalah tersendiri yang perlu diperhatikan. Keefektifitasan dan keamanan obat yang digunakan, ditinjau dari aspek medis, perlu diperhatikan. Sedangkan dari aspek nonmedis yang perlu diperhatikan adalah timbulnya penyalahgunaan obat yang yang kini kian marak di masyarakat. Melihat dari kejadian tersebut di atas, diperlukan adanya obat tradisional yang efektif, aman, murah, dan mudah didapat untuk mengurangi masalah yang tersebut di atas, terutama untuk mengurangi terapi dengan berbagai macam obat.²

Departemen Kesehatan Republik Indonesia melalui Direktorat Pengawasan Obat Tradisional membagi obat tradisional menjadi Golongan Jamu dan Golongan Obat Fitoterapi. Selain itu terdapat kelompok tumbuhan yang disebut TOGA (Taman Obat Keluarga) yang dulu disebut Apotek Hidup. Penelitian obat tradisional di Indonesia belumlah tuntas, namun sejak dulu masyarakat telah menggunakannya dengan berbagai indikasi. Indonesia merupakan negara yang memiliki kekayaan alam yang berlimpah. Kekayaan alam tersebut yang dapat kita lihat adalah banyaknya jenis spesies tanaman di Indonesia, termasuk tanaman obat tradisional. Kurang lebih terdapat

30.000 – 40.000 spesies tanaman ada di Indonesia. Tanaman yang dapat digunakan sebagai obat tradisional salah satunya adalah **Pala**.

Tanaman pala merupakan tanaman asli Indonesia. Berbagai macam bagian dari pala memiliki efek yang bermacam – macam. Sebagai contoh diantaranya adalah biji pala yang dapat dimanfaatkan sebagai obat sedatif-hipnotik dan secara empiris, biji pala sering digunakan oleh masyarakat sebagai obat untuk menenangkan atau menidurkan anak.^{4,5}

Weiss E.A. menyebutkan bahwa senyawa aromatik myristicin dan elemicin sebesar 2 - 18% yang terdapat pada biji pala bersifat merangsang tidur. Namun efek ekstrak biji pala sebagai obat sedatif-hipnotik belum diketahui secara jelas, sehingga peneliti tertarik untuk meneliti efek sedatif-hipnotik ekstrak biji pala (*Myristica fragrans* Houtt) pada mencit balb/c.⁶

1.2 Perumusan Masalah

Dari latar belakang diatas dapat dirumuskan pokok permasalahan yaitu :

" Apakah pemberian ekstrak biji pala (*Myristica fragrans* Houtt) peroral dapat memperpendek waktu induksi tidur dan memperpanjang waktu tidur mencit balb/c yang diinduksi Thiopental ?"

1.3 Tujuan penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

1. Membuktikan bahwa ekstrak biji pala (*Myristica fragrans* Houtt) dapat memperpendek waktu induksi tidur dan memperpanjang lama waktu tidur mencit.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Membuktikan bahwa ekstrak biji pala (*Myristica fragrans* Houtt) dapat memperpendek waktu induksi tidur mencit dibandingkan dengan kontrol positif dan kontrol negatif.
2. Membuktikan bahwa ekstrak biji pala (*Myristica fragrans* Houtt) dapat memperpanjang lama waktu tidur mencit dibandingkan kontrol positif dan kontrol negatif.

1.4 Manfaat Penelitian

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan manfaat kepada berbagai pihak antara lain :

1. Menjadikan biji pala sebagai salah satu obat sedatif-hipnotik alternatif yang lebih murah dan mudah didapat.
2. Sebagai sumber acuan yang dapat digunakan untuk penelitian selanjutnya bagi perkembangan ilmu pengetahuan dan teknologi.

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Pala

2.1.1. Taksonomi ⁷

Kingdom	: <i>Plantae</i>
Subkingdom	: <i>Tracheobionta</i>
Divisi	: <i>Magnoliophyta</i>
Kelas	: <i>Magnoliopsida</i>
Subkelas	: <i>Magnoliidae</i>
Ordo	: <i>Magnoliales</i>
Famili	: <i>Myristicaceae</i>
Genus	: <i>Myristica</i>
Spesies	: <i>Myristica fragrans</i> Houtt

2.1.2. Karakteristik umum

Pala (*Myristica fragrans* Houtt) merupakan tumbuhan berupa [pohon](#) yang berasal dari kepulauan [Banda](#), [Maluku](#). Pala dipanen [bijinya](#), [salut bijinya](#) (*arillus*), dan daging buahnya. Dalam perdagangan, salut biji pala dinamakan fuli, atau dalam bahasa Inggris disebut *mace*, dalam istilah [farmasi](#) disebut *myristicae arillus* atau *macis*. Daging buah pala dinamakan *myristicae fructus cortex*.

Panen pertama dilakukan 7 sampai 9 tahun setelah pohonnya ditanam dan mencapai kemampuan produksi maksimum setelah 25 tahun. Tumbuhnya dapat mencapai 20 meter dan usianya bisa mencapai ratusan tahun.

Sebelum dipasarkan, biji pala dijemur hingga kering setelah dipisah dari fulinya. Pengeringan ini memakan waktu enam sampai delapan minggu. Bagian dalam biji akan menyusut dalam proses ini dan akan terdengar bila biji digoyangkan. Cangkang biji akan pecah dan bagian dalam biji dijual sebagai biji pala, yang dikenal di pasaran dengan sebutan pala itu sendiri. Biji pala mengandung minyak atsiri 7-14%. Bubuk pala dipakai sebagai penyedap untuk roti atau kue, puding, saus, sayuran, dan minuman penyegar (seperti [eggnog](#)). Minyaknya juga dapat dipakai sebagai campuran parfum atau sabun.

Pala termasuk tumbuhan dari famili *Myristicaceae* (pala-palaan). Tumbuhan ini berumah dua (*dioecious*) sehingga dikenal pohon jantan dan pohon betina. Daunnya berbentuk elips langsing. Buahnya berbentuk lonjong seperti [lemon](#), berwarna kuning, berdaging dan beraroma khas karena mengandung [minyak atsiri](#) pada daging buahnya. Bila masak, kulit dan daging buah membuka dan biji akan terlihat terbungkus fuli yang berwarna merah. Satu buah menghasilkan satu biji berwarna coklat.^{6,8}

Pohon pala dapat tumbuh di daerah tropis pada ketinggian di bawah 700 m dari permukaan laut, beriklim lembab dan panas, curah hujan 2.000 - 3.500 mm tanpa mengalami periode musim kering secara nyata. Tanaman pala umumnya dibudidayakan di Kepulauan Maluku, khususnya Ambon dan Banda. Ditanam dalam skala kecil di kepulauan lainnya sekitar Banda, Manado, Sumatera Barat, Jawa Barat, dan Papua.^{6,8}

Myristica fragrans Houtt, *Myristica argentea* Ware, dan *Myristica fattua* Houtt adalah jenis-jenis pala yang dianggap penting karena bernilai ekonomis, sehingga jenis-jenis inilah yang banyak diusahakan. Jenis-jenis pala lainnya yang kurang bernilai ekonomis sehingga jarang diusahakan, antara lain : *Myristica malabarica* Lam, *Myristica specioca* Ware, dan *Myristica sucedona*. *Myristica fragrans* Houtt dikenal sebagai pala asli dan jenis ini merupakan jenis umum yang diusahakan di Indonesia. Penyebarannya yang merata ini disebabkan karena pala yang dihasilkan, baik dalam bentuk biji maupun fuli, memiliki mutu yang tinggi. Oleh karena itu jenis inilah yang paling banyak diminta pasar dunia.

2.1.3. Kandungan kimia

Daging buah pala seberat 100 g kira-kira terkandung air 10 g, protein 7 g, lemak 33 g, minyak yang menguap dengan komponen utama *mono terpene hydrocarbons* (61 - 88% seperti *alpha pinene*, *beta pinene*, *sabinene*), asam monoterpenes (5 - 15%), aromatik eter (2 - 18% seperti *myristicin*, *elemicin*). Pada *arillus* terdapat minyak atsiri, minyak lemak, zat samak, dan zat pati. Pada bijinya terdapat minyak atsiri, minyak lemak, saponin, miristisin, elemisi, enzim lipase, pektin, hars, zat samak, lemonena, dan

asam oleanolat. Kulit buah mengandung minyak atsiri dan zat samak. Setiap 100 g bunga kira-kira mengandung air 16 g, lemak 22 g, minyak yang menguap 10 g, karbohidrat 48 g, fosfor 0,1 g, zat besi 13 mg. Warna merah dari fulinya adalah lycopene yang sama dengan warna merah pada tomat.^{6,9}

2.1.4. Kegunaan

Gangguan tidur dapat diatasi tanpa harus ke dokter, apalagi mengonsumsi obat penenang. Ranah tanaman Indonesia mengenal beberapa tanaman yang bisa dibudidayakan untuk menyamankan tidur. Weiss E.A. menyebutkan bahwa senyawa aromatik *myristicin*, *elimicin*, dan *safrole* sebesar 2 - 18% yang terdapat pada biji dan bunga pala bersifat merangsang tidur berkhayal (halusigenik) dengan dosis kurang dari 5 g.⁹

Di beberapa negara Eropa, biji pala di gunakan dalam porsi sedikit sebagai bumbu masakan daging dan sup. Fulinya (kulit pembungkus biji pala) lebih disukai digunakan dalam penyedap masakan, acar, dan kecap. Minyak yang mudah menguap dari biji, fuli, kulit, kayu, daun, dan bunga hasil sarinya sebagai oleoresins sering digunakan dalam industri pengawetan minuman ringan dan kosmetik.

Minyak pala secara luas digunakan sebagai bahan penyedap pada produk makanan dengan dosis yang dianjurkan sekitar 0,08%. Minyak ini memiliki kemampuan mematikan serangga (insektisidal), antijamur (fungisidal), dan antibakteri. Sebagai obat, pala berkhasiat sebagai bahan perangsang (stimulan), mengeluarkan angin (karminatif),

menciutkan selaput lendir atau pori-pori (astrinjen), dan mengatasi lemah syahwat (afrodisiak).

2.1.5. Mekanisme Kerja

Kandungan ekstrak biji pala (*Myristica fragrans* Houtt) memiliki pengaruh pada reseptor GABA_A (gamma-aminobutyric acid subtype A). Biji pala (*Myristica fragrans* Houtt) berpengaruh pada komponen presinaptik dari neuron GABA-ergik yang mempengaruhi pelepasan sinaptomal GABA. Selain itu biji pala (*Myristica fragrans* Houtt) juga menghambat reuptake GABA dan menghambat katabolisme GABA dengan menghambat enzim GABA transaminase.

Efek sedasi biji pala (*Myristica fragrans* Houtt) berhubungan dengan reseptor GABA_A. Reseptor GABA_A merupakan target penting untuk komponen hipnotik-sedatif, anestesi umum, benzodiazepin dan barbiturat. Reseptor GABA_A diekspresikan di regio anatomi yang melibatkan proses tidur.^{2,4,7,9}

2.2. Fisiologi Tidur

Kita semua dapat menyadari berbagai keadaan aktivitas otak, termasuk tidur. Keadaan tersebut adalah akibat dari berbagai daya pengaktivasi atau penghambisi yang biasanya timbul dari dalam otak itu sendiri. Definisi tidur itu sendiri adalah suatu aktifitas keadaan bawah sadar dimana orang tersebut dapat dibangunkan dengan pemberian rangsang, baik itu pemberian rangsang sensorik ataupun rangsang lainnya.

Tidur merupakan proses normal yang bersifat aktif, teratur, berulang, reversibel yang dibutuhkan oleh otak untuk menunjang proses fisiologisnya. Tidur memiliki fungsi restorasi yang penting untuk termoregulasi dan cadangan energi tubuh. Pada saat tidur tenaga yang hilang dipulihkan dan terjadi pelepasan otot. Semua makhluk hidup mempunyai irama kehidupan yang sesuai dengan beredarnya waktu dalam siklus 24 jam. Irama yang seiring dengan rotasi bola dunia disebut sebagai irama sirkadian. Pusat kontrol irama sirkadian terletak pada bagian ventral anterior hypothalamus.^{10,11,12}

Perekaman listrik dari permukaan otak atau dari permukaan luar kepala dapat menunjukkan adanya aktivitas listrik yang terus – menerus timbul dalam otak. Intensitas dan pola aktivitas listrik sangat ditentukan oleh besarnya derajat eksitasi otak sebagai akibat dari keadaan tidur, keadaan siaga, dan penyakit otak serta psikosis. Gelombang yang terekam dalam potensial listrik disebut gelombang otak, dan seluruh perekaman disebut elektroensefalogram (EEG). Fisiologi tidur dapat diterangkan melalui gambaran aktivitas sel-sel otak selama tidur. aktivitas tersebut dapat direkam dalam alat EEG. Untuk merekam tidur, cara yang dipakai adalah dengan EEG *Polygraphy*. Dengan cara ini tidak saja merekam gambaran aktivitas sel otak (EEG), tetapi juga merekam gerak bola mata (EOG) dan tonus otot (EMG). Untuk EEG, elektroda hanya ditempatkan pada dua daerah saja, yakni daerah fronto-sentral dan oksipital.

Klasifikasi jenis gelombang otak, yaitu:

Gelombang Alfa, dengan frekuensi 8 - 13 Hz, dan amplitudo gelombang antara 10 - 15 mV. Gambaran gelombang alfa yang terjelas didapat pada daerah oksipital atau parietal.

Gelombang Beta, dengan frekuensi 14 Hz atau lebih, dan amplitudo gelombang kecil, rata-rata 25 mV. Gelombang ini selalu terekam dari daerah parietal dan daerah frontal kulit kepala selama aktivasi ekstra pada sistem saraf pusat atau selama tegangan. Gambaran gelombang Beta yang terjelas didapat pada daerah frontal.

Gelombang Teta, dengan frekuensi antara 4 - 7 Hz, dengan amplitudo gelombang bervariasi dan lokalisasi juga bervariasi. Gelombang ini terutama timbul di daerah parietal dan temporal anak – anak, namun dapat juga timbul saat stres pada usia dewasa.

Gelombang Delta, meliputi semua gelombang EEG dengan frekuensi di bawah 3,5 Hz, dengan amplitudo serta lokalisasi bervariasi. Gelombang ini jelas timbul pada korteks dan tak bergantung pada aktivitas di regio bawah otak.¹³

Setiap malam, seseorang mengalami dua tipe tidur yang saling bergantian satu sama lain. Tipe pertama dikenal dengan tidur gelombang lambat (*NREM sleep*), sebab pada tipe ini gelombang otaknya sangat lambat. Tipe kedua dikenal dengan tidur dengan gerakan cepat mata (*REM sleep*), sebab pada tipe tidur ini mata bergerak dengan cepat meskipun orang tetap tidur.¹²

Tidur pada fase awal adalah fase NREM, lalu diikuti oleh fase REM. Keadaan tidur normal seperti ini, antara fase NREM dan REM terjadi secara bergantian.¹⁴

Tidur REM ditandai dengan rekaman EEG yang hampir sama dengan tidur stadium 1. Pada stadium ini terdapat letupan periodik gerakan bola mata cepat. Refleksi tendon melemah atau hilang. Tekanan darah dan nafas meningkat. Pada pria terjadi ereksi penis. Pada tidur REM terdapat mimpi-mimpi. Fase ini menggunakan sekitar 20%-

25% waktu tidur. Latensi REM sekitar 70-100 menit pada subyek normal tetapi pada penderita depresi, gangguan makan, skizofrenia, gangguan kepribadian ambang, dan gangguan penggunaan alkohol durasinya lebih pendek. Sebagian tidur delta (NREM) terjadi pada separuh awal malam dan tidur REM pada separuh malam menjelang pagi. Tidur REM dan NREM berbeda dalam hal dimensi psikologik dan fisiologik. Tidur REM dikaitkan dengan mimpi-mimpi sedangkan tidur NREM dengan pikiran abstrak. Fungsi otonom bervariasi pada tidur REM tetapi lambat atau menetap pada tidur NREM.

Tidur NREM dapat dibagi menjadi klasifikasinya yang terdiri atas stadium-stadium, yaitu stadium 0, stadium 1, stadium 2, stadium 3, dan stadium 4. Stadium 0 adalah periode dalam keadaan masih bangun tetapi mata menutup. Fase ini ditandai dengan gelombang alfa voltase rendah, cepat, 8-12 siklus per detik. Tonus otot meningkat. Stadium 1 disebut *onset* tidur. Stadium 1 ini adalah perpindahan dari bangun ke tidur. Ia menduduki sekitar 5% dari total waktu tidur. Aktivitas bola mata melambat, tonus otot menurun, berlangsung sekitar 3-5 menit. Pada stadium ini seseorang mudah dibangunkan dan bila terbangun merasa seperti setengah tidur. Stadium 2 ditandai dengan gelombang EEG spesifik yaitu didominasi oleh aktivitas teta, voltase rendah-sedang, kumparan tidur dan kompleks K. Tonus otot rendah, nadi dan tekanan darah cenderung menurun. Stadium 1 dan 2 menduduki sekitar 50% dari waktu tidur total, dan dikenal sebagai tidur dangkal. Stadium 3 ditandai dengan aktivitas delta, frekuensi 1-2 siklus per detik, amplitudo tinggi, dan disebut juga tidur delta. Tonus otot meningkat tetapi tidak ada gerakan bola mata. Stadium 4 terjadi jika gelombang delta lebih dari 50%. Tidur ini terjadi antara sepertiga awal malam dengan setengah malam.

Penelitian pada manusia dan hewan menunjukkan ada dua proses utama yang mengatur keadaan tidur dan terjaga, homeostatik dan sirkadian. Proses homeostatik mengatur tidur yang dipengaruhi oleh durasi waktu terjaga. Sementara proses sirkadian berperan memicu keadaan terjaga dengan mengirim sinyal stimulus ke pusat penggugah (*arousal state*).

Selama keadaan terjaga, terjadi akumulasi adenosin. Adenosin merupakan neurotransmitter yang bekerja menghambat area penggugah dihipotalamus posterior dan *basal forebrain*. Hipotalamus anterior terdiri dari *ventrolateral preoptik nukleus (VLPO)* yang mengandung GABA dan senyawa peptide galanin. Masing-masing menghambat aktivitas susunan saraf pusat dan menginduksi tidur. Nukleus ini berproyeksi ke nukleus tuberomamillaris dan pusat penggugah untuk menurunkan keadaan siaga.. GABA adalah neurotransmitter utama yang menghambat aktivitas susunan saraf pusat.¹⁶

Nukleus tuberomamillaris pada hipotalamus posterior memegang peranan penting memicu kondisi terjaga. Nukleus tuberomamillaris terdiri dari neuron histamin yang berproyeksi dengan pusat penggugah dibatang otak, seperti lokus coelurus yang menghasilkan norepineprin, nukleus raphe dorsalis yang menghasilkan serotonin, area tegmentum ventralis yang menghasilkan dopamine, dan *basal forebrain* yang menghasilkan asetilkolin. Disamping itu nukleus tuberomamillaris juga menghambat pusat tidur dengan mengirim sinyal secara langsung.

2.3 . Sedatif-Hipnotik

2.3.1. Definisi

Suatu obat sedatif yang efektif dapat mengurangi ansietas dan menimbulkan efek menenangkan dengan sedikit atau tidak ada efek pada fungsi motorik atau mental. Obat hipnotik dapat menimbulkan rasa mengantuk, memperlama, dan mempertahankan keadaan tidur yang sedapat mungkin menyerupai keadaan tidur yang alamiah. Dalam Kamus Kedokteran Dorland, sedatif berarti menghilangkan iritabilitas dan kegaduhan atau obat yang bekerja seperti itu, sedangkan hipnotik berarti menimbulkan tidur, juga agen yang menyebabkan hal itu.¹⁸

Istilah sedatif-hipnotik biasanya digunakan untuk mendeskripsikan efek bersama (*joint effect*) yang ditimbulkan atau medikasi yang menimbulkan efek bersama tersebut.¹⁹

2.3.2. Farmakologi Dasar Sedatif-Hipnotik

Obat sedatif-hipnotik merupakan golongan obat yang menekan susunan saraf pusat. Namun efek hipnotik lebih bersifat depresan terhadap susunan saraf pusat daripada sedatif. Obat sedatif menekan aktivitas mental, menurunkan respon terhadap rangsangan emosi sehingga menenangkan. Obat hipnotik menyebabkan kantuk dan mempermudah tidur serta mempertahankan tidur yang menyerupai tidur fisiologis. Beberapa obat dalam golongan hipnotik dan sedatif, khususnya benzodiazepin

diindikasikan juga sebagai pelemas otot, antiepilepsi, antiansietas (anticemas), dan sebagai penginduksi anestesi.²⁰

Mekanisme kerja obat sedatif-hipnotik pada umumnya dengan meningkatkan aktivitas GABA (*gamma amino butiric acid*), sebuah neurotransmitter dalam otak. Peningkatan aktivitas GABA dalam otak menghasilkan rasa kantuk dan memfasilitasi tidur atau mempertahankannya.²¹

Neurotransmitter adalah sebuah zat kimia yang diproduksi dan dilepas oleh saraf sebagai sarana untuk berkomunikasi dengan saraf yang lain.

2.3.3. Klasifikasi Sedatif Hipnotik

Benzodiazepin

Benzodiazepin merupakan obat sedatif - hipnotik yang paling penting. Benzodiazepin bekerja dengan memacu afinitas reseptor GABA_A. Pengikatan GABA pada reseptornya akan membuka saluran korida. Aliran ion klorida yang masuk menyebabkan meningkatkan potensial elektrik sepanjang membran sel (hiperpolarisasi) dan menyebabkan sel sukar tereksitasi sehingga terjadi penurunan potensi post sinaptik dan meniadakan kerja potensial.¹⁹ Semua struktur yang diperlihatkan adalah 1,4-benzodiazepin dan kebanyakan mengandung gugusan karboksamid dalam struktur cincin heterosiklik beranggota 7. Substituen di dalam posisi 7 seperti gugusan halogen atau nitro diperlukan untuk aktivitas sedatif – hipnotik. Benzodiazepin relatif lebih aman dibandingkan barbiturat.

Barbiturat

Barbiturat selama beberapa saat telah digunakan secara ekstensif sebagai hipnotik dan sedatif. Namun sekarang kecuali untuk beberapa penggunaan yang spesifik, barbiturat telah banyak digantikan oleh benzodiazepin yang lebih aman. Seperti benzodiazepin, barbiturat bekerja pada reseptor GABA. Akan tetapi ada perbedaan signifikan yang terkait dengan dosis. Pada dosis rendah barbiturat meningkatkan aktifitas GABA pada reseptornya. Akan tetapi pada dosis yang lebih tinggi barbiturat dapat menjadi agonis GABA. Akibatnya terjadi depresi susunan saraf pusat yang lebih dalam bahkan koma.²¹

Sedatif Hipnotik Lainnya.

Ada beberapa sedatif hipnotik baru yang yang tidak dimasukkan ke dalam golongan benzodiazepin ataupun barbiturat. Preparat ini contohnya adalah kloralhidrat, etklorvinol, glutetimid, meprobramat, paraldehid, etinamat, zaleplon, zolpidem, zopiclone, busipron, ramelteon, dan lain-lain. Semua obat ini bekerja meningkatkan aktifitas GABA pada reseptornya.²¹

2.3.4. Penggunaan Klinik Sedatif-Hipnotik

Penggunaan klinik sedatif-hipnotik adalah untuk menghilangkan ansietas, untuk sedasi dan amnesia sebelum tindakan medis dan bedah, untuk pengobatan epilepsi dan keadaan bangkitan kejang, untuk hipnosis, untuk balans anestesi pada pemberian intravena, untuk mengontrol keadaan putus obat etanol atau putus obat sedatif-

hipnotik lainnya, untuk relaksasi otot pada kelainan neuromuskuler spesifik, dan sebagai bantuan diagnostik dan terapi pada pasien psikiatri.^{22,23}

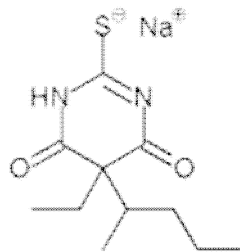
2.4. Thiopental

Thiopental mempunyai nama kimia *sodium 5-ethyl-5-(1-methylbutyl)-2-thiobarbiturate*. Berwarna kuning, berupa serbuk, larut pada air dan alkohol.²⁴

Thiopental termasuk obat sedatif-hipnotik golongan barbiturat. Asam barbiturat sendiri tidak menyebabkan depresi SSP, efek sedatif-hipnotik dan efek lainnya ditimbulkan bila tidak dilengkapi gugusan alkil atau aril.²²

Cara pemberian thiopental adalah intra vena dan sering digunakan sebagai terapi insomnia, sedasi preoperatif, dan status epileptikus.

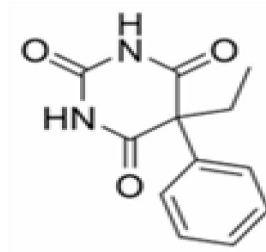
Thiopental merupakan barbiturat dengan onset kerja sangat cepat (*ultra short acting*) yang tersedia dalam bentuk asam bebas dan garam natrium.²⁵



Gambar 1. Struktur Kimia Thiopental

2.5. Fenobarbital

Fenobarbital memiliki rumus kimia 5,5-fenil-etil asam barbiturat dan merupakan senyawa organik pertama yang digunakan dalam pengobatan antikonvulsi. Fenobarbital termasuk obat sedatif-hipnotik golongan barbiturat. Memiliki kerja membatasi penjarangan aktivitas, bangkitan, dan menaikkan ambang rangsang.²⁵

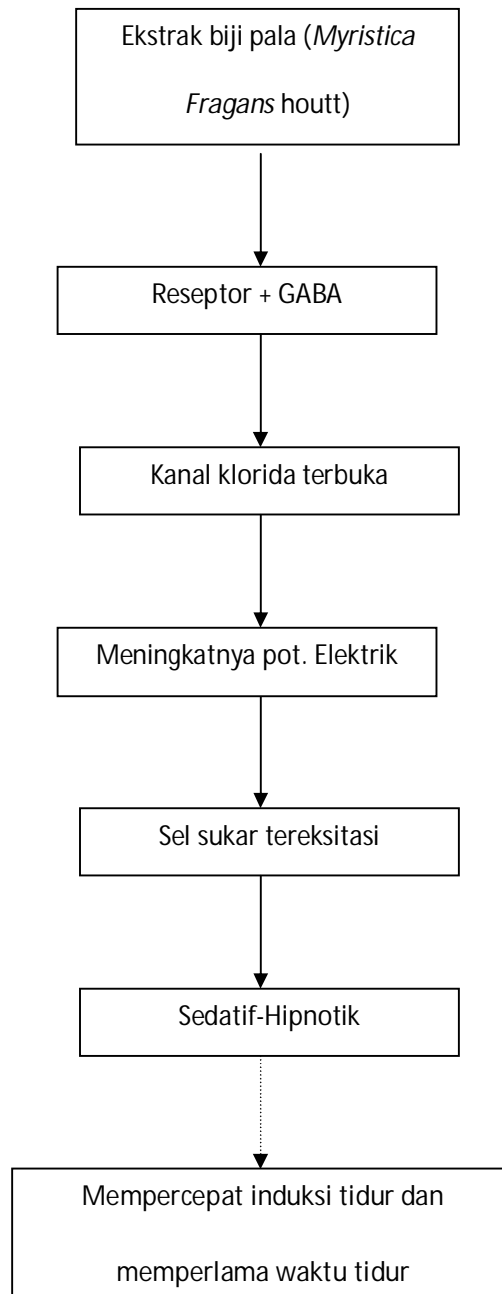


Gambar 2. Struktur Kimia Fenobarbital

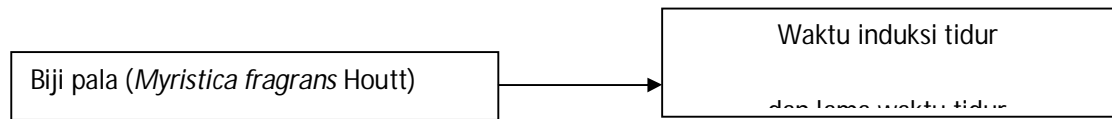
Bioavailibilitas fenobarbital adalah sekitar 90 %. Kadar tunaknya dalam plasma tercapai dalam 8 - 12 jam per oral. Fenobarbital berikatan lemah dengan protein tubuh (20 - 45%). Fenobarbital dimetabolisme oleh hepar melalui hidroksilasi, glukoronidasi dan menginduksi isozim - isozim dari sitokrom P450 sistem. Ekskresi utama fenobarbital adalah melalui ginjal.

Fenobarbital merupakan salah satu golongan barbiturat yang memiliki efek lama (*long acting barbiturate*) karena berada dalam darah antara 2 – 7 hari.²⁵

2.6. Kerangka Teori



2.7. Kerangka Konsep



2.8. Hipotesis

1. Ekstrak Biji Pala (*Myristica fragrans* Houtt) dapat memperpendek waktu induksi tidur mencit *balb/c* yang telah diinduksi Thiopental.
2. Ekstrak Biji Pala (*Myristica fragrans* Houtt) dapat memperpanjang lama waktu tidur mencit *balb/c* yang telah diinduksi Thiopental.