



**LAPORAN AKHIR PENELITIAN KARYA TULIS  
ILMIAH**

**PENGARUH EKSTRAK VALERIAN TERHADAP WAKTU TIDUR  
MENCIT BALB/C**

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

Disusun Oleh :

**YORI PRIMANDA**

**G2A 005 196**

**BAGIAN FARMAKOLOGI  
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS DIPONEGORO  
SEMARANG**

**2009**

## Daftar Isi

Daftar Isi.....	ii
-----------------	----

## DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1 .....	Hasil Penghitungan Waktu Tidur Mencit Balb/c
Lampiran 2 .....	Hasil Uji Statistik

## **DAFTAR GAMBAR**

- Gambar 1 Stadium tidur normal
- Gambar 2 Hubungan antara VLPO dan ARAS
- Gambar 3 Median waktu tidur mencit Balb/c (dalam menit)

## DAFTAR TABEL

Tabel 1	Hasil waktu tidur mencit Balb/c (dalam menit)
Tabel 2	Hasil uji <i>Mann-Whitney</i> waktu tidur mencit Balb/c

**THE EFFECT OF VALERIAN EXTRACT ON BALB/C MICE'S SLEEP  
TIME WHICH ARE GIVEN BY BARBITURAT**

Yori Primanda<sup>1</sup>, Noor Wijayahadi<sup>2</sup>

**ABSTRACT**

**Background :** Root valerian extract was known as sedation and hypnotic agent by affected to GABA. Pre clinical study before exhibited that sedation and hypnotic valerian's effect was increasing by dose addition. Barbiturate was an anesthetic agent that also affect GABA.

**Objective :** To proof that valerian extract can prolonged Balb/c mice's sleep time which are given by Barbiturate.

**Methods :** This study was true experimental research using Post Test-Only Controlled Group Design. Total sample used were 25 female Balb/c mice, divided into 5 groups using simple random sampling method, and named KN (was given by aquadest), P1 (was given valerian 28,8 mg/kgBW), P2 (was given by valerian 91 mg/kgBW), P3 (was given by valerian 288 mg/kgBW), KP (was given by Fenobarbital 5 mg/kgBW). One hour later, all of the group were injected by Thiopental 60 mg/kgBW i.p. Then, mice's sleep time was counted. Sleep was marked by losing of righting reflex.

**Result :** Prolonged of sleep time was equal with increasing dose with median (in minutes) P1=6, P2=10, P3=28. Mann-Whitney test shown there was a significant difference between P1 and P3 ( $p=0,015$ ). Negative control group's sleep time was longer than another treated group's with median 37 minutes.

**Conclusion :** Valerian extract cannot prolonged Balb/c mice's sleep time which are given by Barbiturat compare with negative control group and sedation and hypnotic valerian's effect was increasing by dose addition

**Key Words :** Valeriana officinalis, sleep time, Barbiturate

<sup>1</sup> Student of Medical Faculty Diponegoro University

<sup>2</sup> Lecturer of Farmakology Departement of Medical Faculty Diponegoro University

## PENGARUH EKSTRAK VALERIAN TERHADAP WAKTU TIDUR MENCIT BALB/C YANG DIBERI BARBITURAT

Yori Primanda<sup>1</sup>, Noor Wijayahadi<sup>2</sup>

### ABSTRAK

**Latar Belakang:** Ekstrak akar valerian dikenal mempunyai efek sedasi dan hipnotik yang bekerja mempengaruhi GABA. Penelitian pre klinis sebelumnya menyebutkan bahwa semakin tinggi dosis valerian, maka akan meningkat pula efek sedasi dan hipnotisnya. Sedangkan Barbiturat adalah obat anestesi yang juga bekerja memacu GABA.

**Tujuan:** Membuktikan bahwa ekstrak valerian dapat memperpanjang waktu tidur mencit Balb/c yang diberi Barbiturat.

**Metode:** Penelitian ini merupakan eksperimental murni dengan rancangan *Post Test-Only Controlled Group Design*. Sampel yang digunakan sebanyak 25 ekor mencit Balb/c betina, dibagi 5 kelompok dengan metode *simple random sampling* dan dinamakan KN (diberi aquadest), P1 (diberi valerian 28,8 mg/kgBB), P2 (diberi valerian 91 mg/kgBB), P3 (diberikan valerian 288 mg/kgBB), KP (diberikan fenobarbital 5 mg/kgBB). Satu jam kemudian, semua kelompok diinjeksi Tiopental 60 mg/kgBB i.p. Kemudian mencit dihitung waktu tidurnya. Tidur ditandai dengan hilangnya *righting reflex*.

**Hasil :** Terjadi perpanjangan waktu tidur sesuai dengan peningkatan dosis dengan nilai median (dalam menit) P1=6, P2=10, P3=28. Uji *Mann-Whitney* didapatkan perbedaan bermakna antara P1 dan P3 ( $p=0,015$ ). Waktu tidur kelompok kontrol negatif (KN) lebih panjang dibandingkan kelompok perlakuan lainnya dengan nilai median 37 menit.

**Kesimpulan :** Ekstrak valerian tidak dapat memperpanjang waktu tidur mencit Balb/c yang diberi Barbiturat dibandingkan dengan kelompok kontrol negatif dan semakin tinggi dosis valerian, semakin panjang waktu tidur mencit.

**Kata Kunci :** *Valeriana officinalis*, waktu tidur, Barbiturat.

<sup>1</sup> Mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro, Semarang

<sup>2</sup> Staf Pengajar Bagian Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro, Semarang

# **BAB I**

## **PENDAHULUAN**

### **1.1. Latar Belakang**

Tidur merupakan suatu fenomena fisiologis penting dalam menjaga keseimbangan regulasi sistem tubuh, juga merupakan suatu proses otak yang dibutuhkan oleh seseorang untuk dapat berfungsi dengan baik.<sup>1,2</sup> Fisiologi tidur merupakan proses yang kompleks dan melibatkan berbagai macam neurotransmitter.<sup>1</sup> Dengan adanya tidur, maka manusia dapat memelihara kesehatannya, kebutuhan, dan metabolisme seluruh tubuhnya.<sup>3</sup> Tidur memiliki fungsi restorasi yang penting untuk termoregulasi dan cadangan energi tubuh. Pada saat tidur tenaga yang hilang dipulihkan dan terjadi pelepasan otot.<sup>1</sup>

Insomnia merupakan gangguan tidur yang paling sering ditemukan. Setiap tahun di dunia, diperkirakan sekitar 20%-50% orang dewasa melaporkan adanya gangguan tidur dan sekitar 17% mengalami gangguan tidur yang serius. Prevalensi gangguan tidur pada lansia cukup tinggi yaitu sekitar 67 %. Di Indonesia belum diketahui angka pastinya, namun prevalensi pada orang dewasa mencapai 20%.<sup>2</sup> Apabila orang mengalami insomnia selama tiga hari, maka kemampuan tubuhnya dalam memproses glukosa akan menurun drastis sehingga dapat meningkatkan risiko mengidap diabetes.<sup>4</sup> Selain itu, sebuah hasil riset di Inggris menyebutkan bahwa orang yang kurang tidur memiliki peluang dua kali lebih besar mati karena penyakit jantung.<sup>5</sup>

Obat golongan sedatif-hipnotik dapat digunakan untuk mengobati insomnia. Pada dasarnya semua obat yang mempunyai kemampuan hipnotik bekerja dengan menekan aktifitas *Ascending Reticular Activating System* (ARAS) di otak.<sup>6</sup> Salah satu contoh obat yang mempunyai kemampuan hipnotik adalah golongan Barbiturat. Barbiturat berikatan dengan reseptor GABA (neurotransmitter inhibitorik) di otak dan memfasilitasi kerja GABA.<sup>7</sup>

Valerian adalah tanaman asli yang tumbuh di Eropa, Amerika Utara, dan Asia Barat. Bagian tanaman yang digunakan untuk pengobatan adalah bagian akar. Penggunaan Valerian sebagai obat sedatif telah dilaporkan selama lebih dari 2000 tahun.<sup>8</sup> Beberapa studi klinis menunjukkan bahwa Valerian efektif sebagai obat insomnia.<sup>9</sup> Selain itu studi pre klinis menunjukkan bahwa semakin tinggi dosis valerian, semakin kuat efek sedasi dan hipnotik yang ditimbulkan.<sup>10</sup> Seperti halnya Barbiturat, Valerian juga berikatan dengan reseptor GABA dan bekerja sebagai GABA-ergic.<sup>11</sup>

Penelitian-penelitian yang telah dilakukan selama ini antara lain membandingkan Valerian dengan plasebo; Valerian dengan Benzodiazepin; serta Valerian dengan *lemon balm*.<sup>12</sup> Penelitian mengenai efek Valerian bila dikombinasikan dengan Barbiturat belum dilakukan. Penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Hadley dan Petery di Amerika, menggunakan valerian dengan dosis 450 mg. Hasil yang diperoleh dari penelitian itu adalah valerian dapat meningkatkan kualitas tidur dan perbaikan latensi tidur, tetapi frekuensi bangun di tengah malam dan total waktu tidur tidak mengalami perubahan.<sup>9</sup>

Dosis lazim valerian yang digunakan di Indonesia adalah 500 mg. Efek positif yang tidak muncul pada penelitian sebelumnya kemungkinan disebabkan karena dosis valerian yang kurang tinggi. Oleh karena itu perlu diteliti mengenai efek ekstrak valerian menggunakan dosis yang lebih tinggi dan sekaligus dosis lazim yang biasa digunakan, yaitu 500 mg.

## **1.2. Masalah**

Apakah ekstrak valerian dapat memperpanjang waktu tidur mencit Balb/c?

## **1.3. Tujuan Penelitian**

### **1.3.1. Tujuan Umum**

Penelitian ini bertujuan untuk membuktikan bahwa ekstrak valerian dapat memperpanjang waktu tidur mencit Balb/c.

### **1.3.2. Tujuan Khusus**

1. Menghitung waktu tidur mencit Balb/c yang diberi Tiopental.
2. Menghitung waktu tidur mencit Balb/c yang diberi Fenobarbital dan Tiopental.
3. Menghitung waktu tidur mencit Balb/c yang diberi ekstrak valerian dengan dosis bertingkat dan Tiopental.
4. Membandingkan waktu tidur kelompok perlakuan dengan kelompok kontrol positif dan kelompok kontrol negatif.
5. Membuktikan bahwa semakin tinggi dosis ekstrak valerian, maka akan semakin panjang waktu tidur mencit.

#### **1.4. Manfaat Penelitian**

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi kepada masyarakat mengenai efek ekstrak valerian yang dapat memperpanjang waktu tidur dan efeknya akan semakin meningkat dengan penambahan dosis.

## **BAB 2**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1. Tidur**

##### **2.1.1. Fisiologi Tidur**

Tidur adalah keadaan menurunnya kesadaran terhadap rangsangan sekitar yang dibedakan dengan koma. Tidur merupakan hasil interaksi antara ARAS (Ascending Reticular Activating System), nucleus di batang otak, dan neurotransmitter. ARAS adalah sistem yang menjaga kesadaran dan aktivitas korteks. GABA, neurotransmitter inhibitor utama, memegang peranan penting dalam proses terjadinya tidur.<sup>3,13</sup> Kerja GABA dalam mempengaruhi kesadaran dan menginisiasi tidur akan dijelaskan kemudian.

Fisiologi tidur diamati dari aktivitas otak, tonus otot, dan gerak mata. Pengukuran ketiganya dapat diketahui melalui polisomnografi, yang rekamannya terdiri atas: elektroensefalogram (EEG), elektromiogram (EMG), dan elektrookulogram (EOG). Pada EEG akan ditemukan 4 macam gelombang, antara lain:<sup>6,14</sup>

1. Gelombang alfa, dengan frekuensi 8 - 12 Hz, akan terlihat jelas saat mata tertutup dan rileks.
2. Gelombang beta, dengan frekuensi 14 Hz atau lebih, dominan pada keadaan jaga saat mata terbuka. Gelombang ini juga muncul saat tidur REM.

3. Gelombang teta, dengan frekuensi antara 4 - 7 Hz, muncul di semua stadium tidur orang dewasa normal.
4. Gelombang delta, dengan frekuensi antara 0 - 3 Hz, muncul pada tidur stadium 2, 3, 4.

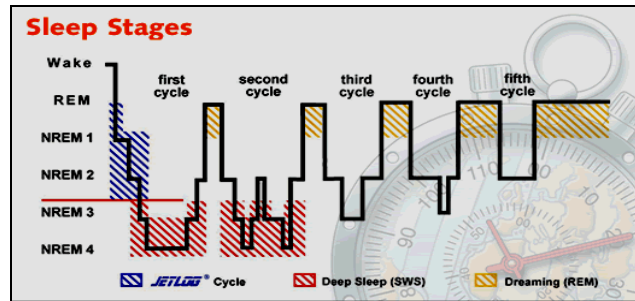
Tidur dapat dibedakan menjadi *Rapid Eye Movement* (REM) dan *Non-Rapid Eye Movement* (NREM). Stadium tidur dimulai dengan tidur NREM setelah itu diikuti oleh tidur REM. Tidur REM disebut juga dengan tidur paradoks karena gambaran EEG pada stadium ini sama dengan keadaan jaga. Tidur REM juga diidentikkan dengan mimpi. Sedangkan tidur NREM disebut juga tidur ortodoks karena terjadi penurunan aktivitas sel-sel otak pada gambaran EEG. Penjelasan stadium tidur adalah sebagai berikut:

1. Stadium 0, stadium ini terjadi ketika masih bangun tetapi mata tertutup. Pada EEG akan terlihat gelombang alfa voltase rendah. Aktivitas alfa menurun dan digantikan oleh gelombang alfa campuran seiring dengan meningkatnya rasa kantuk. Biasanya gerakan mata berkurang dan tonus otot meninggi.
2. Stadium 1 NREM, disebut onset tidur. Terjadi penurunan aktivitas gelombang alfa serta predominan gelombang beta dan teta. Tak terlihat aktivitas gerakan mata, tonus otot melemah dibandingkan dengan stadium 0. Seseorang akan mudah terbangun pada stadium ini.
3. Stadium 2 NREM, ditandai dengan munculnya kumparan tidur (*sleep spindle*), kompleks K, dan predominan gelombang teta.

Kumparan tidur adalah gelombang ritmik pendek dengan frekuensi 12-14 siklus per detik. Sedangkan kompleks K adalah gelombang tajam, negatif, amplitudo tinggi, diikuti gelombang positif yang lebih lambat. Bola mata berhenti bergerak dan tonus otot masih menurun. Stadium 1 dan 2 disebut tidur dangkal.

4. Stadium 3 NREM, masih ditemukan *sleep spindle* dan gelombang delta yang lebih dari 20% tapi tidak melebihi 50%.
5. Stadium 4 NREM, gambaran EEG didominasi oleh gelombang delta yang melebihi 50% dan ditemukan *sleep spindle*. Stadium 3 dan 4 juga dikenal dengan nama tidur dalam, atau *delta sleep*, atau *Slow Wave Sleep (SWS)*.
6. Stadium REM, tidak dibagi dalam stadium-stadium seperti pada tidur NREM, tetapi dibagi menjadi komponen *tonic* (persisten) dan *phasic* (intermiten). Komponen *tonic* meliputi aktivitas EEG yang sama dengan stadium 1 NREM, peningkatan aktivitas gelombang teta, serta atoni otot secara menyeluruh kecuali otot ekstraokuler dan diafragma. Sedangkan komponen *phasic* adalah gerakan mata cepat yang ireguler dan sentakan otot.

Pada orang normal, presentase tidur REM adalah 25% sedangkan tidur NREM adalah 75% yang terdiri dari 5% stadium 1, 45% stadium 2, 12% stadium 3, dan 13% stadium 4. Dalam semalam, terjadi 4-6 siklus REM-NREM. Menjelang pagi hari tidur REM akan bertambah, sedangkan tidur NREM berkurang.<sup>2,13,14</sup>



Gambar 1. Stadium tidur normal.<sup>14</sup>

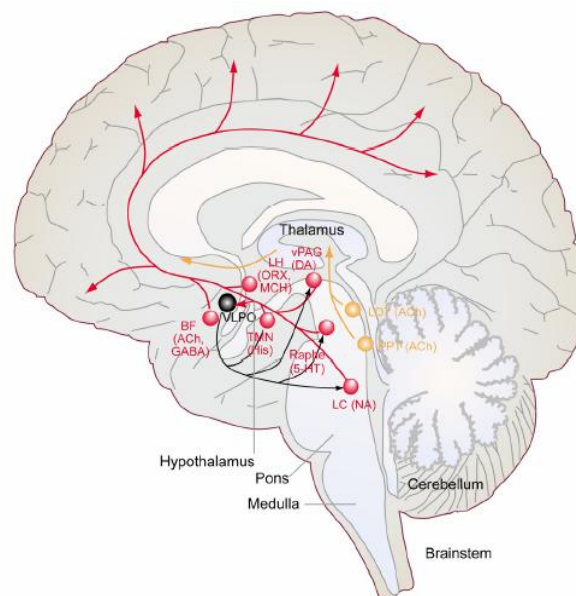
Seperti yang disebutkan di atas, ARAS adalah sistem yang menjaga kesadaran. Neurotransmitter yang berperan dalam sistem ini antara lain : asetilkolin, dopamin, serotonin, dan norepinefrin. Sel-sel yang menghasilkan asetilkolin terdapat pada *lateral dorsal tegmental* (LDT) dan *pedunculopontine tegmental* (PPT). Level asetilkolin meningkat dalam keadaan jaga dan saat tidur REM. Neurotransmitter lain yang bertanggungjawab atas keadaan jaga adalah dopamin. Pelepasan neurotransmitter yang dihasilkan oleh substansia nigra ini meningkatkan kesadaran dan kewaspadaan secara signifikan.<sup>13</sup>

Serotonin dihasilkan oleh *nucleus raphe*. Sel serotonergic teraktivasi dalam keadaan jaga, menurun selama tidur NREM stadium 3 dan 4 / SWS, berhenti saat tidur REM, dan perlahan-lahan akan meningkat setelah tidur REM. Jika nukleus raphe dirusak maka dapat mengakibatkan keadaan tidak tidur atau berkurangnya waktu tidur. Sel penghasil norepinefrin pada *locus coeruleus* menghentikan aktivitasnya selama tidur REM, dan meningkat tajam saat bangun. Kerusakan di *locus coeruleus* akan terjadi penurunan atau hilangnya tidur REM, sedangkan tidur NREM tidak berubah.<sup>13,14,16</sup>

Histamin di *nucleus tuberomamillari* hipotalamus posterior juga berperan penting dalam menjaga kesadaran. Oleh karena itu, obat yang mengandung

antihistamin menyebabkan kantuk dan menurunkan aktivasi korteks. Peran hipotalamus posterior dalam menjaga kesadaran ditemukan oleh Constantin von Economo saat terjadi wabah virus ensefalitis. Kerusakan di area hipotalamus posterior menyebabkan hipersomnolen.<sup>13</sup> Sedangkan kerusakan di hipotalamus anterior menyebabkan insomnia.<sup>17</sup>

Tidur NREM diinisiasi oleh sinyal yang berasal dari *Ventrolateral Preoptic Area* (VLPO). Sel pada daerah ini memproduksi GABA, yang akan memproyeksikan sinyal inhibisi pada grup sel serotonergik, noradrenergik, dan dopaminergik di *formatio reticular* batang otak juga di grup sel histamin. Aktivasi neuron di VLPO menginhibisi aktivitas sel neuron di ARAS yang berfungsi menjaga kesadaran, sehingga akan mengakibatkan tidur. Selanjutnya, sel neuron di ARAS yang terinhibisi ini akan melakukan umpan balik pada VLPO. Umpan balik ini berakibat menurunnya aktivitas VLPO. Proses inilah yang mendasari siklus tidur-bangun.<sup>13,17</sup>



Gambar 2. Hubungan antara VLPO dan ARAS.<sup>17</sup>

Neuron kolinergik di *lateral dorsal tegmental* (LDT) dan *pedunculopontine tegmental* (PPT) bertanggungjawab atas terjadinya tidur REM dengan memproyeksikan sinyal ke talamus dan korteks. Selain itu, neuron kolinergik juga memproyeksikan sinyal ke batang otak dan medula spinalis untuk menginhibisi kontraksi otot selama fase *tonic* tidur REM. Mekanisme ini mencegah pergerakan abnormal saat mimpi atau *REM Behavior Disorder*. Neuron kolinergik ini dihambat oleh sel pada *Locus Coeruleus* (LC) dan *Raphe Dorsalis* (RD) selama bangun dan tidur NREM. Sel di LDT dan PPT disebut *REM-on cell*, sedangkan sel di LC dan RD disebut *REM-off cell*. Transisi antara tidur NREM dan REM dipengaruhi oleh GABA-ergik yang menghambat aktivitas sel di LC dan RD. Bila sekresi GABA dihentikan, akan kembali terjadi tidur NREM bahkan dapat menimbulkan keadaan jaga bila terjadi stimulasi pada ARAS.<sup>13</sup>

### **2.1.2. Hal-hal yang menyebabkan gangguan tidur.**

Gangguan tidur diklasifikasikan menjadi beberapa jenis. Klasifikasi menurut *American Sleep Disorder Association* (ASDA) dikenal sebagai *The International Classification of Sleep Disorders* (ICSD) terbagi 3 golongan besar : Dissomnia, Parasomnia dan Gangguan Tidur yang berhubungan dengan Kelainan Medik/Psikiatrik.<sup>18,19</sup> Insomnia adalah gangguan yang termasuk dalam dissomnia dan merupakan salah satu gangguan tidur yang biasa dikeluhkan.<sup>20</sup>

Kondisi medik umum dapat mempengaruhi kualitas tidur. Gangguan gastrointestinal, penyakit saluran nafas, nyeri kepala, dan kelainan endokrin adalah beberapa penyakit yang dapat menyebabkan gangguan tidur.<sup>20</sup> Selain

kelainan medik, kelainan psikiatri seperti depresi, ansietas, stres, mania, dan hipomania juga merupakan penyebab terjadinya gangguan tidur.<sup>21</sup>

Diet dan obat yang dikonsumsi juga dapat menyebabkan gangguan tidur. Penggunaan kafein, alkohol, dan rokok yang berlebihan dapat menyebabkan insomnia. Obat-obatan yang dapat membuat terjaga antara lain: dekongestan, bronkodilator, beta-bloker, SSRI, dan teopilin.<sup>21,22</sup>

Faktor lingkungan yang mengganggu seperti cuaca yang terlalu panas atau dingin, suara bising, dan ketidaknyamanan kamar tidur adalah hal-hal yang perlu dihindari. Perubahan irama sirkadian karena berbagai hal seperti perubahan jadwal kerja, perjalanan lintas zona waktu, dan kehilangan penglihatan, juga dapat mempengaruhi siklus tidur normal.<sup>21,22</sup> Gangguan tidur juga sangat berkaitan dengan usia. Perubahan biologi yang terkait dengan proses degenerasi, penurunan kondisi medik, dan efek samping pemakaian obat, berkontribusi dalam terjadinya insomnia. Oleh karena itu, lansia adalah kelompok umur yang sering menderita insomnia.<sup>22</sup>

Gangguan tidur juga berkaitan dengan faktor genetik yang kompleks. Gangguan tidur yang berkaitan dengan variasi etnik juga sudah dilaporkan, akan tetapi masih diperlukan penelitian lebih lanjut untuk menjelaskan keterkaitan genetik.<sup>23</sup>

## **2.2. Barbiturat**

Barbiturat adalah obat golongan sedatif-hipnotik. Bahan sedatif yang efektif harus dapat mengurangi rasa cemas dan menenangkan dengan efek terhadap fungsi mental dan motoris yang minimal. Sedangkan obat hipnotik

adalah obat yang dapat menyebabkan rasa kantuk sehingga dapat mempercepat onset tidur dan mempertahankan keadaan tidur. Efek hipnotik adalah kondisi depresi susunan saraf pusat yang lebih kuat daripada sedasi. Hal ini dapat dicapai dengan meningkatkan dosis Barbiturat. Akan tetapi kini Barbiturat sudah jarang digunakan untuk mengobati insomnia dikarenakan kuatnya efek depresi SSP yang ditimbulkan. Selain itu Barbiturat juga menyebabkan ketergantungan psikologis dan fisiologis.<sup>7</sup>

### **2.2.1. Farmakokinetik**

Barbiturat diabsorpsi secara cepat dan sempurna secara oral, akan tetapi dihambat dengan adanya makanan di lambung. Secara i.v. Barbiturat digunakan untuk mengatasi status epileptikus dan induksi anestesi. Kelarutan dalam lemak memegang peranan penting mengingat kerja Barbiturat di susunan saraf pusat. Penurunan kadar obat dalam plasma dan otak terjadi secara cepat pada Barbiturat yang diberikan melalui i.v. Selanjutnya obat ini akan ditimbun di jaringan lemak dan otot. Barbiturat dimetabolisme di hati melalui proses oksidasi oleh enzim-enzim hati. Kemudian metabolitnya diekskresi lewat ginjal.<sup>7,24</sup>

### **2.2.2. Mekanisme Kerja**

Seperti yang telah dijelaskan di atas, GABA berperan penting dalam proses tidur. Itulah sebabnya sebagian besar obat sedatif-hipnotik bekerja mempengaruhi reseptor GABA, dalam hal ini reseptor subtype A ( $GABA_A$ ).<sup>25</sup> Barbiturat juga memfasilitasi kerja GABA. Barbiturat meningkatkan lama pembukaan kanal ion klorida. Selanjutnya ion-ion klorida akan masuk melewati

membran sel sehingga membuat sel dalam keadaan hiperpolarisasi dan mengurangi eksitabilitas neural.<sup>7,26</sup>

Dalam konsentrasi tinggi, Barbiturat bersifat GABA-mimetik. Tanpa adanya molekul GABA, Barbiturat dapat mengaktifkan reseptor dan kanal-kanal ion klorida secara langsung. Barbiturat bekerja secara tidak selektif. Selain mengaktifkan reseptor GABA, Barbiturat juga mendepresi neurotransmitter eksitatorik. Ketidakselektifan ini mungkin mendasari kemampuan Barbiturat yang dapat berfungsi sebagai anestesi total dan kuatnya efek depresi saraf pusat. Barbiturat mempunyai efek minimal dalam mempengaruhi tidur NREM, tetapi secara potensial menurunkan tidur REM.<sup>7,27</sup>

### **2.2.3. Klasifikasi**

Barbiturat diklasifikasikan berdasarkan lama kerjanya. Barbiturat dengan kerja panjang adalah Fenobarbital yang mempunyai waktu kerja 1-2 hari. Sedangkan Barbiturat dengan kerja singkat antara lain: Pentobarbital, Sekobarbital, dan Amobarbital. Ketiganya mempunyai lama kerja 3-8 jam. Tiopental adalah contoh Barbiturat dengan kerja sangat singkat yaitu 20 menit.<sup>26</sup>

### **2.2.4. Tiopental**

Karena kelarutan dalam lipid yang tinggi serta waktu kerja yang sangat singkat, Tiopental digunakan sebagai obat induksi anestetika umum intravena. Setelah diinjeksikan intravena, hanya dalam waktu 30-45 detik, Tiopental mencapai otak dan mampu menyebabkan anestesi. Bahkan bila diberikan dalam dosis yang cukup dapat menyebabkan hipnosis dalam satu waktu sirkulasi. Setelah itu dalam 5-10 menit Tiopental mengalami redistribusi ke otot dan

jaringan lemak sehingga konsentrasi obat dalam otak berkurang dan menyebabkan kesadaran pulih. Dosis yang lazim dipakai untuk induksi anestesi bekisar antara 3-7 mg/kg BB.<sup>7,27,28</sup>

### **2.2.5. Fenobarbital**

Fenobarbital dikenal dengan nama dagang luminal dan digunakan sebagai obat anti kejang. Obat ini diindikasikan untuk semua tipe *seizure* kecuali *absence seizure*. Fenobarbital adalah obat lini pertama untuk kejang pada neonatus. Bioavailabilitas Fenobarbital per oral mencapai 90%. Puncak konsentrasi plasma tercapai setelah 8-12 jam. Dosis fenobarbital yang lazim digunakan untuk sedasi dan hipnosis adalah 15-30 mg 2-3 kali sehari.<sup>7,29</sup>

### **2.3. Valerian**

Valerian (*Valeriana officinalis*) adalah anggota dari famili Valerianaceae. Merupakan tumbuhan yang hidup sepanjang tahun dan berasal dari Eropa, Amerika, dan Asia. Valerian mempunyai bau yang tidak menyenangkan. Nama Valerian berasal dari bahasa latin, *valere*, yang berarti “menjadi kuat atau sehat”. Di negara lain Valerian dikenal dengan nama yang berbeda, antara lain: setwall (Inggris), *Valerianae radix* (Latin), *Baldrianwurzel* (Jerman), *phu* (Yunani), *Valerian angustifolia* (Cina dan Jepang), dan *Valerian wallichii* (India). Genus Valerian meliputi lebih dari 250 spesies, namun *V. officinalis* adalah spesies yang paling banyak digunakan di US dan Eropa.<sup>10,32,33</sup>

#### **2.3.1. Morfologi dan Taksonomi**

Valerian merupakan tumbuhan semak yang hidup tahunan dan mempunyai tinggi 50-150 cm. Batangnya tegak, bulat, lunak, permukaan licin, dan berwarna

hijau pucat. Daunnya termasuk daun majemuk berbentuk lonjong dengan ukuran panjang 2-4 cm dan lebar 1-2 cm. Tanaman ini mempunyai bunga berbentuk tandan di ujung batang dengan kelopak hijau muda dan mahkota halus berwarna putih atau merah muda yang mempunyai 3 buah benang sari. Buah berbentuk lonjong dan berwarna coklat dengan biji berbentuk bulat kehitaman.<sup>32,33</sup>

Bagian dari tumbuhan yang digunakan sebagai obat adalah akar atau *rhizoma*. Akarnya berwarna coklat muda keabu-abuan, kira-kira sebesar ruas jari, dan termasuk akar tunggang. Akar yang masih segar tidak berbau, tetapi akar yang sudah kering berbau tidak menyenangkan. Taksonomi dan klasifikasi Valerian adalah sebagai berikut.<sup>32,33</sup>

Divisi(*Divisio*) : Spermatophyta

Anak divisi (*Subdivisio*) : Angiospermae

Kelas (*Class*) : Dicotyledoneae

Bangsa (*Ordo*) : Rubiales

Suku (*Family*) : Valerianaceae

Marga (*Genus*) : Valeriana

Jenis (*Species*) : Valeriana officinalis

### 2.3.2. Kandungan Bahan Aktif dan Mekanisme Kerja

Valerian mengandung lebih dari 150 bahan kimia. Beberapa diantaranya yang berhasil diketahui antara lain.<sup>33</sup>

- a. *Volatile essential oil* : *bornyl isovalerenate* dan *bornyl acetate*; *valerenic, valeric, isovaleric* dan *acetoxyvalerenic acids*; *valerenal, valeranone, cryptofaurinol*; serta *monoterpenes* dan *sesquiterpenes* yang lain.
- b. *Iridoid valepotriates* : *valtrate, isovaltrate, didrovaltrate, valerosidate*
- c. *Alkaloids* : *valeranine, chatinine, alpha-methyl pyrrolketone, actinidine, skyanthine* dan *naphthyridylmethylketone*
- d. *Lignans* : *hydroxypinoresinol*

Dua kandungan bahan Valerian yang diajukan sebagai sumber utama yang menyebabkan efek sedasi adalah *volatile essential oil* dan derivatnya, serta *iridoid valepotriates*. *Valerenic acid* mempunyai efek spasmolitik dan *muscle relaxant*. Bahan ini menghambat pemecahan GABA di sistem saraf pusat. *Valeric acid* dipercaya sebagai zat yang mampu menimbulkan efek sedasi. Sedangkan bahan yang menimbulkan bau tak sedap adalah *isovaleric acid*.<sup>30,33</sup>

Kandungan utama yang kedua adalah *iridoid valepotriates*. Walaupun *valepotriates* diketahui mempunyai efek sedatif *in vivo*, namun bahan ini tidak stabil, sukar diabsorpsi, cepat terdegradasi selama penyimpanan, dan tidak ditemukan dalam sediaan teh. Hal inilah yang membuat bahan ini sulit untuk diamati aktivitasnya. Alkaloid valerian mempunyai aktivitas cholinesterase *in*

*vitro*, namun belum dibuktikan di manusia dan binatang. Efek klinis valerian tidak disebabkan oleh satu bahan kimia saja, melainkan kombinasi semua bahan kimia tersebut.<sup>30,33</sup>

Ekstrak Valerian mampu berikatan dengan reseptor GABA tipe A (GABA<sub>A</sub>). Ikatan ini menyebabkan efek sedasi dengan mekanisme bertambahnya jumlah GABA di celah sinaps. Penelitian *in vitro* menunjukkan ekstrak valerian dapat menyebabkan pelepasan GABA dari *nerve ending* dan menghambat *reuptake*.<sup>30</sup>

Dosis efektif valerian untuk mengobati insomnia adalah 500-1000 mg. Valerian dikonsumsi 30 menit-2 jam sebelum tidur.<sup>9</sup> Beberapa efek samping yang sering muncul pada penggunaan valerian antara lain : sakit kepala, pruritus, migrain, dan gangguan gastrointestinal.<sup>9,30</sup>

Studi klinis tentang valerian yang dibandingkan dengan plasebo sudah dilakukan. Beberapa studi menunjukkan bahwa valerian dapat sedikit menyebabkan insomnia dan meningkatkan kualitas tidur dibandingkan dengan plasebo, tetapi studi lain menunjukkan tidak ada perbedaan dengan plasebo. Studi di Jerman membandingkan ekstrak valerian dengan oxazepam pada 202 orang dewasa selama 6 minggu. Orang-orang yang mengkonsumsi valerian dilaporkan mengalami perbaikan kualitas tidur dan istirahat serta perpanjangan lama tidur sama seperti orang-orang yang memakai oxazepam. Kesimpulan yang dapat diambil adalah valerian lebih menunjukkan khasiatnya bila dipakai dalam jangka waktu yang lama dan respon yang sangat bervariasi di tiap individu yang mengkonsumsi.<sup>34</sup>

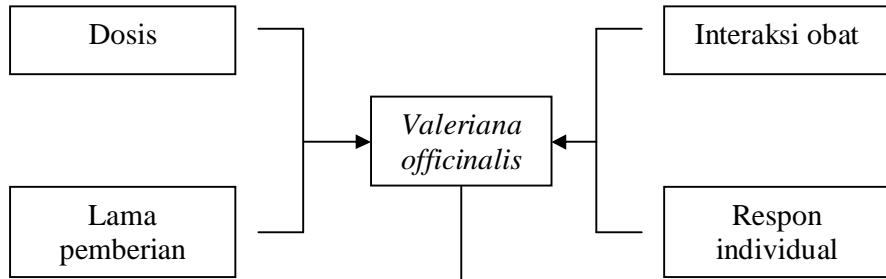
Efek samping akibat pemakaian valerian biasanya didapatkan bila valerian dikonsumsi dalam jangka waktu yang lama. Gangguan yang sering muncul antara lain: sakit kepala, pusing, gatal, dan gangguan gastrointestinal adalah efek samping yang sering muncul, akan tetapi efek serupa juga dilaporkan pada plasebo.<sup>30</sup>

Valerian dapat berinteraksi dengan beberapa macam obat seperti: Barbiturat, Bensodizepin, dan obat anti ansietas.<sup>9</sup> Valerian dimetabolisme oleh enzim hepar, sehingga ada kemungkinan berinteraksi dengan beberapa obat yang juga dimetabolisme di hepar seperti : anti histamine, statin, dan beberapa obat jamur.<sup>35</sup>

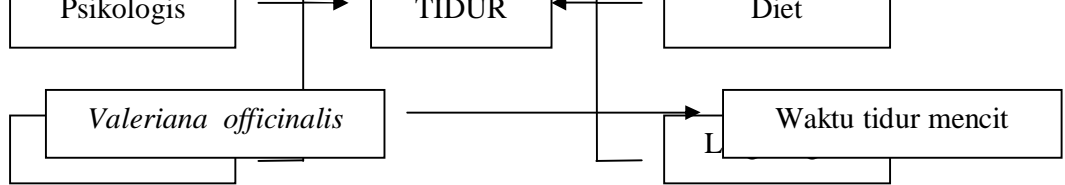
### BAB 3

#### Kerangka Teori, Kerangka Konsep, dan Hipotesis

##### 1.1. Kerangka Teori



##### 1.2. Kerangka Konsep



### **1.3. Hipotesis**

- a. Ekstrak valerian dapat memperpanjang waktu tidur mencit Balb/c dibandingkan dengan kelompok kontrol negatif.
- b. Semakin tinggi dosis ekstrak valerian, maka akan semakin panjang waktu tidur mencit.