



**PENENTUAN TPE (*TIME PEAK EFFECT*) VALERIAN BERDASARKAN
WAKTU TIDUR MENCIT BALB/C YANG DIBERI BARBITURAT**

LAPORAN AKHIR PENELITIAN KARYA TULIS ILMIAH

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

Disusun oleh :

INDAH BUDIARTI
NIM : G2A 005 093

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS DIPONEGORO
SEMARANG
2009**

HALAMAN PENGESAHAN

Laporan Akhir Penelitian Karya Tulis Ilmiah

PENENTUAN *TPE (TIME PEAK EFFECT)* VALERIAN BERDASARKAN WAKTU TIDUR MENCIT BALB/C YANG DIBERI BARBITURAT

yang disusun oleh:

Indah Budiarti

G2A 005 093

telah dipertahankan dihadapan Tim Penguji Laporan Akhir Penelitian Karya Tulis Ilmiah Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro pada tanggal 15 Agustus 2009 dan telah diperbaiki sesuai dengan saran-saran yang diberikan.

TIM PENGUJI LAPORAN AKHIR PENELITIAN KARYA TULIS ILMIAH

Penguji,

Pembimbing,

dr. Awal Prasetyo, M. Kes, Sp. THT-KL dr.Tri Laksana Nugroho, M. Kes, Sp. M

NIP. 132 163 893

NIP. 132 233 165

Ketua Penguji,

dr. Ika Pawitra Miranti, M. Kes, Sp. M

NIP. 131 875 465

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PENGESAHAN	ii
DAFTAR ISI	iii
ABSTRAK	iv
BAB 1 PENDAHULUAN.....	1
1.1. Latar Belakang	1
1.2. Perumusan Masalah.....	4
1.3. Tujuan Penelitian.....	4
1.3.1. Tujuan Umum.....	4
1.3.2 Tujuan Khusus.....	4
1.4. Manfaat Penelitian.....	5
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA.....	6
2.1. Valerian.....	6
2.1.1. Klasifikasi.....	7
2.1.2. Morfologi.....	7
2.1.3. Kandungan Kimia	8
2.1.4. Khasiat.....	8
2.1.5. Efek Biologi dan Farmakologi.....	9
2.2. Fisiologi Tidur.....	10
2.3. Insomnia.....	12
2.4. Barbiturat	13

2.4.1. Farmakodinamik Barbiturat.....	13
2.4.2. Farmakokinetik Barbiturat.....	14
2.4.3. Efek-efek Barbiturat Tingkat Organ	15
2.4.4. Thiopental	16
2.5. Kerangka Teori.....	17
2.6. Kerangka Konsep	18
2.7. Hipotesis.....	18
BAB 3 METODOLOGI PENELITIAN.....	19
3.1. Rancangan Penelitian.....	19
3.2. Populasi dan Sampel.....	20
3.4.1. Populasi	20
3.4.2. Sampel	20
3.3. Variabel Penelitian.....	21
3.4. Alat dan Bahan	21
III.6.1 Alat	21
III.6.2 Bahan.....	21
3.5. Cara Pengumpulan Data	22
3.6. Alur Penelitian.....	23
3.7 Analisis Data	24
BAB 4 HASIL PENELITIAN	25
BAB 5 PEMBAHASAN	28
BAB 6 KESIMPULAN DAN SARAN	31
DAFTAR PUSTAKA	32

LAMPIRAN 35

PENENTUAN *TPE (TIME PEAK EFFECT)* VALERIAN BERDASARKAN WAKTU TIDUR MENCIT BALB/C YANG DIBERI BARBITURAT

Indah Budiarti ^{a)} Tri Laksana Nugraha ^{b)}

ABSTRAK

Latar belakang: Valerian (*Valeriana officinalis L*) adalah obat herbal tradisional yang digunakan sebagai terapi insomnia karena dipercaya memiliki efek sedatif dan hipnotik. Barbiturat adalah obat sedatif-hipnotik yang mempunyai onset kerja yang cepat sehingga dapat digunakan sebagai penginduksi tidur. Tujuan penelitian ini adalah menentukan waktu aktivitas maksimum (*time peak effect*) Valerian berdasarkan waktu tidur mencit yang diberi barbiturat dan menganalisis perbedaan waktu tidur barbiturat antara tiap kelompok.

Metoda. Penelitian eksperimental *Post Test Only Design*. Sampel terdiri dari 25 mencit Balb/C berumur 12 minggu dibagi dalam lima kelompok yang masing-masing kelompok diberi Valerian dengan dosis 91 mg/kgBB. Masing-masing kelompok diinduksi tidur dengan Barbiturat setelah menit ke-30 (P1), setelah menit ke-45 (P2), setelah menit ke-60 (P3), setelah menit ke-90 (P4), setelah menit ke-120 (P5). Pengamatan dimulai waktu mencit tidur (*righting reflex negative*) sampai mencit bangun (*righting reflex positive*). Waktu tidur barbiturat yang paling panjang menentukan *Time Peak Effect* (TPE) ekstrak Valerian.

Hasil: Waktu tidur barbiturat kelompok P5 (101 menit) lebih panjang dibanding P1 (4 menit), P2 (10 menit), P3 (30 menit), dan P4 (69 menit). Uji Mann Whitney antara P5 dan kelompok lainnya didapatkan adanya perbedaan yang bermakna ($p=0,021$, $p<0,05$)

Kesimpulan: *Time peak effect (TPE)* Valerian tercapai pada menit ke-120. Terdapat perbedaan bermakna perpanjangan waktu tidur barbiturat antara kelompok yang diinduksi barbiturat lebih awal dan kelompok yang diinduksi pada waktu yang lebih lambat.

Kata kunci: *Valeriana officinalis L*, Time Peak Effect, righting reflex, waktu tidur barbiturat

a) Mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang

b) Dosen Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang

THE TIME PEAK EFFECT (TPE) OF VALERIAN BASED ON BARBITURATE SLEEP TIME IN BALB/C MICE

Indah Budiarti ^{a)} Tri Laksana Nugraha ^{b)}

ABSTRACT

Background: Valerian (*Valeriana officinalis L*) is a traditional herbal which used in patients with insomnia for its sedative and hipnotic properties. Barbiturate is a sedative-hipnotic drug which has quick onset to induce sleep. The objective of this study is to determine time peak effect (TPE) of Valerian based on barbiturate sleep time in balb/c mice and analyse barbiturat sleep time of threatened groups.

Methods: This study was experimental study with post test only design. The samples were 25 males 12 weeks balb/c mice, that randomly allocated in 5 groups. Each group was given Valerian 91 mg/kg of weight. It was given intra peritoneal barbiturate injection after 30 minutes (called P1), after 45 minutes (P2), after 60 minutes (P3), after 90 minutes (P4), and after 120 minutes (P5). Barbiturate sleep time was recorded from disappearance of righting reflex until its recovery. The longest barbiturate sleep time determine time peak effect (TPE) of Valerian.

Result: Barbiturate sleep time of P5 is 101 minutes which longer than P1 (4 minutes), P2 (30 minutes), P3 (10 minutes), P4 (69 minutes). Mann Whitney test between P5 and other group were significantly different ($p=0,021$, $p<0,05$)

Conclusion: Time peak effect of Valerian reach in 120 minutes. Prolonged barbiturate sleep time was significantly different between group which given barbiturate sleep-induced in different time.

Keyword: *Valeriana officinalis L*, Time Peak Effect, righting reflex, barbiturate sleep time.

a) Student of Medical Faculty Diponegoro University, Semarang

b) Lecturer Pharmacology Department of Medical Faculty Diponegoro University, Semarang

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Indonesia sebagai negara tropis memiliki kekayaan tanaman berkhasiat obat (terdapat 940 spesies), sayangnya kebijakan mengenai pengembangan dan pemanfaatan obat herbal dinilai belum kondusif dibanding negara Korea Selatan dan China. Hal ini dapat terlihat baru 180 spesies yang digunakan industri jamu tradisional di Indonesia.¹

Fenomena penggunaan obat herbal di pelayanan kesehatan formal cenderung semakin meningkat. Jumlah rumah sakit maupun poliklinik yang menggunakan obat herbal semakin banyak, diantaranya International Holistic Medical Centre di Purwakarta, Poliklinik herbal di RS dr Soetomo, maupun menjamurnya poliklinik herbal lainnya.^{2,3} Data WHO sendiri menyatakan hampir 80% dari populasi di beberapa negara Asia dan Afrika masih bergantung pada pengobatan tradisional sebagai terapi primer.

Saat ini pengembangan obat herbal banyak difokuskan untuk terapi penyakit kronik dan kanker. WHO merekomendasi penggunaan obat tradisional termasuk herbal dalam pemeliharaan kesehatan masyarakat, pencegahan dan pengobatan penyakit, terutama untuk penyakit kronis, penyakit degeneratif dan kanker. Hal ini menunjukkan dukungan WHO untuk *back to nature* yang dalam hal tertentu dinilai lebih menguntungkan. Agar penggunaan obat herbal dalam

terapi medis lebih efektif dan aman diperlukan pengujian ilmiah tentang khasiat, keamanan, dan standar kualitasnya. Diperlukan juga peran pemerintah dalam peraturan regulasinya.^{4,5}

Depkes mempunyai kriteria sendiri bagi obat tradisional untuk dapat digunakan dalam fasilitas pelayanan kesehatan formal (rumah sakit, puskesmas, praktek dokter). Obat yang digunakan pada fasilitas pelayanan kesehatan harus memenuhi persyaratan aman, bermanfaat dan sudah terstandarisasi. Obat tradisional itu harus telah melewati uji klinik maupun uji praklinik. Uji praklinik dilakukan untuk menentukan keamanan melalui uji toksisitas dan menentukan khasiat melalui uji farmakodinamik. Untuk uji farmakodinamik, jenis eksperimennya dipilih mengacu pada efek yang diharapkan.⁶

Salah satu obat tradisional yang sekarang sering digunakan adalah *Valerian*. *Valerian* dipercaya memiliki berbagai khasiat diantaranya tonik pada jantung, penenang (sedatif), obat tidur (hipnotik), pereda kejang (spasmolitik), peluruh kentut (karminatif), peluruh kencing (diuretik), peluruh dahak (*expectorant*), dan penurun tekanan darah (hipotensif).⁷ Adapun spesies *Valerian* yang sering digunakan dan banyak diteliti adalah spesies *Valeriana officinalis L.*⁸

Pada penelitian-penelitian *Valerian* sebelumnya, banyak difokuskan pada evaluasi subyektif dari pola tidur, terutama waktu laten tidur, dimana populasinya adalah penderita insomnia.^{9,15} Beberapa penelitian membuktikan *Valerian* meningkatkan kualitas tidur dan mengurangi waktu untuk jatuh tertidur (waktu laten tidur).⁹ Beberapa penelitian menyebutkan *Valerian* memperpanjang waktu tidur barbiturat pada hewan coba secara signifikan. Waktu tidur barbiturat adalah

lamanya waktu mulai saat pemberian barbiturat intra peritoneal pada hewan coba hingga hewan coba dapat bangun spontan (*righting reflex* positif).²³

Barbiturat telah lama digunakan sebagai hipnotik dan sedatif, namun belakangan ini penggunaan telah digantikan oleh benzodiazepin yang lebih aman, namun pada percobaan uji preklinik obat hipnotik – sedatif, barbiturat masih digunakan sebagai standar baku.²² Dalam penelitian ini efek barbiturat yang digunakan adalah efek yang dapat mengurangi masa/waktu laten tidur sehingga menginduksi jatuh tertidur lebih cepat.

Beberapa penelitian telah dilakukan untuk mengkaji efek hipnotik Valerian, dan pada kesempatan kali ini peneliti akan melakukan salah satu uji farmakodinamik Valerian yang berkenaan dengan mekanisme efek hipnotik khususnya penentuan TPE (*Time Peak Effect*) untuk mengetahui waktu maksimum dari aktivitas ekstrak Valerian.

Penentuan TPE ini dimaksudkan sebagai rujukan perkiraan waktu minum obat untuk mendapatkan efek yang maksimal. Jadi penggunaan Valerian pun dapat lebih optimal dan rasional.

1.2. Perumusan Masalah

Berapakah TPE (*Time Peak Effect*) ekstrak valerian berdasarkan waktu tidur Mencit Balb/c yang diberi Barbiturat?

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Menentukan TPE (*Time Peak Effect*) ekstrak Valerian berdasarkan waktu tidur Mencit Balb/c yang diberi Barbiturat.

1.3.2. Tujuan Khusus

1. Mengamati waktu tidur mencit, dimulai waktu mencit tidur (*righting reflex negatif*) sampai mencit bangun (*righting reflex positif*).
2. Mengetahui waktu maksimum dari aktivitas ekstrak valerian pada mencit yang diberi ekstrak Valerian
3. Menganalisis perbedaan waktu tidur barbiturat antara tiap kelompok.

1.4. Manfaat Penelitian

Hasil penelitian diharapkan dapat bermanfaat untuk

1. Memberi informasi *Time Peak Effect (TPE)* ekstrak Valerian.
2. Bahan informasi bagi penelitian lebih lanjut tentang pemanfaatan valerian sebagai terapi insomnia.

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Valerian



Gbr. *Valeriana officinalis L*

Valerian (*Valeriana officinalis L*) merupakan salah satu tanaman obat yang dipercaya memiliki efek sedatif dan hipnotik sehingga banyak digunakan sebagai obat alternatif untuk insomnia dan sebagai anti-ansietas^{8,9,10,11} Spesies *Valeriana officinalis L* adalah yang paling sering digunakan dan diteliti.⁸ Tanaman ini tumbuh hampir merata di benua Eropa, Asia, dan Amerika Selatan.^{8,9,11} Tumbuhan semak ini bisa didapatkan di tanah yang kering pada dataran tinggi, tapi lebih sering tumbuh pada tanah basah seperti tepi sungai, danau, bahkan dapat di temukan di selokan.¹² Nama lain Valerian yang dikenal yaitu; *garden heliotrope, vandal root, capon's tail, amantilla, setwall, All-heal, balderbrackenwurz, baldrian, baldrianwurz, baldrion, Belgian valerian, blessed herb, dan Xie Cao.*^{8,9,10,13}

2.1.1. Klasifikasi:

Divisi	: Spermatophyta
Sub divisi	: Angiospermae
Kelas	: Dicotyledoneae
Bangsa	: Rubiales
Suku	: Valerianaceae
Marga	: Valeriana
Jenis	: <i>Valeriana officinalis</i> L ¹⁴

2.1.2. Morfologi

Valerian merupakan tumbuhan semak dengan tera tahunan, kisaran tinggi 60 hingga 120 cm. Akar tunggang dalam tanah tidak panjang, bentuk conus(kerucut) dengan rhizoma yang tegak.¹² Batang tegak, lunak, licin, kadang berambut, berwarna hijau pucat.^{7,12} Daun majemuk, helaian daun berbentuk lonjong dengan ujung runcing, tepi bercangap, permukaan berlekuk, berwarna hijau tua. Bunga majemuk keluar dari ujung batang, bentuk tandan, tangkai bulat, panjang 5-10 cm, hijau, kelopak hijau muda, mahkota halus, putih ataupun merah muda, benang sari bertangkai silindris, panjang 0,2-0,4 cm, putih, kepala sari pipih, abu-abu, putik bertangkai, putih, panjang 0,3-0,4 cm. Buah buni, bentuk lonjong, berwarna coklat. Biji bulat kehitaman.^{7,12,14}

2.1.3. Kandungan Kimia

Akar Valerian mengandung beberapa bahan kimia aktif yang diduga bekerja secara sinergetis.^{8,15} Adapun bahan kimia tersebut, yaitu asam valerenat, *volatile oil* (sesquiterpene dan monoterpene), valepotriat, alkaloid (aktinidin, katinin, chatarine dan valerianine), lignan (furanofuran), flavanon (hesperidin, 6-methylapigenin, dan linarin), serta beberapa asam amino bebas seperti asam g-aminobutirat (GABA), tirosin, arginin, dan glutamin.^{8,9,15,16}

2.1.4. Khasiat

Khasiat Vaerian terutama ada pada akarnya. Berdasarkan beberapa uji preklinik diketahui bahwa akar Valerian memiliki khasiat hipnotik, sedatif, dan anti-ansietas, dengan potensi efek yang berbeda-beda. Efek hipnotik dari Valerian adalah yang paling menonjol. Beberapa uji klinis menunjukkan Valerian efektif dalam terapi insomnia.^{9,15} Adapun efek lain dari Valerian yang perlu pembuktian lebih lanjut diantaranya tonik pada jantung, pereda kejang (sposmolitik), peluruh kentut (karminatif), peluruh kencing (diuretik), peluruh dahak (*expectorant*), penurun tekanan darah (hipotensif), obat migrain, dan asma akibat cemas (nervous asthma).^{7-10,12,14-16}

2.1.5. Efek Biologi dan Farmakologi

Mekanisme kerja dari efek-efek Valerian yang dipublikasikan belum dapat dijelaskan secara konsisten. Meski banyak bahan aktif Valerian yang sudah teridentifikasi, masih belum diketahui bahan aktif mana yang bertanggung jawab atas efek hipnotik Valerian. Menurut beberapa penelitian, aksi dari beberapa

bahan aktif Valerian bekerja lebih aktif bila bercampur satu sama lain daripada aksi yang sendiri-sendiri. Dengan kata lain bahan-bahan aktif yang dikandung Valerian bekerja secara sinergis untuk menimbulkan efek hipnotik.^{8,13} Penelitian pada hewan percobaan, Sesquiterpene dapat memperpanjang waktu tidur Barbiturat pada hewan coba.⁸ Berdasarkan penelitian di Amerika Serikat tahun 2003, Valerian menunjukkan aktivitas maksimum (*peak effect*) 1-2 jam setelah pemberian oral.⁸

Efek biologi dari asam valerenat, menghambat enzim yang bertanggung jawab dalam katabolisme salah satu neurotransmitter susunan sistem saraf pusat (SSP) yakni GABA. Karena adanya hambatan katabolisme, menyebabkan konsentrasi GABA meningkat, mengakibatkan aktivitas susunan saraf pusat menurun. Mekanisme inilah yang mungkin bertanggung jawab dalam efek sedatif dari Valerian.^{8,10}

Asam amino seperti GABA yang terkandung dalam Valerian bioavailabilitasnya masih dipertanyakan.⁸ Glutamin yang terkandung dalam Valerian dapat menembus sawar darah yang kemudian diubah menjadi GABA. Valerian juga berpengaruh pada presinaps neuron GABA-ergik meskipun mekanisme aksinya belum jelas, berpengaruh dalam pelepasan GABA sinaptosomal, menghambat reuptake GABA, dan menghambat katabolisme GABA. Hal-hal tersebut diatas kemungkinan memperkuat efek sedasi Valerian.

Valepotriat menunjukkan mempunyai kemampuan berikatan dengan reseptor dopamin, akan tetapi ikatan ini sangat tidak stabil dan secara cepat

terlepas dalam keadaan asam atau basa pada temperatur tinggi. Valepotriat secara cepat tergradasi menjadi metabolit dengan toksisitas rendah.¹⁰

2.2. Fisiologi Tidur

Tidur didefinisikan sebagai suatu keadaan bawah sadar dimana orang yang mengalami tidur dapat dibangunkan dengan pemberian rangsang sensorik atau dengan rangsang lainnya. Berbeda dengan koma yang tidak bisa dibangunkan dengan pemberian rangsang.¹⁷ Tidur merupakan proses normal yang bersifat aktif, teratur, berulang, reversibel yang dibutuhkan oleh otak untuk menunjang proses fisiologinya.^{18,19} Tidur adalah suatu fenomena kehidupan yang berlangsung dalam suatu siklus tidur-bangun berupa siklus sirkadian yang diatur secara langsung oleh pusat sirkadian di nukleus suprakiasmatikus hipotalamus regio anteroventral, yang mempengaruhi siklus endokrin dan pola sikap secara langsung maupun tidak langsung.^{17,19}

Aktivitas fisiologi tidur dapat direkam melalui gelombang otak pada elektroensefalogram (EEG), gerakan mata pada elektrookulogram (EOG), dan tonus otot pada elektromiogram (EMG). Pencatatan variabel tersebut dikenal sebagai polisomnografi.¹⁷⁻¹⁹

Temuan pada polisomnografi, saat orang terjatuh tidur terjadi dua tipe tidur yang fisiologis yaitu tidur dengan gerakan mata tidak cepat (*Non-rapid Eye Movement/ NREM*) dan tidur dengan gerakan mata cepat (*Rapid Eye Movement/ REM*). NREM terdiri dari 4 stadium, dan merupakan bagian terbesar dari tidur normal (75%). Pada fase ini terjadi keadaan tenang relatif terhadap terjaga.

Terjadi penurunan tekanan darah, frekuensi denyut jantung dan respirasi, metabolisme basal menurun 10-30%.^{17,19} Gerakan tubuh periodik dan involunter ditemukan pada NREM.¹⁹

Tidur REM berlangsung selama 5-10 menit dan terjadi setiap 90-100 menit.¹⁷⁻¹⁹ Tidur REM biasanya berhubungan dengan mimpi yang aktif, biasanya menjadi sulit dibangunkan, tonus otot di seluruh tubuh sangat berkurang, frekuensi denyut jantung dan pernafasan menjadi iregular, otak menjadi sangat aktif dan metabolisme otak meningkat 20%. Pada EEG terlihat pola gelombang otak mirip keadaan siaga. Tidur tipe ini disebut juga tidur paradoks karena hal ini bersifat paradoks, yaitu seseorang dapat tetap tertidur meski aktivitas otaknya nyata.¹⁷

Peran neurotransmitter dalam regulasi otak belum jelas. Diduga siklus tidur-bangun merupakan hasil interaksi nukleus – nukleus batang otak, formasio retikularis dan koerteks serebri. Sistem ini disebut ARAS yang bertanggung jawab dalam menjaga kesadaran.²⁴ Sistem ARAS diatur oleh neurotransmitter yang dihasilkan nukleus raphe dan locus coeruleus di batang otak. Nukleus raphe menghasilkan serotonin sedangkan locus coeruleus menghasilkan norepinefrin. Pada keadaan tidur konsentrasi serotonin dalam darah lebih rendah daripada waktu keadaan siaga.^{17,18}

Tidur NREM dimulai oleh sinyal yang berasal dari Ventro Lateral Preoptic Area (VLPO). Sel-sel VLPO memproduksi GABA yang akan menghambat nucleus penghasil serotonergik, noradrenergik, dan kolinergik di formasio retikularis batang otak serta nukleus penghasil histamin di hipotalamus posterior.

Aktivitas neuron di VLPO menginhibisi aktivitas sel neuron di ARAS. Inhibisi pada ARAS akan menyebabkan penurunan kesadaran dan menyebabkan tidur.²⁴

Sistem limbik sebagai pusat emosi juga berhubungan dengan keadaan terjaga/bangun, mungkin berhubungan dengan ansietas dan depresi yang dapat mengganggu tidur. Sistem dopaminergik dan asetilkolin diduga juga berperan dalam mekanisme tidur.¹⁸

2.3. Insomnia

Insomnia didefinisikan sebagai ketidakmampuan memulai tidur atau mempertahankan keadaan tidur.^{18,19} Dapat pula dikatakan sebagai kualitas tidur yang buruk, yang ditandai dengan kesulitan untuk jatuh tertidur, sering terbangun pada malam hari dengan kesulitan untuk kembali tidur, bangun tidur yang terlalu pagi, dan tidur yang tidak menghilangkan rasa letih.²⁰

Insomnia dapat terjadi sementara (transien) ataupun kronik (persisten). Pada insomnia transien sering berhubungan dengan kecemasan, duka cita, kehilangan, dsb. Kondisi ini kemungkinan tidak serius, walaupun suatu episode psikotik atau depresi berat seringkali dimulai dengan insomnia akut. Terapi hipnotik untuk jangka waktu singkat dapat diberikan.

Insomnia persisten adalah jenis yang cukup sering. Masalah pada insomnia jenis ini adalah kesulitan untuk jatuh tertidur. Biasanya disebabkan oleh ansietas yang disomatisasi atau suatu respon asosiatif yang terbiasakan.¹⁹ Seringkali pasien mengeluhkan kecemasan yang terus-menerus yang membuat mereka sulit jatuh

tertudur. Terapi medikamentosa yang dapat diberikan adalah obat yang bersifat sedatif-hipnotik, trankuilaizer, bahkan analgesik, tergantung kondisi pasien.^{18,19}

2.4. Barbiturat

Barbiturat telah lama digunakan sebagai hipnotik dan sedatif, namun belakangan ini penggunaan telah digantikan oleh benzodiazepin yang lebih aman. Namun begitu pada percobaan uji preklinik obat hipnotik – sedatif, barbiturat masih digunakan sebagai standar baku.²² Barbiturat merupakan derivat asam barbiturat (2,4,6-trioksheksa-hidropirimidin).

2.4.1. Farmakodinamik Barbiturat

Barbiturat bekerja pada seluruh Susunan Saraf Pusat (SSP), tapi hanya berikatan dengan komponen – komponen molekuler reseptor GABAA. Efek utama dari barbiturat adalah depresi SSP. Barbiturat tidak bisa menghilangkan nyeri tanpa disertai hilangnya kesadaran. Barbiturat berefek juga pada tingkatan tidur yang tergantung pada dosis dan meningkatkan total lama tidur (efek hipnotik). Barbiturat mengurangi masa laten tidur, jumlah terbangun, dan lama tidur REM serta tidur gelombang pendek.

Barbiturat menyebabkan depresi nafas kecuali pada pemberian dosis sedatif yang hampir tidak berpengaruh pada pernafasan. Efek barbiturat di hepar terutama pada sistem metabolisme obat di mikrosom. Barbiturat menginduksi enzim glukoronil transferase dan enzim oksidase sitokrom. Induksi enzim tersebut

menaikkan kecepatan metabolisme berbagai obat dan senyawa endogen termasuk hormon steroid, kolesterol, garam empedu, vitamin K dan D.^{21,22}

2.4.2. Farmakokinetik Barbiturat

Hipnotik-sedatif barbiturat yang biasanya diberikan oral diabsorpsi cepat dan sempurna. Mula kerja bervariasi antar 10-60 menit, tergantung kepada zat dan bentuk formulasinya, dan dihambat oleh adanya makanan di lambung. Barbiturat didistribusi secara luas dan dapat melewati plasenta. Ekskresi barbiturat hampir seluruhnya melalui ginjal setelah dimetabolisme dan/atau dikonjugasi di hepar adapun metabolit yang diekskresikan melalui urin yaitu alkohol, keton, fenol, atau asam kaboksilat, didapatkan dalam bentuk bebas atau konjugatnya dengan glukoronat. Namun begitu ada pula yang diekskresikan dalam bentuk utuh melalui urin seperti fenobarbital (25% diekskresikan dalam bentuk utuh).

Eliminasi barbiturat lebih cepat berlangsung pada yang berusia dewasa muda daripada usia tua dan anak-anak. Waktu paruh meningkat selama kehamilan dan penyakit hati kronik, terutama sirosis.^{21,22}

2.4.3. Efek – efek Barbiturat Tingkat Organ²¹

1. Sedasi

Sedasi dapat didefinisikan sebagai suatu penekanan supresi dari kesiapsiagaan terhadap suatu stimulus tetap, dengan penurunan aktivitas spontan dan penurunan terjadinya ide-ide. Terjadi pada dosis efektif yang terendah.

2. Hipnotik

Barbiturat dapat menyebabkan tidur jika diberikan pada dosis yang cukup tinggi. Efek ini tergantung dari beberapa faktor, termasuk obat tertentu, dosis dan frekuensi pemakaian. Pengaruh barbiturat terhadap pola tidur normal adalah mengurangi masa laten tidur, lamanya tidur NREM tahap 2, dan lama tidur REM serta tidur gelombang pendek/lambat.

3. Anestesi

Barbiturat yang diberikan pada dosis tinggi akan mendepresi SSP hingga tingkat tertentu yang disebut tahap III pada anestesi umum. Efek ini sangat bergantung dari sifat fisikokimia obat yang menentukan mula kerja dan lama kerja obat.

4. Antikonvulsan

Barbiturat efektif dalam pengobatan *seizure* tonik-klonik umum.

5. Relaksasi otot

Sangat berguna untuk melemaskan otot pada penyakit persendian atau spasme otot.

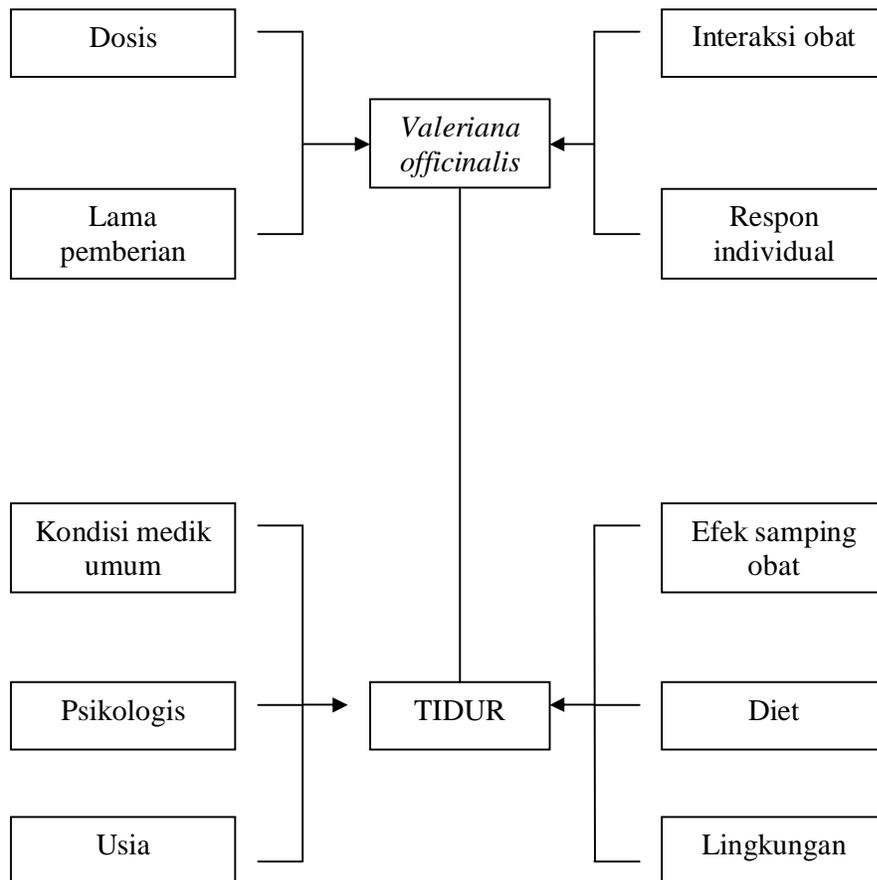
2.4.4. Thiopental

Thiopental merupakan salah satu dari golongan Barbiturat yang digunakan sebagai anestesia. Sifatnya yang sangat larut lemak sangat berguna bila digunakan sebagai induksi anestesi. Thiopental diberikan secara bolus intravena atau secara infus. Setelah pemberian secara intravena dosis anestesi, thiopental akan ditimbu

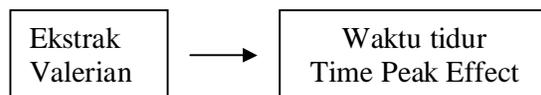
di jaringan lemak dan otot. Hal ini menyebabkan kadar obat dalam plasma dan otak menjadi cepat turun ($T^{1/2}$: 8-10 jam) berakibat pasien sadar dalam waktu 5-15 menit. Akan tetapi bila jaringan lemak sudah jenuh, terjadi redistribusi aliran sistemik, akibatnya pemulihan thiopental menjadi lambat. Agar pemulihan tidak terlalu lama, dosis jangan sampai lebih dari 1 gram.

Ekstravasasi larutan thiopental yang lebih dari 2,5% menyebabkan nekrosis jaringan dan gangren. Pasien pasca bedah dapat menggigil karena pemulihan suhu. Dapat pula terjadi hipotensi postural.^{21,22}

2.5. Kerangka Teori



2.6. Kerangka Konsep



2.7. Hipotesis

Time peak effect Valerian tercapai antara menit ke 60 sampai 120.

