

SKRIPSI

UJI EFEK SEDATIF EKSTRAK DAUN *Gynura procumbens* (LOUR.) MERR DENGAN EKSTRAKSI BERTINGKAT TERHADAP MENCIT JANTAN GALUR Balb/C



ANNISA RIZQIA RAHMAH

FAKULTAS FARMASI UNIVERSITAS AIRLANGGA
DEPARTEMEN FARMAKOGNOSI DAN FITOKIMIA
SURABAYA
2016

SKRIPSI

UJI EFEK SEDATIF EKSTRAK DAUN *Gynura procumbens* (LOUR.) MERR DENGAN EKSTRAKSI BERTINGKAT TERHADAP MENCIT JANTAN GALUR Balb/C



ANNISA RIZQIA RAHMAH

051211132089

**FAKULTAS FARMASI UNIVERSITAS AIRLANGGA
DEPARTEMEN FARMAKOGNOSI DAN FITOKIMIA
SURABAYA
2016**

**LEMBAR PERSETUJUAN
PUBLIKASI KARYA ILMIAH**

Demi perkembangan ilmu pengetahuan, saya menyetujui skripsi/karya ilmiah saya, dengan judul:

**UJI EFEK SEDATIF EKSTRAK DAUN *Gynura procumbens* (LOUR.)
MERR DENGAN EKSTRAKSI BERTINGKAT TERHADAP
MENCIT JANTAN GALUR Balb/C**

untuk dipublikasikan atau ditampilkan di internet atau media lain yaitu Digital Library Perpustakaan Universitas Airlangga untuk kepentingan akademik sebatas sesuai dengan Undang-Undang Hak Cipta.

Demikian pernyataan persetujuan publikasi karya ilmiah ini saya buat dengan sebenarnya.

Surabaya, 22 September 2016



Annisa Rizqia Rahmah

NIM: 051211132089

SURAT PERNYATAAN

Saya yang bertanda tangan di bawah ini,

Nama : Annisa Rizqia Rahmah

NIM : 051211132089

Fakultas : Farmasi

menyatakan dengan sesungguhnya bahwa hasil tugas akhir yang saya tulis dengan judul:

UJI EFEK SEDATIF EKSTRAK DAUN *Gynura procumbens* (LOUR.)

MERR DENGAN EKSTRAKSI BERTINGKAT TERHADAP

MENCIT JANTAN GALUR Balb/C

adalah benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri. Apabila di kemudian hari diketahui bahwa skripsi ini merupakan hasil plagiarisme, maka saya bersedia menerima sanksi berupa pembatalan kelulusan dan atau pencabutan gelar yang saya peroleh.

Demikian surat pernyataan ini saya buat untuk dipergunakan sebagaimana mestinya.

Surabaya, 22 September 2016



Annisa Rizqia Rahmah

NIM: 051211132089

Lembar Pengesahan

UJI EFEK SEDATIF EKSTRAK DAUN *Gynura procumbens* (LOUR.) MERR DENGAN EKSTRAKSI BERTINGKAT TERHADAP MENCIT JANTAN GALUR Balb/C

SKRIPSI

Dibuat Untuk Memenuhi Syarat Mencapai Gelar Sarjana Farmasi Pada Fakultas Farmasi Universitas Airlangga

2016

Oleh :

ANNISA RIZQIA RAHMAH

NIM : 051211132089

Skripsi ini telah disetujui tanggal 22 September 2016 oleh :

Pembimbing Utama

Dr. Wiwied Ekasari, Apt., M.Si
NIP. 196901221994032001

Pembimbing Serta

Suciati, S.Si., M.Phil., Ph.D
NIP. 197911042005012001

KATA PENGANTAR

Segala puji syukur saya panjatkan kepada Allah SWT karena atas limpahan karunia dan nikmatNya skripsi ini bisa saya selesaikan dengan sebaik-baiknya.

Dengan selesainya skripsi yang berjudul “UJI EFEK SEDATIF EKSTRAK DAUN *Gynura procumbens* (LOUR.) MERR DENGAN EKSTRAKSI BERTINGKAT TERHADAP MENCIT JANTAN GALUR Balb/C” ini, perkenankanlah saya mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. Dr. Wiwied Ekasari, M.Si., Apt. selaku pembimbing utama dan ketua proyek penelitian DIKTI 2016 yang dengan penuh ikhlas dan kesabaran dalam membimbing, meluangkan waktu, dan memberikan dukungan dan saran baik moril maupun materil kepada saya sehingga skripsi ini bisa saya selesaikan.
2. Suciati, S.Si., M.Phil., PhD. selaku dosen pembimbing serta yang telah dengan sabar membimbing dan meluangkan waktu untuk memberikan masukan dan motivasi demi terselesaikan skripsi ini.
3. Prof. Dr. H. Mohammad Nasih, MT., SE., Ak, CMA. selaku rektor Universitas Airlangga yang telah memberikan kesempatan kepada mahasiswa untuk menyelesaikan skripsi
4. Dr. Umi Athiyah, M.S., Apt. selaku Dekan Fakultas Farmasi Universitas Airlangga yang telah memberikan kesempatan belajar dan mengerjakan program skripsi ini sehingga saya mendapatkan pengalaman yang luar biasa selama prosesnya.
5. Papa dan mama saya yang selalu memberikan do’a, semangat, dan motivasi yang tiada henti untuk bisa menyelesaikan skripsi ini dengan

- baik. Juga kakak dan adik saya, Mas Huda, Mbak Fiqoh, Mbak Nurul, Mbak Gigih, dan Zakiyah yang selalu memberikan dukungan dan semangat untuk menyelesaikan skripsi ini.
6. Dr. Aty Widyawaruyanti, M.Si., Drs. Abdul Rahman, M.Si., Apt., dan Drs. Herra Studiawan, M.S. selaku dosen penguji yang telah memberikan saran dan usulan sehingga skripsi ini menjadi lebih baik
 7. Dewi Wara Shinta, S.Farm., Apt. selaku dosen wali yang selama masa pendidikan sarjana telah memberikan motivasi dan dukungan untuk bisa menyelesaikan studi dengan baik.
 8. Seluruh dosen dan guru yang tidak dapat saya sebutkan satu persatu, yang telah memberikan ilmu dan pelajaran hidup yang berharga hingga saya bisa menyelesaikan pendidikan sarjana ini
 9. Anggota tim “Skripsi Oye”, sub tim Rotarod (Bening dan Enita) yang selalu menguatkan, menyemangati, dan berlelah-lelah di laboratorium untuk bisa menyelesaikan skripsi ini bersama-sama, dan sub tim Antimalaria (Aisyah, Dwi, dan Tessa) yang selalu memberi dukungan dan saling menyemangati untuk menyelesaikan skripsi ini tepat waktu
 10. Mbak Aini dan kakak-kakak tim antimalaria 2011, Mbak Anisah, Mbak Nindy, Mbak Rena, Mbak Lina yang telah banyak membantu memberi ilmu dan semangat untuk menyelesaikan skripsi ini.
 11. Seluruh laboran Departemen Farmakognosi dan Fitokimia Fakultas Farmasi Universitas Airlangga, Pak Parto, Pak Lismo, Pak Iwan, Pak Jarwo, dan Mas Eko yang sudah meluangkan waktu dan tenaganya untuk membantu selama pengerjaan skripsi ini
 12. Dua sahabat terbaikku, Farizka dan Fatun yang menemani suka duka selama pendidikan sarjana dan saling mendoakan dalam kebaikan.

13. Sahabat seperjuangan di Divisi Kerohanian Islam dan Farmapos Fakultas Farmasi Universitas Airlangga, serta Unit Kegiatan Mahasiswa Kerohanian Islam Universitas Airlangga yang telah memberi banyak pelajaran hidup dan cahaya kebaikan pada saya selama masa studi pendidikan sarjana ini.
14. Teman-teman seperjuangan skripsi “Farfit Brotherhood”, terutama di Laboratorium Hewan Coba Fakultas Farmasi Universitas Airlangga yang sama-sama berjuang untuk menyelesaikan skripsi.
15. Teman-teman Amoksilin angkatan 2012 terutama kelas B yang selama empat tahun ini selalu saling menyemangati untuk bisa menjadi apoteker yang sukses bersama
16. Serta pihak-pihak lain yang tidak dapat saya sebutkan satu persatu yang telah banyak berjasa baik secara langsung maupun tidak langsung dalam penyelesaian skripsi ini

Akhir kata, semoga Allah SWT membalas kebaikan yang berlipat dan memberikan kemudahan dalam setiap urusan Bapak, Ibu, dan teman-teman sekalian. Saya berharap skripsi ini dapat memberikan manfaat baik bagi saya pribadi maupun orang lain.

RINGKASAN

**UJI EFEK SEDATIF EKSTRAK DAUN *Gynura procumbens* (LOUR.)
MERR DENGAN EKSTRAKSI BERTINGKAT TERHADAP
MENCIT JANTAN GALUR Balb/C**

ANNISA RIZQIA RAHMAH

Insomnia merupakan salah satu gangguan tidur yang paling sering dikeluhkan oleh masyarakat yang meliputi gejala-gejala seperti kesulitan memulai tidur, kesulitan mempertahankan tidur, terbangun pada dini hari dan ketidakpuasan dalam tidur (Morphy *et al.*, 2007). Prevalensi penduduk Indonesia yang terjangkit insomnia yaitu 28.035 juta jiwa (11.7%) dari 238.452 juta jiwa (Cure Research, 2004).

Insomnia bisa diatasi baik secara farmakologi maupun non farmakologi atau kombinasi dari keduanya. Namun penanganan secara farmakologi dengan menggunakan obat-obatan menyebabkan ketergantungan dan kecanduan. Selain itu juga bisa menimbulkan efek samping seperti kantuk, pusing, depresi, mual, dll (Gyawali, 2010; Edewor, 2013).

Daun *Gynura procumbens* (Lour.) Merr (sambung nyawa) dipilih berdasarkan pendekatan kemotaksonomi yaitu karena beberapa tanaman dari keluarga Asteraceae seperti *Matricaria chamomile*, *Lactuca sativa*, *Cichorium intybus*, *Eclipta alba*, *Wedelia calandulaceae*, *Chrysanthemum morifolium*, dan *Aster glehni* serta tanaman dari satu genus yaitu *Gynura aurantiaca* (Umyung) telah diketahui memiliki efek sedatif (Kurniawati, 2008; Srivastava *et al.*, 2010; Kim *et al.*, 2011; Edewor, 2013; Nomani *et al.*, 2013; Jahan *et al.*, 2014; Rahman *et al.*, 2013; Sutrisna *et al.*, 2015). Selain itu, senyawa-senyawa yang diduga memiliki efek sedatif pada tanaman-tanaman tersebut seperti flavonoid, terpenoid, dan senyawa fenolik juga terkandung dalam daun sambung nyawa (Syamsuhidayat *et al.*, 2001; Sudarsono *et al.*, 2002; Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia, 2010; Kaewseejan, 2015).

Pada penelitian ini, daun sambung nyawa diekstraksi secara bertingkat dengan menggunakan pelarut n-heksana, kloroform, dan etanol 96%. Dengan ketiga pelarut tersebut diharapkan dapat menarik senyawa-

senyawa yang diduga memiliki efek sedatif. Uji efek sedatif ini dilakukan secara *in vivo* dengan menggunakan mencit jantan galur Balb/C dan alat rotarod. Mencit dibagi menjadi 5 kelompok, yaitu kontrol negatif (tween 10%), kontrol positif (diazepam 1.3 mg/kgBB), ekstrak n-heksana (500 mg/kgBB), ekstrak kloroform (500 mg/kgBB), dan ekstrak etanol 96% (500 mg/kgBB) daun sambung nyawa. Jumlah mencit tiap kelompok sebanyak 7 ekor.

Mencit yang sudah diadaptasi selama seminggu dilatih dengan alat rotarod 15 menit/hari selama satu minggu. Mencit yang dapat bertahan lebih dari 300 detik dapat digunakan untuk uji. Tahap pertama, mencit diletakkan pada alat rotarod dengan kecepatan 30 rpm dan dicatat waktu jatuhnya. Kemudian mencit diberi larutan sampel secara per oral sesuai dengan kelompok perlakuannya dan ditunggu selama satu jam. Setelah itu mencit kembali di letakkan pada alat rotarod dengan kecepatan 30 rpm dan kembali dicatat waktu jatuhnya.

Hasil yang didapatkan yaitu ekstrak etanol 96% daun sambung nyawa memiliki efek sedatif dengan persen hambatan sebesar 68.41 ± 33.21 . Sedangkan untuk ekstrak n-heksana dan kloroform tidak menunjukkan adanya efek sedatif. Berdasarkan hasil yang diperoleh, perlu dilakukan uji lain yang berkaitan dengan efek pada Sistem Saraf Pusat (SSP) untuk dapat menunjang hasil penelitian ini.

ABSTRACT

**Sedative Effect Test of Some Extracts from *Gynura procumbens* (Lour.)
Merr Leaves in Balb/C Male Mice**

ANNISA RIZQIA RAHMAH

Gynura procumbens (Lour.) Merr, included in Asteraceae family, is one of medicinal plant from Indonesia. Aim of this study is to evaluate sedative effect of n-hexane, chloroform, and 96% ethanolic extracts of *G. procumbens* (Lour.) Merr. leaves in Balb/C mice. The dose of each extracts is 500 mg/kgBB, while diazepam 1.3 mg/kgBB as positive control and tween 10% as negative control. All treatments were given by oral route. Rotarod method and Balb/C male mice were used in this experiment. Data were collected from the latency to fall of mice before and after treatment. Then, the data analyzed by one way ANOVA Levene test and Shapiro Wilk, followed by Kruskal Wallis and Mann Whitney tests. The result showed that the 96% ethanolic extract of *G. procumbens* gave sedative effect with percent inhibition of 68.41 ± 33.21 , while n-hexane and chloroform extracts did not show sedative effect.

Keywords: *Gynura procumbens*, sedative, rotarod, Balb/C mice

DAFTAR ISI

	halaman
DAFTAR ISI	xiii
DAFTAR GAMBAR	xvi
DAFTAR TABEL	xvii
DAFTAR LAMPIRAN	xviii
BAB I. PENDAHULUAN	1
1.1. Latar Belakang	1
1.2. Rumusan Masalah	5
1.3. Tujuan Penelitian	5
1.4. Manfaat Penelitian	5
BAB II. TINJAUAN PUSTAKA	6
2.1. Tinjauan tentang <i>Gynura procumbens</i>	6
2.1.1. Identitas Tanaman	6
2.1.2. Sinonim	6
2.1.3. Nama Umum	7
2.1.4. Penyebaran	7
2.1.5. Morfologi Tanaman	7
2.1.6. Kandungan	7
2.1.7. Penggunaan	8
2.2. Tinjauan tentang Ekstrak	8
2.2.1. Definisi	9
2.2.2. Metode Ekstraksi	9
2.2.2.1 Ekstraksi dengan menggunakan pelarut	9
2.2.2.2. Distilasi Uap	11
2.2.2.3. Cara Ekstraksi lainnya	11
2.3. Tinjauan tentang Insomnia	12
2.3.1. Definisi	12
2.3.2. Tipe	12
2.3.3. Penanganan	14
2.4. Tinjauan tentang Sedatif	18
2.4.1. Pengertian	18
2.4.2. Obat Sedatif	18

2.5. Tinjauan tentang Diazepam	19
2.5.1. Onset Kerja.....	19
2.5.2. Mekanisme Kerja.....	19
2.5.3. Sifat Farmakokinetik	19
2.5.4. Rute Pemakaian	19
2.5.4. Kegunaan.....	20
2.5.6. Dosis.....	20
2.6. Tinjauan tentang Alat Rotarod.....	20
BAB III. KERANGKA KONSEPTUAL	22
3.1. Landasan Berpikir	22
3.2. Hipotesis Penelitian	24
BAB IV. METODE PENELITIAN.....	26
4.1. Bahan Penelitian.....	26
4.1.1. Bahan Tanaman	26
4.1.2. Ekstrak Tanaman	26
4.1.3. Pelarut	26
4.1.4. Hewan Coba	26
4.1.5. Bahan Perbandingan Uji Sedatif	27
4.2. Instrumen Penelitian.....	27
4.2.1. Alat untuk Ekstraksi	27
4.2.2. Alat untuk Uji Sedatif	27
4.2.3. Lokasi Penelitian	27
4.3. Variabel Penelitian.....	27
4.4. Rancangan Penelitian.....	27
4.4.1. Pembuatan Ekstrak	27
4.4.2. Skrining Fitokimia dan Profik Kromatografi	30
4.4.3. Penentuan Jumlah Sampel	30
4.4.4. Penentuan Dosis Pemberian	31
4.5. Uji Efek Sedatif	31
4.6. Analisis Data.....	32
BAB V. Hasil Penelitian	35
5.1. Hasil Ekstraksi Daun <i>Gynura procumbens</i>	35
5.2. Hasil Profil Kromatogram <i>Gynura procumbens</i>	35
5.3. Hasil Uji Efek Sedatif	36
5.4. Hasil Skrining Fitokimia Ekstrak Daun <i>G. procumbens</i>	37
5.4.1. Identifikasi Senyawa Flavonoid	37

5.4.2. Identifikasi Senyawa Polifenol.....	38
5.4.3. Identifikasi Senyawa Terpenoid.....	38
BAB VI. Pembahasan	40
BAB VII. Kesimpulan dan Saran	46
7.1. Kesimpulan.....	46
7.2. Saran.....	46
DAFTAR PUSTAKA	47



DAFTAR GAMBAR

Gambar	halaman
2.1. Tanaman Sambung Nyawa.....	6
2.2. Reseptor GABA	19
2.3. Alat Rotarod	21
3.1. Kerangka Konseptual	25
4.1 Skema Rancangan Kerja Ekstraksi	29
4.2. Skema Rancangan Percobaan	34
5.1. Profil kromatogram <i>G. procumbens</i> (Lour.) Merr.....	35
5.2. Hasil Identifikasi Senyawa Golongan Flavonoid	38
5.3. Hasil Identifikasi Senyawa Golongan Polifenol.....	38
5.4. Hasil Identifikasi Senyawa Golongan Terpenoid	39

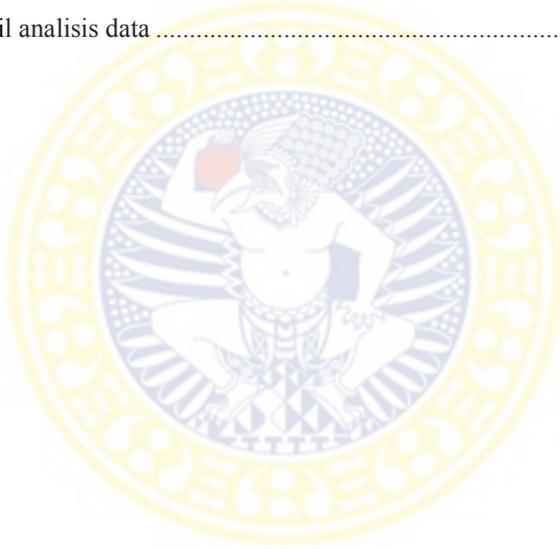
DAFTAR TABEL

Tabel	halaman
V.1. Berat dan rendemen hasil ekstraksi daun <i>Gynura procumbens</i> secara maserasi dengan berat bahan awal yaitu 50.0 gram dan perbandingan pelarut yaitu 1:5.....	35
V.2 Data waktu jatuh mencit sebelum dan sesudah perlakuan dengan alat rotarod pada kecepatan 30 rpm	36
V.3. Harga p hasil analisis dengan <i>Mann Whitney</i>	37



DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	halaman
1. Tabel konversi dosis antara manusia dan hewan coba.....	54
2. Perhitungan dosis diazepam.....	55
3. Perhitungan dosis ekstrak	56
4. Perhitungan jumlah tween	57
5. Hasil pengolahan data waktu jatuh mencit.....	58
6. Hasil analisis data	59



BAB I PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang Masalah

Salah satu hal penting dalam upaya menjaga kesehatan adalah cukupnya waktu istirahat atau tidur. Apabila kebutuhan seseorang akan tidur ini tidak terpenuhi, maka beberapa dampak yang bisa terjadi yaitu kemampuan seseorang untuk berkonsentrasi, membuat keputusan, serta melakukan kegiatan sehari-harinya akan menurun (Pranata, 2013).

Insomnia merupakan salah satu gangguan tidur yang paling sering dikeluhkan oleh masyarakat yang meliputi gejala-gejala seperti kesulitan memulai tidur, kesulitan mempertahankan tidur, terbangun pada dini hari dan ketidakpuasan dalam tidur. Konsekuensi penting yang bisa ditanggung oleh penderita insomnia ini berdampak pada kesehatan, pekerjaan, dan kualitas hidupnya (Morphy *et al.*, 2007). Dampak yang bisa dirasakan oleh penderita insomnia antara lain merasa kelelahan, suasana hati yang murung, mudah marah, mengantuk pada siang hari, kegelisahan dalam tidur, konsentrasi yang berkurang, buruknya daya ingat, kekurangan energi, sakit kepala, gangguan perut, serta kesalahan dalam bekerja (Rodin *et al.*, 2008).

Suatu penelitian di Korea Selatan menyatakan bahwa prevalensi insomnia berkisar antara rentang 10-40% bergantung dari bagaimana insomnia tersebut didefinisikan. Sebanyak 17% mengalami kesulitan memulai tidur sedikitnya tiga hari dalam seminggu, sedangkan 11.5% mengalami kesulitan mempertahankan tidur. (Mai dan Buysse, 2008). Berdasarkan hasil riset yang dilakukan oleh *US Census Bureau International Data Base* pada tahun 2004, didapatkan bahwa 28.035 juta jiwa (11.7%) dari 238.452 juta jiwa penduduk Indonesia terjangkit insomnia

(CureResearch, 2004). Prevalensi insomnia semakin tinggi pada wanita dan usia lanjut. Wanita yang dilaporkan mengalami insomnia sebanyak 57% sedangkan pria sebanyak 51%. Sedangkan pada usia diatas 65 tahun, prevalensi terkena gangguan insomnia sebanyak 64% (National Sleep Foundation, 2005).

Selain faktor *gender* dan usia, beberapa kondisi yang mampu meningkatkan resiko gangguan insomnia, antara lain penggunaan obat-obatan yang memiliki efek samping insomnia, gangguan jiwa, serta keadaan depresi (Rodin *et al.*, 2008).

Penanganan insomnia sendiri bisa dengan terapi obat (farmakologi) maupun terapi non-obat (non-farmakologi). Masing-masing cara tersebut memiliki kelebihan dan kekurangan. Pemberian obat ini biasanya ditujukan untuk penderita insomnia jangka pendek agar tidak berlanjut pada insomnia kronis. Salah satu jenis obat yang bisa digunakan untuk mengatasi insomnia yaitu obat golongan sedatif (Pagel, 2001; Shub *et al.*, 2009). Mekanisme kerja dari obat-obatan tersebut antara lain yaitu mengendurkan saraf, mengurangi ketegangan, dan menurunkan kewaspadaan diri (Gottesman, 2002; Edewor, 2013).

Namun disisi lain, obat-obatan tersebut mudah menyebabkan ketergantungan dan kecanduan. Selain itu, juga bisa timbul efek samping seperti kantuk, pusing, depresi, mual, dan lain-lain. Sehingga untuk mengatasi hal tersebut, dilakukan upaya pencarian alternatif lain yaitu berupa kembali kepada bahan-bahan alam yang memiliki potensi untuk bisa menimbulkan efek sedatif (Gyawali, 2010; Edewor, 2013). Dari uraian yang telah dijabarkan diatas, peluang untuk mengembangkan obat dengan efek sedatif terbuka luas, termasuk pengembangan dari bahan alam.

Indonesia merupakan negara yang memiliki keanekaragaman tanaman yang sangat tinggi dan berpotensi tinggi untuk dimanfaatkan secara maksimal. Kekayaan tanaman di Indonesia meliputi 28.000 jenis tanaman dan 7500 diantaranya adalah tanaman obat yang merupakan 10% tanaman obat di seluruh dunia (Kementrian Lingkungan Hidup Republik Indonesia, 2014).

Beberapa tanaman dari famili Asteraceae yang telah diketahui memiliki efek sedatif yaitu *Matricaria chamomile*, *Lactuca sativa*, *Cichorium intybus*, *Eclipta alba*, *Wedelia calandulaceae*, *Chrysanthemum morifolium*, *Aster glehni*, dan *Gynura aurantiaca* (Umyung) (Kurniawati, 2008; Srivastava *et al.*, 2010; Kim *et al.*, 2011; Edewor, 2013; Nomani *et al.*, 2013; Jahan *et al.*, 2014; Rahman *et al.*, 2013; Sutrisna *et al.*, 2015)

Efek sedatif *Matricaria chamomile* berasal dari kandungan flavonoidnya yaitu apigenin yang bisa berikatan dengan reseptor benzodiazepin pada otak dalam dosis ekstrak 200 mg/kgBB dan 500 mg/kgBB (Srivastava *et al.*, 2010; Asgharzade, 2015). Efek sedatif *Lactuca sativa* dan *Cichorium intybus* berasal dari senyawa golongan terpenoid yaitu lactone, lactucin, dan lactucopicrin (Edewor, 2013). *Lactuca sativa* efektif pada dosis ekstrak etanol 200, 400, dan 800 mg/kgBB (Sutrisna *et al.*, 2015). Efek sedatif *Chrysanthemum morifolium* berasal dari senyawa golongan flavonoid dan asam *hydroxycinnamoylquinic*. Ekstrak etanol dari *Chrysanthemum morifolium* ini efektif pada dosis 100 mg/kgBB (Kim *et al.*, 2011).

Tanaman famili Asteraceae yang lain yaitu *Eclipta alba*, diketahui bahwa pengujian pada ekstraknya menunjukkan adanya efek sedatif pada dosis 200 dan 400 mg/kgBB. Pada penelitian tersebut dinyatakan bahwa efek sedatif tersebut diduga berasal dari kandungan triterpenoidnya yaitu

asam ursolat dan asam oleanolat (Jena, *et al.*, 2013; Jahan *et al.*, 2015). Pada penelitian lain juga didapatkan hasil bahwa ekstrak daun *Aster glehni* mampu memperpanjang waktu tidur dalam dosis 100 dan 200 mg/kgBB (Nugroho *et al.*, 2011). Menurut Nugroho *et al.*, efek sedatif dari *Aster glehni* berasal dari kandungan senyawa fenolikanya yaitu asam *p*-kumarat dan asam kafeat. Selain itu, ekstrak etanol *Gynura aurantiaca* juga diketahui mempunyai efek sedatif pada mencit jantan dengan dosis 245 mg/kgBB yang memberikan efek setara dengan diazepam pada dosis 2 mg/kgBB (Wulan 2009).

Salah satu teori kekerabatan tumbuhan menyatakan bahwa tumbuhan dalam genus yang sama dalam famili tertentu akan mengandung senyawa-senyawa kimia atau kerangka struktur yang sama, hanya saja intensitasnya bisa berbeda bergantung kepada lingkungan dari tanaman tersebut (Astuti *et al.*, 2014).

Pemilihan tanaman *Gynura procumbens* (Lour.) Merr (sambung nyawa) untuk uji sedatif dilakukan berdasarkan pendekatan kemotaksonomi dimana tanaman ini termasuk dalam keluarga Asteraceae serta tanaman ini memiliki genus yang sama dengan *Gynura aurantiaca*. Selain itu tanaman *Gynura procumbens* (Lour.) Merr juga mengandung senyawa yang diduga memiliki efek sedatif pada tanaman famili Asteraceae yaitu terpenoid (triterpenoid), flavonoid (apigenin), dan senyawa fenolik (asam *p*-kumarat dan asam kafeat) (Syamsuhidayat *et al.*, 2001; Sudarsono *et al.*, 2002; Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia, 2010; Kaewseejan, 2015).

Pelarut untuk ekstraksi ini dipilih berdasarkan polaritas senyawa-senyawa yang diduga memiliki efek sedatif. Flavonoid (apigenin), asam *p*-kumarat dan asam kafeat larut dalam pelarut polar seperti etanol dan air.

Sedangkan terpenoid (triterpenoid) cenderung larut dalam pelarut non polar hingga semipolar seperti n-heksana atau kloroform (Ganora, 2011). Oleh sebab itu dalam penelitian ini dilakukan ekstraksi bertingkat dengan menggunakan pelarut n-heksana, kloroform, dan etanol 96%. Dengan demikian, senyawa yang diinginkan dapat terpisahkan dari senyawa kandungan lainnya, sehingga ekstrak hanya mengandung sebagian besar senyawa kandungan yang diinginkan (Departemen Kesehatan Republik Indonesia, 2000).

Salah satu alat yang dapat digunakan untuk mengetahui efek sedatif adalah rotarod. Pada alat ini, hewan coba (mencit) harus dapat menjaga keseimbangannya agar bisa bertahan pada batang yang berputar dengan kecepatan tertentu. Hasil efek sedatif dapat diketahui dari waktu jatuh (latensi) hewan coba (Deacon, 2013). Oleh karena itu, rotarod efektif digunakan untuk menguji efek sedatif daun sambung nyawa (*Gynura procumbens* (Lour.) Merr.) pada mencit (*Mus musculus*).

1.2. Rumusan Masalah

Dari uraian diatas, dapat dirumuskan permasalahan sebagai berikut: Apakah ekstrak daun *Gynura procumbens* (Lour.) Merr (sambung nyawa) dapat memberikan efek sedatif pada mencit jantan galur Balb/C?

1.3. Tujuan Penelitian

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efek sedatif dari ekstrak n-heksana, ekstrak kloroform, dan ekstrak etanol 96% dari daun *Gynura procumbens* (Lour.) Merr (sambung nyawa).

1.4. Manfaat Penelitian

Dengan adanya pembuktian efek sedatif pada daun *Gynura procumbens* (Lour.) Merr (sambung nyawa), maka selanjutnya bisa dijadikan sebagai pertimbangan untuk pengembangan obat sedatif baru.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Tinjauan tentang *Gynura procumbens* (Lour.) Merr

2.1.1. Identitas tanaman

Divisi : Spermatophyta
Subdivisi : Angiospermae
Kelas : Dicotyledonae
Bangsa : Asterales
Suku : Asteraceae
Marga : *Gynura*
Jenis : *Gynura procumbens* (Lour.) Merr.
(Syamsuhidayat dan Hutapea, 2001)



Gambar 2.1. Tanaman sambung nyawa

2.1.2 Sinonim

G. sarmentosa (Bl.) D.C., *G. scandens*, *G. finlaysoniana* D.C., *G. auranticasarmentosa*, *G. scabra*, *Cacalia procumbens* Lour., *C. sarmentosa* Bl., *C. cylindriflora* Wall., *C. reclinata* Wall., *C. finlaysoniana* Wall., *Senecio sarmentosus*, *S. Finlaysonianu* (Backer *et al.*, 1965; Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia, 2010).

2.1.3 Nama umum

Sambung nyowo, sambung nyawa, sembung nyowo, beluntas cina, daun dewa, ngokilo, daun apel (Departemen Kesehatan Republik Indonesia, 1989).

2.1.4 Penyebaran

Tumbuhan ini banyak ditemukan di Jawa pada ketinggian 1-1200 m dpl, tumbuh secara baik terutama pada ketinggian 500 m dpl. Tumbuhan ini banyak ditemukan di selokan, semak belukar, hutan terbuka, dan padang rumput (Sudarsono *et al.*, 2002; Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia, 2010).

2.1.5 Morfologi

Habitusnya yaitu semak, semusim, tinggi 10-25 cm. Batangnya lunak, penampang bulat, berambut halus, ungu kehijauan. Daun tunggal, bulat telur, tersebar mengelilingi batang, tangkai pendek, berdaging, berbulu lebat, ujung tumpul, tepi bertoreh, pangkal meruncing, pertulangan menyirip, permukaan atas hijau, permukaan bawah hijau muda dan mengkilat. Bunga majemuk, berbentuk bongkol, berbulu, tangkai 20-30 cm, kelopak hijau berbentuk cawan, mahkota 1-1.5 cm, benang sari kuningdan berbentuk jarum. Buahnya berukuran kecil berwarna coklat. Bijinya berbentuk jarum, panjang sekitar 1,5 cm, berwarna coklat. Akarnya serabut dan berwarna kuning muda (Syamsuhidayat dan Hutapea, 2001).

2.1.6 Kandungan

Daun sambung nyawa mengandung alkaloid, saponin, flavonoid, steroid (triterpenoid) dan tanin. Ekstrak yang larut dalam etanol 95% yaitu asam klorogenat, asam kafeat, asam fanilat, asam *p*-kumarat, asam *p*-hidroksi benzoat. Senyawa yang terkandung dalam ekstrak etanol daun yaitu flavon/ flavonol (3-hidroksi flavon), dengan gugus hidroksil pada

posisi 4', 7, dan 6 atau 8 dengan substitusi gugus 5-hidroksi (Syamsuhidayat dan Hutapea, 2001; Sudarsono *et al.*, 2002; Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia, 2010).

Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Rahman *et al.*, ekstrak daun sambung nyawa memiliki kandungan flavonoid, saponin, terpenoid, dan tanin (Rahman *et al.*, 2013). Dalam penelitian Kaewseejan, disebutkan bahwa kandungan flavonoid yang terdapat pada ekstrak etanol *Gynura procumbens* (Lour.) Merr yaitu rutin, myricetin, quercetin, apigenin, dan kaempferol (Kaewseejan, 2015). Selain itu tanaman ini mengandung sterol, glikosida sterol, quersetin, kaempferol-3-*O*-neohesperosida, kaempferol-3-glukosida, quercetin-3-*O*-rhamnosyl(1-6)galaktosida, quercetin-3-*O*-rhamnosyl(1-6)glukosida (Jenie *et al.*, 2015).

2.1.6 Penggunaan

Sambung nyawa digunakan oleh penduduk Indonesia dalam pengobatan penyakit limpa, ginjal, kulit, menurunkan gula darah, menurunkan tekanan darah, antikanker, dan antibiotik (Aryanti *et al.*, 2007). Suatu penelitian menyatakan bahwa daun sambung nyawa memiliki efek yang signifikan sebagai antihiperqlikemi pada tikus diabetes yang diinduksi oleh streptozotocin (Hassan *et al.*, 2010). Penelitian lain menyatakan bahwa ekstrak daun sambung nyawa menunjukkan efek yang signifikan dalam perlindungan mukosa lambung (Mahmood *et al.*, 2010). Selain itu berdasarkan suatu riset, tanaman sambung nyawa ini mampu menurunkan tekanan darah dengan mekanisme penghambatan kanal kalsium (Hoe *et al.*, 2011).

2.2. Tinjauan tentang Ekstrak

Menurut Parameter Standar Umum Ekstrak Tumbuhan Obat, ekstrak adalah sediaan kental yang diperoleh dengan mengekstraksi

senyawa aktif dari simplisia nabati atau simplisia hewani menggunakan pelarut yang sesuai, kemudian semua atau hampir semua pelarut diuapkan dan massa atau serbuk yang tersisa diperlakukan sedemikian sehingga memenuhi baku yang ditetapkan (Departemen Kesehatan Republik Indonesia, 2000).

2.2.1 Definisi

Ekstrak adalah sediaan kental yang diperoleh dengan mengekstraksi senyawa aktif dari simplisia nabati atau simplisia hewani menggunakan pelarut yang sesuai, kemudian semua atau hampir semua pelarut diuapkan dan massa atau serbuk yang tersisa diperlakukan sedemikian sehingga memenuhi baku yang ditetapkan (Departemen Kesehatan Republik Indonesia, 2000).

2.2.2 Metode Ekstraksi

2.2.2.1 Ekstraksi dengan menggunakan pelarut

A. Cara Dingin

A.1. Maserasi

Maserasi adalah proses pengekstrakan simplisia dengan menggunakan pelarut dengan beberapa kali pengocokan atau pengadukan pada suhu ruangan (kamar). Secara teknologi termasuk ekstraksi dengan prinsip metode pencapaian konsentrasi pada kesetimbangan. Maserasi kinetik berarti dilakukan pengadukan yang kontinyu (terus-menerus). Remaserasi berarti dilakukan pengulangan penambahan pelarut setelah dilakukan penyaringan maserat pertama, dan seterusnya (Departemen Kesehatan Republik Indonesia, 2000).

A.2. Perkolasi

Perkolasi adalah ekstraksi dengan pelarut yang selalu baru sampai sempurna (*exhaustive extraction*) yang umumnya dilakukan pada temperatur

ruangan. Proses terdiri dari tahap pengembangan bahan, tahap maserasi antara, tahap perkolasi sebenarnya (penetasan/ penampungan ekstrak) terus menerus sampai diperoleh ekstrak (perkolat) yang jumlahnya 1-5 kali bahan (Departemen Kesehatan Republik Indonesia, 2000).

B. Cara Panas

B.1. Refluks

Refluks adalah ekstraksi dengan pelarut pada titik didihnya selama waktu tertentu dan jumlah pelarut terbatas yang relatif konstan dengan adanya pendingin balik. Umumnya dilakukan pengulangan proses pada residu pertama 3-5 kali sehingga dapat termasuk proses ekstraksi sempurna (Departemen Kesehatan Republik Indonesia, 2000).

B.2. Soxhlet

Soxhlet adalah ekstraksi menggunakan pelarut yang selalu baru yang umumnya dilakukan dengan alat khusus sehingga terjadi ekstraksi kontinyu dengan jumlah pelarut relatif konstan dengan adanya pendingin balik (Departemen Kesehatan Republik Indonesia, 2000).

B.3. Digesti

Digesti adalah maserasi kinetik (dengan pengadukan kontinyu) pada temperatur yang lebih tinggi dari temperatur ruangan (kamar), yaitu secara umum dilakukan pada temperature 40-50⁰C (Departemen Kesehatan Republik Indonesia, 2000).

B.4. Infus

Infus adalah ekstraksi dengan pelarut air pada temperatur penangas air (bejana infus tercelup dalam penangas air mendidih, temperatur terukur 96-98⁰C) selama waktu tertentu (15-20 menit) (Departemen Kesehatan Republik Indonesia, 2000).

B.5. Dekok

Dekok adalah infus pada waktu yang lebih lama ($>30^{\circ}\text{C}$) dan temperatur sampai titik didih air (Departemen Kesehatan Republik Indonesia, 2000).

2.2.2.2 Distilasi Uap

Distilasi uap adalah ekstraksi senyawa kandungan menguap (minyak atsiri) dari bahan (segar atau simplisia) dengan uap air berdasarkan peristiwa tekanan parsial senyawa kandungan menguap dengan fase uap air dari ketel secara kontinyu sampai sempurna dan diakhiri dengan kondensasi fase uap campuran (senyawa kandungan menguap ikut terdestilasi) menjadi destilat air bersama senyawa kandungan yang memisah sempurna atau memisah sebagian (Departemen Kesehatan Republik Indonesia, 2000).

2.2.2.3 Cara Ekstraksi lainnya

(1) Ekstraksi Berkesinambungan

Proses ekstraksi yang dilakukan berulang kali dengan pelarut yang berbeda atau resirkulasi cairan pelarut dan prosesnya tersusun berurutan beberapa kali. Proses ini dilakukan untuk meningkatkan efisiensi (jumlah pelarut) dan dirancang untuk bahan jumlah besar yang terbagi dalam beberapa bejana ekstraksi (Departemen Kesehatan Republik Indonesia, 2000).

(2) Superkritikal Karbondioksida

Penggunaan prinsip superkritik untuk ekstraksi serbuk simplisia dan umumnya digunakan gas karbondioksida. Dengan variabel tekanan dan temperatur akan diperoleh spesifikasi kondisi polaritas tertentu yang sesuai untuk melarutkan golongan senyawa kandungan tertentu. Penghilangan cairan pelarut dengan mudah dilakukan karena karbondioksida menguap

dengan mudah sehingga hampir langsung diperoleh ekstrak (Departemen Kesehatan Republik Indonesia, 2000).

(3) Ekstraksi Ultrasonik

Getaran ultrasonik (> 20.000 Hz) memberikan efek pada proses ekstraksi dengan prinsip meningkatkan permeabilitas dinding sel, menimbulkan gelembung spontan (*cavitation*) sebagai stres dinamik serta menimbulkan fraksi interfase. Hasil ekstraksi bergantung pada frekuensi getaran, kapasitas alat, serta lamanya proses ultrasonikasi (Departemen Kesehatan Republik Indonesia, 2000).

(4) Ekstraksi Energi Listrik

Energi listrik digunakan dalam bentuk medan listrik, medan magnet, serta *electric discharge* yang dapat mempercepat proses dan meningkatkan hasil dengan prinsip menimbulkan gelembung spontan dan menyebarkan gelombang tekanan berkecepatan ultrasonik (Departemen Kesehatan Republik Indonesia, 2000).

2.3. Tinjauan tentang Insomnia

2.3.1. Definisi

Insomnia merupakan gangguan tidur yang terjadi apabila seseorang memiliki beberapa masalah seperti kesulitan untuk memulai tidur, sulit menjaga tidur, sering terbangun di malam hari, bangun terlalu dini dan kesulitan untuk kembali tidur, serta tidur yang tidak berkualitas (Rodin *et al.*, 2008). Insomnia merupakan gangguan tidur yang terjadi secara akut dan tidak menentu yang bisa menjadi suatu gangguan kronis yang membuat tidak nyaman (Pigeon, 2010).

2.3.2. Tipe

Insomnia dianggap sebagai suatu gangguan apabila menyebabkan kecemasan dan penderitaan yang signifikan atau memberikan dampak pada

kegiatan sehari-hari. Secara garis besar insomnia dibedakan menjadi dua tipe yaitu primer dan sekunder. Insomnia primer merupakan gangguan tidur yang tidak berhubungan dengan keadaan jiwa ataupun lingkungan. Sedangkan yang disebut sebagai insomnia sekunder adalah ketika gejala insomnia muncul dari obat-obatan, gangguan mental, gangguan tidur yang lain, atau akibat dari paparan suatu zat tertentu (Rodin *et al.*, 2008). *The International Classification of Sleep Disorders* edisi ke dua membagi insomnia menjadi beberapa tipe sebagai berikut:

1. *Adjustment insomnia*

Disebut juga sebagai insomnia akut atau insomnia jangka pendek. Biasanya disebabkan oleh stres dan cenderung hanya berlangsung beberapa hari atau minggu.

2. *Behavioral insomnia of childhood*

Perilaku pada anak-anak dimana tidur mereka tergantung pada suatu hal seperti tempat, benda, ataupun aktivitas yang ketiadaannya menyebabkan mereka tidak bisa tidur.

3. Insomnia Idiopatik

Insomnia yang muncul sejak masa anak-anak dan berlangsung seterusnya.

4. *Inadequate sleep hygiene*

Insomnia ini disebabkan karena kebiasaan tidur yang buruk sehingga menyebabkan gangguan pada jadwal tidur yang normal.

5. Insomnia karena pengaruh obat, kondisi medis, atau gangguan mental

Gangguan mental seperti depresi merupakan penyebab yang paling sering dari insomnia dibandingkan kondisi yang lain.

6. Insomnia paradoksikal

Keluhan insomnia berat yang terjadi meskipun tidak ada fakta yang objektif mengenai gangguan tidur.

7. *Psychophysiological insomnia*

Insomnia yang terjadi karena kecemasan yang berlebihan terhadap tidur dan ketidakmampuan untuk tidur.

2.3.3. Penanganan

Adapun beberapa penanganan yang dapat dilakukan untuk mengatasi insomnia yaitu:

1. *Cognitive behavioral therapy*

Terapi ini memiliki efek bermanfaat yang bisa bertahan lama (Rodin *et al.*, 2008). Terapi ini mencakup kombinasi dari beberapa terapi berikut:

- Terapi kognitif yaitu mengubah perilaku dan kepercayaan yang menghalangi untuk tidur
- Relaksasi yaitu mengistirahatkan pikiran dan tubuh
- Memperbaiki kualitas tidur dengan membenahi kebiasaan buruk yang menyebabkan kualitas tidur yang buruk
- Pembatasan tidur yaitu membatasi tidur secara ketat, kemudian secara bertahap meningkatkan waktu tidur
- Mengontrol rangsangan yaitu pergi tidur hanya ketika mengantuk, bangun tidur pada waktu yang sama setiap hari, dan menghindari tidur siang

2. Terapi farmakologi

Terapi ini meliputi penginduksi tidur yang bekerja pada sistem GABA, zat yang memiliki efek sedatif seperti antidepresan,

dan obat yang bekerja pada reseptor melatoninerjik (Pinto *et al.*, 2010).

a. Benzodiazepin

Obat golongan ini bekerja pada reseptor GABA *post sinaps*, yaitu meningkatkan efek GABA – penghambat *neurotransmitter* pada sistem saraf pusat— yang memberi efek sedasi, mengantuk, dan melemaskan otot. Contoh obat golongan ini yaitu triazolam, temazepam, diazepam, dan lorazepam (Holbrook, 2000)

Namun penggunaan obat ini harus diperhatikan terutama pada pasien yang memiliki masalah respirasi kronis (contoh: Penyakit Paru Obstruktif Kronis atau PPOK) karena efek samping yang paling sering timbul yaitu pusing, hipotensi, dan *distress* respirasi (Holbrook, 2000; Ringdahl *et al.*, 2004). Di beberapa negara seperti Denmark, Brazil, dan United Kingdom, obat golongan ini telah ditarik dari pasaran karena beberapa laporan terkait penggunaan obat ini seperti pengguna menjadi berperilaku aneh, amnesia, dan kebingungan (Holbrook, 2000).

b. Non-benzodiazepin

- Zolpidem

Merupakan golongan imidazopiridin dan selektif $\alpha 1$ agonis yang pertama. Obat ini diabsorpsi secara cepat dan memiliki waktu paruh yang pendek (2.5 jam), bioavailabilitasnya berkisar antara 65-70%, dosis terapi antara 5-10 mg, dimetabolisme pada hati dan ginjal.

Berdasar *clinical trial*, zolpidem tetap efektif dan aman untuk penggunaan yang cukup lama, lebih dari 35 hari (Scharf *et al.*, 1994; Perlis *et al.*, 2004, Pinto *et al.*, 2010).

- Zopiclone

Merupakan obat hipnotik yang direkomendasikan untuk mengatasi insomnia. Waktu paruhnya 5.3 jam, bekerja pada reseptor *subunit* $\alpha 1$ dan $\alpha 2$. Dosis yang direkomendasikan yaitu 3.7-7.5 mg (Pinto *et al.*, 2010).

- Zaleplon

Merupakan golongan pyrazolopyrimidin. Dosis yang direkomendasikan yaitu 10 mg, waktu paruh satu jam. Dengan karakteristik tersebut, obat ini diindikasikan untuk menginduksi tidur tetapi efeknya kecil dalam penjagaan tidur (Pinto *et al.*, 2010).

- Eszopiclone

Merupakan isomer dari zopiclone. Obat ini diabsorpsi secara cepat dan menunjukkan waktu paruh yang cukup panjang. Dosisnya berkisar antara 1-3 mg sebelum tidur (Fava, 2006; Roth, 2005; Pollack, 2008; Pinto *et al.*, 2010).

- Indiplon

Merupakan golongan pyrazolopyrimidine yang memiliki kesamaan dengan zolpidem, zopiclone, dan zaleplon yang selektif terhadap reseptor *subunit* $\alpha 1$. Dosis yang direkomendasikan berkisar antara 15-30 mg dan diminum sebelum tidur (Neubauer, 2005; Pinto *et al.*, 2010).

c. *Miscellaneous sleep promoting agent*

- Melatonin

Secara alami melatonin diproduksi oleh tubuh manusia oleh kelenjar pineal. Sekresinya meningkat ketika onset tidur dimulai dan menurun saat bangun tidur. Melatonin menstimulasi tidur dengan menekan sinyal bangun tidur pada hipotalamus. Dalam beberapa penelitian dinyatakan bahwa melatonin menyebabkan pusing, sakit kepala, dan lemas. Pada pemberian dosis 300 mg/ hari dapat menyebabkan fungsi ovari terhambat, sehingga obat ini tidak disarankan untuk ibu hamil dan menyusui (Kumar, 2007; Ghaddafi, 2013).

- Antihistamin

Merupakan bahan utama dalam obat tidur. Tiga turunan antihistamin yang telah mendapat persetujuan FDA yaitu difenhidramin sitrat, difenhidramin hidroklorida, dan dosilamin suksinat. Efek samping yang ditemukan pada penggunaan obat ini yaitu pusing, lemas, dan mengantuk pada siang hari. Efikasi penggunaan obat ini untuk mengatasi insomnia belum dipastikan secara signifikan (Kumar, 2007; Ghaddafi, 2013)

- Antidepresan

Trazodon. Merupakan penghambat *reuptake* serotonin dan bekerja secara antagonis pada reseptor adrenergik α_1 , 5-HT_{1A}, dan 5-HT₂. Dosis yang direkomendasikan yaitu 50mg/ hari (Kaynak, 2004; Pinto *et al.*, 2010)

Doxepin. Merupakan antidepresan trisiklik yang memiliki efek antagonis pada reseptor histamin H1/H2. Dosis yang efektif yaitu 1-6 mg/ malam (Hajak, 2001; Pinto *et al.*, 2010)

- Valerian

Berasal dari tanaman *Valeriana officinalis*, diduga bekerja pada reseptor GABA, onset kerjanya lambat sehingga tidak cocok untuk insomnia akut (Kumar, 2007; Ghaddafi, 2013).

2.4. Tinjauan tentang Sedatif

2.4.1. Pengertian

Sedatif adalah kemampuan untuk mengurangi kecemasan dan menimbulkan efek tenang serta menurunkan kemampuan untuk dirangsang (Katzung *et al.*, 2012; Lee *et al.*, 2015).

2.4.2. Obat Sedatif

Obat golongan benzodiazepin dan barbiturat merupakan dua golongan obat yang biasa digunakan untuk sedatif.

1. Benzodiazepin

Contoh obatnya yaitu diazepam, klordiazepoksid, flurazepam, desmetildiazepam, oxazepam, lorazepam, nitrazepam, triazolam, dan alprazolam. Mekanisme kerja dari benzodiazepin yaitu meningkatkan efek GABA secara alosterik tanpa secara langsung mengaktifkan reseptor GABA atau membuka kanal klorida yang terkait. Penguatan konduktansi ion klorida yang dipicu oleh interaksi benzodiazepin dengan GABA menyebabkan peningkatan frekuensi terbukanya kanal (Katzung *et al.*, 2012).

yang dipicu oleh interaksi dengan GABA dan reseptor GABA_A. Kanal klorida yang terbuka menyebabkan banyak ion klorida yang masuk ke dalam sel dan mengakibatkan hiperpolarisasi sehingga mengurangi kemampuan sel untuk dirangsang (Eugen, 2009; Katzung *et al.*, 2007).

GABA adalah neurotransmitter penghambat utama pada sistem saraf pusat. Penelitian elektrofisiologik menunjukkan bahwa golongan benzodiazepin memperkuat inhibisi GABAergik pada semua tingkat neuroaksis, termasuk medula spinalis, hipotalamus, hipokampus, substansia nigra, korteks serebeli, dan korteks serebri. Benzodiazepin tampaknya meningkatkan efisiensi penghambatan sinaps GABAergik. Golongan benzodiazepin tidak menggantikan GABA, tetapi meningkatkan efek GABA secara alosterik tanpa secara langsung mengaktifkan reseptor GABA atau membuka kanal klorida yang terkait (Katzung *et al.*, 2007).

2.5.3. Sifat Farmakokinetik

Diazepam akan mencapai kadar puncak dalam darah dalam 1-2 jam dan memiliki waktu paruh 20-80 jam (Katzung *et al.*, 2007).

2.5.4. Rute Pemakaian

Diazepam dapat digunakan secara oral, injeksi intramuskular, injeksi intravena, ataupun rektal (McEvoy, 2011).

2.5.5. Kegunaan

Diazepam dapat digunakan untuk gangguan kecemasan, anestesi ringan, *alcohol withdrawal*, *neonatal opiate withdrawal*, *seizure disorder*, sedasi, infark miokard, dan epilepsi (McEvoy, 2011).

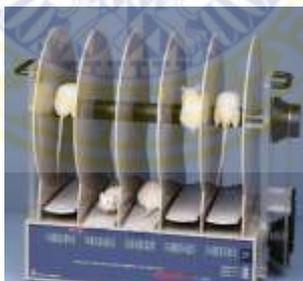
2.5.6. Dosis

Dosis diazepam yang lazim digunakan untuk sedasi yaitu 5 mg dua kali sehari (Katzung *et al.*, 2007)

2.6. Tinjauan tentang Alat Rotarod

Rotarod merupakan alat yang dapat digunakan untuk mengukur koordinasi motorik pada hewan pengerat (mencit dan tikus). Pada alat ini, hewan coba diletakkan pada batang horizontal yang berputar. Batang horizontal tersebut memiliki permukaan yang menonjol sehingga tidak licin dan hewan coba dapat berpegangan. Namun dalam hal ini perlu diperhatikan kesesuaiannya karena apabila tonjolan-tonjolan terlalu besar akan membuat hewan coba dapat berpegangan dengan baik dan pergerakannya akan menjadi statis. Sedangkan apabila tonjolan terlalu kecil mencit menjadi mudah jatuh karena tidak bisa berpegangan (Deacon, 2013).

Pada alat ini terdapat model pengaturan kecepatan berupa kecepatan statis dan kecepatan akselerasi. Rentang kecepatan rata-rata pada alat yaitu antara 4-40 rpm dan akselerasi percepatannya 20 rpm/menit. Data yang bisa didapatkan dari percobaan dengan menggunakan alat ini yaitu berupa waktu jatuh ataupun kecepatan pada saat hewan coba jatuh (Stanford Behavioral and Functional Neuroscience Laboratory, 2007; Deacon, 2013)



Gambar 2.3 Alat rotarod (Gulinello, 2016)

BAB III

KERANGKA KONSEPTUAL

3.1. Landasan Berpikir

Insomnia merupakan salah satu gangguan tidur yang paling sering dikeluhkan oleh masyarakat yang meliputi gejala-gejala seperti kesulitan memulai tidur, kesulitan mempertahankan tidur, terbangun pada dini hari dan ketidakpuasan dalam tidur (Morphy *et al.*, 2007).

Prevalensi penduduk Indonesia yang terjangkit insomnia yaitu 28.035 juta jiwa (11.7%) dari 238.452 juta jiwa (CureResearch, 2004). Prevalensi insomnia semakin meninggi pada wanita dan usia lanjut. Wanita yang dilaporkan mengalami insomnia sebanyak 57% sedangkan pria sebanyak 51%. Sedangkan pada usia diatas 65 tahun, prevalensi terkena gangguan insomnia sebanyak 64% (National Sleep Foundation, 2005).

Konsekuensi penting yang bisa ditanggung oleh penderita insomnia ini berdampak pada kesehatan, pekerjaan, dan kualitas hidupnya (Morphy *et al.*, 2007). Jika diuraikan lebih mendalam lagi, insomnia juga menimbulkan konsekuensi lain yaitu konsekuensi ekonomi terkait *cost* yang secara langsung maupun tidak langsung dikeluarkan oleh penderita untuk mengatasi insomnia, konsekuensi kesehatan seperti *mood disorder* dan perubahan imunitas, serta konsekuensi berupa gangguan kecemasan dan penyalahgunaan obat (Pigeon, 2010).

Insomnia bisa diatasi baik secara farmakologi maupun non farmakologi atau kombinasi dari keduanya. Contoh terapi non farmakologi insomnia yaitu relaksasi, pembatasan tidur, pengatasan rangsangan tidur, dan perbaikan kualitas tidur (Rodin *et al.*, 2008).

Sedangkan terapi farmakologi yang biasa diberikan kepada penderita insomnia yaitu benzodiazepin, zolpidem, zopiclone, ataupun zaleplon. Obat-obatan tersebut bekerja dengan mengendurkan saraf, mengurangi ketegangan, dan menurunkan kewaspadaan diri (Gottesman, 2002; Edewor, 2013).

Namun obat-obatan tersebut mudah menyebabkan ketergantungan dan kecanduan. Diluar dampak negatif tersebut, juga bisa timbul efek samping seperti kantuk, pusing, depresi, mual, dll. Sehingga untuk mengatasi hal tersebut, perlu dicari alternatif lain yaitu berupa kembali kepada bahan-bahan alam yang berpotensi untuk bisa menimbulkan efek sedatif (Gyawali, 2010; Edewor, 2013).

Beberapa tanaman dari famili Asteraceae yang telah diketahui memiliki efek sedatif yaitu *Matricaria chamomile*, *Lactuca sativa*, *Cichorium intybus*, *Eclipta alba*, *Wedelia calandulaceae*, *Chrysanthemum morifolium*, *Aster glehni*, dan *Gynura aurantiaca* (Umyung) (Kurniawati, 2008; Srivastava *et al.*, 2010; Kim *et al.*, 2011; Edewor, 2013; Nomani *et al.*, 2013; Jahan *et al.*, 2014; Rahman *et al.*, 2013; Sutrisna *et al.*, 2015).

Kandungan tanaman-tanaman tersebut yang berperan dalam memberikan efek sedatif yaitu terpenoid (triterpenoid), flavonoid (apigenin), senyawa fenolik (asam *p*-kumarat dan asam kafeat) (Srivastava *et al.*, 2010; Edewor, 2013; Sutrisna *et al.*, 2015; Kim *et al.*, 2011; Nugroho *et al.*, 2011). Senyawa-senyawa tersebut juga dimiliki oleh tanaman *Gynura procumbens* (Lour.) Merr (sambung nyawa).

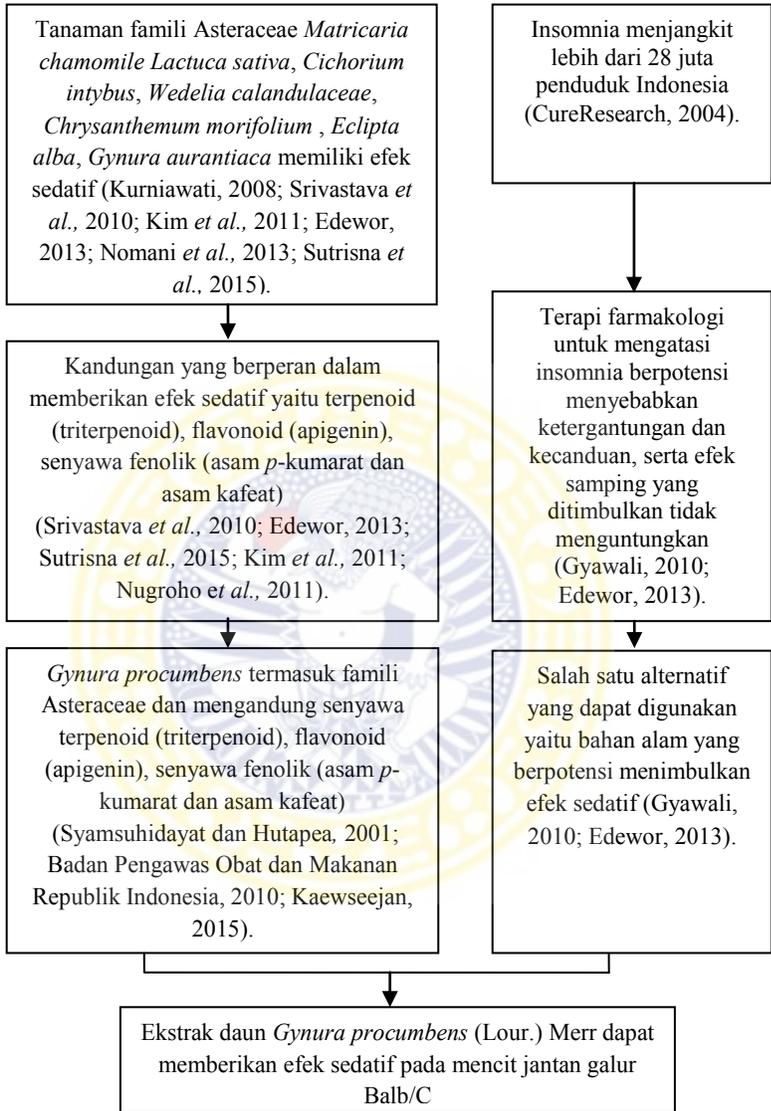
Melihat dari sudut pandang kekerabatan bahwa makin dekat kekerabatan suatu tanaman, maka semakin banyak persamaan cirinya dan dengan pendekatan kemotaksonomi, ada dugaan bahwa ekstrak daun sambung nyawa juga memiliki efek sedatif.

Flavonoid (apigenin), asam *p*-kumarat dan asam kafeat larut dalam pelarut polar seperti etanol dan air. Sedangkan terpenoid (triterpenoid) cenderung larut dalam pelarut non polar hingga semipolar seperti n-heksana atau kloroform (Ganora, 2011). Oleh sebab itu dalam hal ini dapat digunakan pelarut n-heksana, kloroform, dan etanol 96%. Sampai saat ini belum ada penelitian mengenai efek sedatif ekstrak daun *Gynura procumbens* (Lour.) Merr sehingga perlu dilakukan penelitian lebih lanjut untuk membuktikan hal tersebut.

3.2. Hipotesis Penelitian

Ekstrak daun *Gynura procumbens* (Lour.) Merr dapat memberikan efek sedatif pada mencit jantan galur Balb/C





Gambar 3.1 Kerangka Konseptual

BAB IV

METODE PENELITIAN

4.1. Bahan Penelitian

4.1.1. Bahan Tanaman

Dalam penelitian ini digunakan daun tanaman *Gynura procumbens* (Lour.) Merr yang didapatkan dan dideterminasi di Materia Medika, Batu, Jawa Timur.

4.1.2. Ekstrak Tanaman

Dalam penelitian ini digunakan ekstrak n-heksana, ekstrak kloroform dan ekstrak etanol 96% daun *Gynura procumbens* (Lour.) Merr (sambung nyawa) yang pembuatannya dikerjakan di Laboratorium Penelitian Fitokimia, Fakultas Farmasi, Universitas Airlangga, Surabaya.

4.1.3. Pelarut

Pelarut yang digunakan dalam penelitian ini antara lain n-heksana, kloroform, etanol 96%, dan aquadestilata

4.1.4. Hewan Coba

Dalam penelitian ini digunakan mencit jantan galur Balb/c yang didapatkan di Pusvetma (Pusat Veteriner Farma) Surabaya. Kriteria mencit yang digunakan yaitu berumur 2-3 bulan, berat badan 25-35 gram, sehat dan tidak cacat. Hewan coba dipelihara dengan kondisi laboratorium yang sama, yaitu suhu $20^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$, ventilasi yang cukup, dan dikondisikan gelap terang selama 12 jam. Hewan coba diberi makanan dan minuman dengan cara yang sama setiap pagi (Fawcett, 2012)

Sebelum diberi perlakuan hewan coba dikelompokkan sesuai jenis perlakuan dan diadaptasi selama satu minggu. Penimbangan dilakukan sesaat sebelum perlakuan.

4.1.5. Bahan Pembanding Uji Sedatif

Bahan pembanding yang digunakan dalam penelitian ini adalah diazepam.

4.2. Instrumen Penelitian

4.2.1. Alat Untuk Ekstraksi

Alat yang digunakan untuk proses ekstraksi dalam penelitian ini adalah penyerbuk daun, neraca analitik, maserator, gelas ukur, corong Buchner, pompa vakum, kertas saring, labu alas bulat, rotavapor (*rotary evaporation*), dan cawan porselen.

4.2.2. Alat Untuk Uji Sedatif

Alat yang digunakan untuk uji sedatif pada penelitian ini adalah timbangan hewan coba, neraca analitik, sonde, botol timbang, gelas beaker, mortar, stamper, labu ukur 5 ml dan 10 ml, *stopwatch*, dan alat rotarod.

4.2.3. Lokasi Penelitian

Penelitian dilaksanakan di Laboratorium Fitokimia dan Laboratorium Hewan Coba Fakultas Farmasi Universitas Airlangga, Surabaya.

4.3. Variabel Penelitian

Variabel bebas : jenis ekstrak daun *Gynura procumbens*

Variabel tergantung : waktu jatuh mencit dari alat rotarod

Variabel terkontrol : galur, usia, berat badan, makanan, minuman, dan kandang mencit

4.4. Rancangan Penelitian

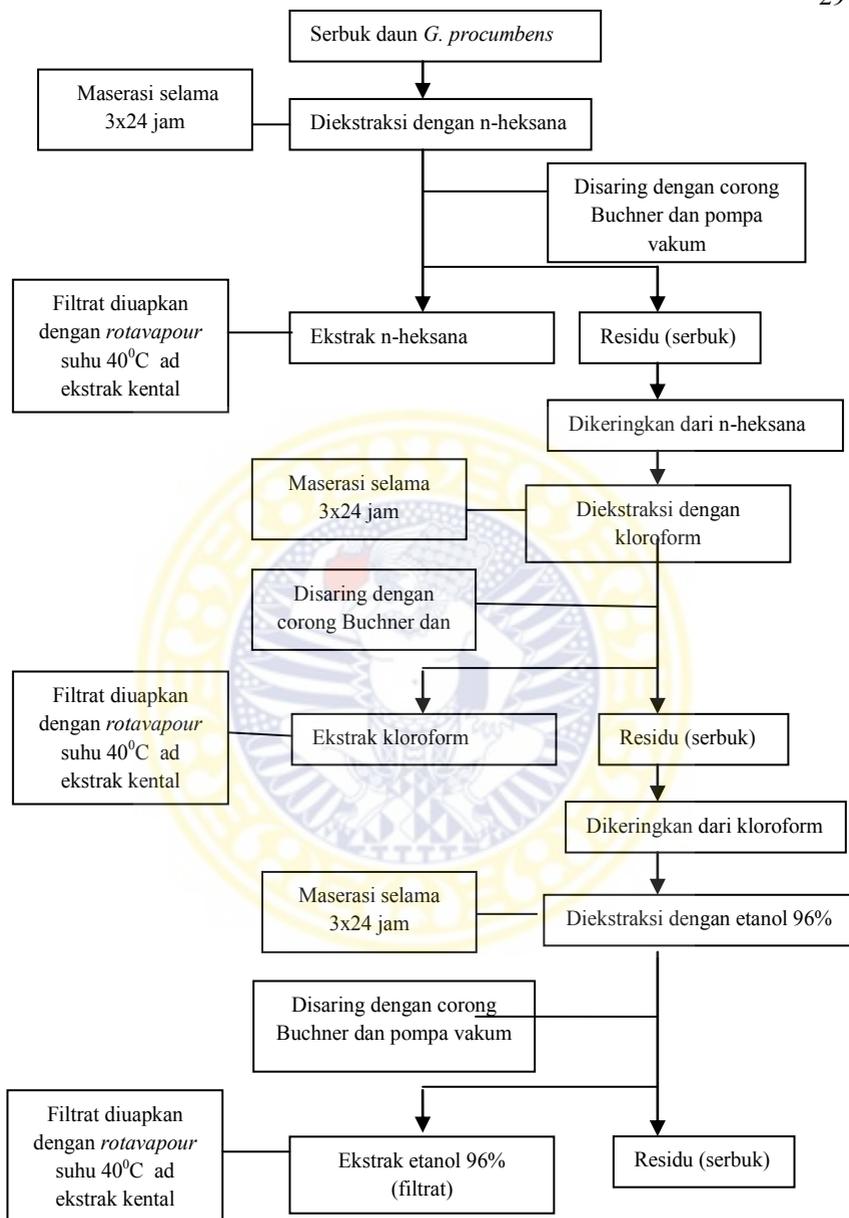
4.4.1. Pembuatan Ekstrak

Daun *Gynura procumbens* (Lour.) Merr yang masih segar dikeringkan tanpa terkena sinar matahari secara langsung. Setelah kering, daun digiling untuk mendapatkan serbuk halus. Setelah itu serbuk halus

ditimbang sebanyak 50,0 gram dan dimaserasi dengan menggunakan pelarut n-heksana sebanyak 5 kali berat serbuk dan didiamkan selama 24 jam.

Setelah dilakukan pendiaman, rendeman ekstrak tersebut disaring dengan menggunakan corong Buchner dan pompa vakum untuk mengambil filtratnya. Perendaman tersebut diulang sebanyak tiga kali. Setelah itu serbuk bekas rendeman tadi dikeringkan dengan cara diangin-anginkan. Setelah kering serbuk kembali dimaserasi dengan pelarut kloroform dan dilanjutkan dengan prosedur yang sama seperti pelarut n-heksana. Kemudian serbuk bekas rendaman kembali dikeringkan dan dimaserasi dengan pelarut etanol 96%.

Selanjutnya filtrat yang telah didapatkan dari maserasi dengan tiga pelarut tersebut diuapkan menggunakan alat *rotavapour (rotary evaporator)* sampai didapatkan ekstrak yang kental. Ekstrak kental tersebut kemudian dioven dengan suhu 40⁰ C sampai pelarut menguap seluruhnya. Ekstrak daun *Gynura procumbens* (Lour.) Merr (sambung nyawa) siap digunakan untuk uji efek sedatif secara *in vivo*.



Gambar 4.1 Skema Rancangan Kerja Ekstraksi

4.4.2. Skrining Fitokimia dan Profil Kromatografi

Setelah proses pembuatan ekstrak selesai, dilakukan skrining fitokimia golongan senyawa yang diduga memiliki efek sedatif yaitu golongan flavonoid, terpenoid, dan polifenol.

a. Flavonoid

Identifikasi senyawa flavonoid dilakukan dengan eluen n-heksana : etil asetat (3:1) dan penampak noda sitrat borat

b. Terpenoid

Identifikasi senyawa terpenoid dilakukan dengan eluen n-heksana : etil asetat (3:1) dengan penampak noda anisaldehyd asam sulfat

c. Polifenol

Identifikasi senyawa polifenol dilakukan dengan eluen kloroform : etil asetat : air (0.5:9:0.5) dan penampak noda pereaksi FeCl_3

Selain itu juga dilakukan *scanning* pada ketiga ekstrak dengan menggunakan alat CAMAG TLC Scanner pada panjang gelombang 254 nm. Eluen yang digunakan yaitu n-heksana : etil asetat (7:3).

4.4.3. Penentuan Jumlah Sampel

Dalam penelitian ini, jumlah mencit yang digunakan tiap kelompok yaitu 7 ekor mencit. Penentuan jumlah sampel tiap kelompok ini berdasarkan pada nilai standar deviasi dari percobaan sejenis yang sudah pernah dilakukan (Lwanga and Lemeshow, 1991) dengan rumus sebagai berikut:

$$n = \frac{2\sigma^2(Z_{1-\frac{\alpha}{2}} + Z_{1-\beta})}{(\mu_1 - \mu_2)^2}$$

Dengan memasukkan hasil penelitian Haq (2009):

- Level of significance (%)* $\alpha=5$
- Power of test (%)* $\beta=80$
- Population Standard Deviation* $\sigma=1785$
- Population of variance* $\sigma^2=3186225$
- Test value of population mean* $\mu_1=2560$
- Anticipate population mean* $\mu_2=10$
- Sample size* $n=7$

4.4.4. Penentuan Dosis Pemberian

Pada penelitian ini, mencit dibagi menjadi 5 kelompok perlakuan yaitu:

a. Kelompok uji

Pada kelompok ini, ekstrak n-heksana, ekstrak kloroform, dan ekstrak etanol 96% daun *Gynura procumbens* (Lour.) Merr diberikan masing-masing dengan dosis sebesar 500 mg/kgBB secara oral

b. Kelompok kontrol negatif

Kelompok kontrol negatif diberikan tween 10% sebagai blanko secara oral

c. Kelompok kontrol positif

Kelompok kontrol positif diberikan suspensi diazepam dengan dosis 1,3 mg/kgBB secara oral

4.5. Uji Efek Sedatif

Total 35 mencit yang terbagi dalam 5 kelompok perlakuan dilatih dengan menggunakan alat rotarod 15 menit per hari selama satu minggu. Mencit yang digunakan uji yaitu mencit uji yang dapat bertahan lebih dari 300 detik. Pada hari dimana akan dilakukan uji, tiap mencit diletakkan pada alat

rotarod dan alat diatur dengan kecepatan 30 putaran/ menit dan dicatat waktu jatuh mencit sebagai data sebelum perlakuan. Setelah itu, tiap mencit yang sudah jatuh diberi perlakuan sesuai dengan kelompok perlakuannya dan ditunggu selama 1 jam. Setelah 1 jam, mencit kembali diletakkan pada alat rotarod dan diputar dengan kecepatan yang sama kemudian dihitung waktu jatuhnya sebagai data setelah perlakuan (Kudagi *et al.*, 2012; Scholz, 2015)

4.6 Analisis Data

Data yang didapatkan dari penelitian yaitu berupa waktu jatuh sebelum perlakuan dan waktu jatuh sesudah perlakuan. Kedua data tersebut kemudian dibuat perbandingan dan dilakukan analisis yang pertama yaitu analisis *one way ANOVA Levene test* yang digunakan untuk mengetahui homogenitas data dan analisis *Shapiro Wilk* untuk mengetahui normalitas data. Jika didapatkan harga $p < 0.05$ yang artinya bahwa data tidak homogen dan distribusinya tidak normal, maka analisis dilanjutkan dengan *nonparametric test* yaitu dengan *Kruskal Wallis* dan *Mann Whitney*. Dari analisis tersebut akan didapatkan harga p tiap dua kelompok yang dibandingkan. Harga p ini memiliki arti yaitu tidak ada perbedaan bermakna antara dua kelompok apabila $p > 0.05$ dan ada perbedaan bermakna apabila $p < 0.05$ (Kementrian Pendidikan dan Kebudayaan Republik Indonesia, 2014; Sutrisna, 2015).

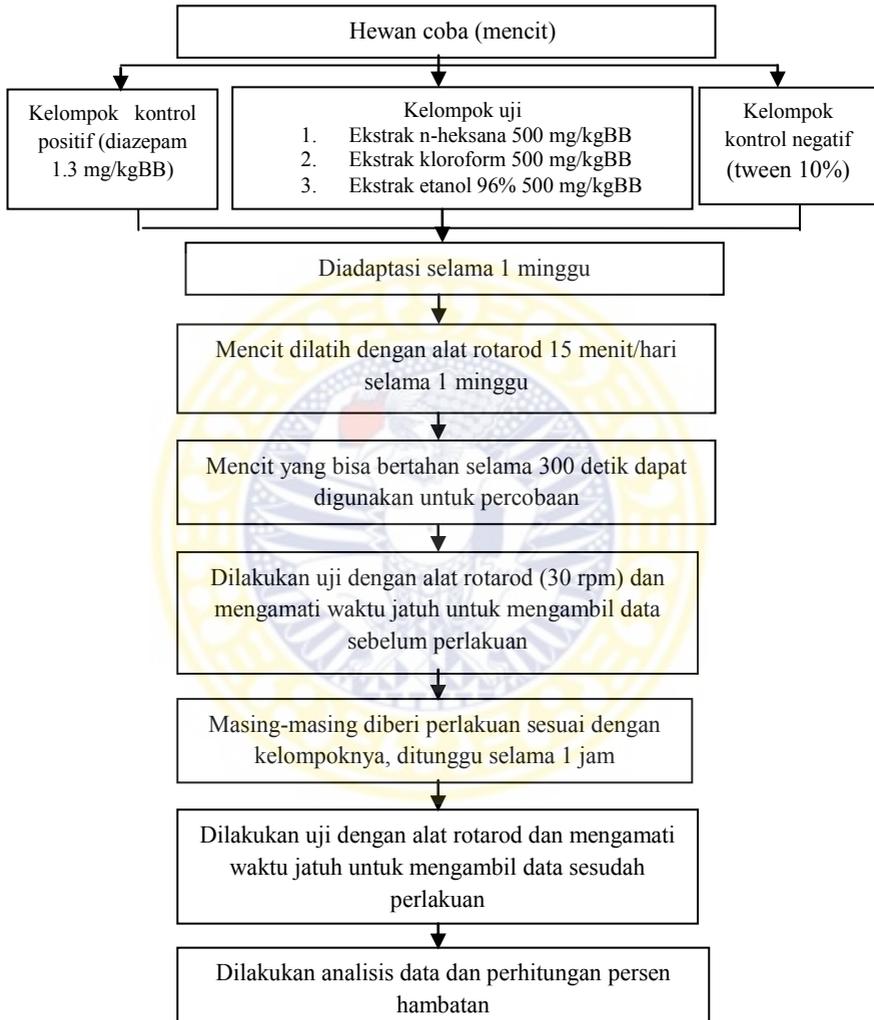
Selain dilakukan analisis tersebut, dari data yang telah didapatkan juga dihitung persen hambatan (Mahendran, 2014) dengan rumus sebagai berikut:

$$1 - \frac{\text{waktu jatuh sebelum perlakuan}}{\text{waktu jatuh setelah perlakuan}} \times 100\%$$

Persen hambatan yang melebihi 50% dapat dianggap sebagai konsentrasi yang efektif (EC_{50}) karena dapat memberikan efek 50% dari efek maksimalnya. Sedangkan untuk data dengan waktu jatuh sesudah perlakuannya lebih besar atau sama dibandingkan dengan waktu jatuh sebelum perlakuan, maka persen hambatannya dianggap nol atau tidak ada hambatan (Mahendran *et al.*, 2014; Revees *et al.*, 2015).



Berikut ini skema rancangan penelitian uji efek sedatif ekstrak daun *Gynura procumbens* (Lour.) Merr (sambung nyawa) pada mencit jantan galur Balb/c:



Gambar 4.2 Skema Rancangan Percobaan

BAB V

HASIL PENELITIAN

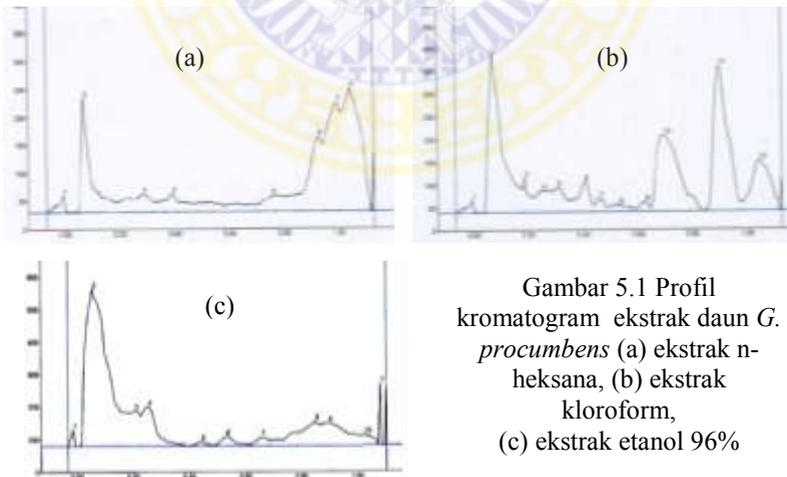
5.1. Hasil Ekstraksi Daun *G. procumbens* (Lour.) Merr

Tabel V.1 Berat dan rendemen hasil ekstraksi daun *Gynura procumbens* (Lour.) Merr secara maserasi dengan berat bahan awal yaitu 50.0 gram dan perbandingan pelarut yaitu 1:5

Hasil Ekstraksi	Berat (gram)	Rendemen (%)
Ekstrak n-heksana	1.0667	2.1
Ekstrak kloroform	0.8835	1.8
Ekstrak etanol 96%	3.2835	6.6

5.2. Hasil Profil Kromatogram Ekstrak *G. procumbens* (Lour.) Merr

Ketiga ekstrak dieluasi dengan n-heksana : etil asetat (7: 3) dan di scan dengan menggunakan CAMAG TLC Scanner pada panjang gelombang 254 nm. Pada ekstrak n-heksana didapatkan 8 puncak, kloroform 12 puncak dan etanol 96% 11 puncak.



Gambar 5.1 Profil kromatogram ekstrak daun *G. procumbens* (a) ekstrak n-heksana, (b) ekstrak kloroform, (c) ekstrak etanol 96%

5.3. Hasil Uji Efek Sedatif

Tabel V.2 Data waktu jatuh mencit sebelum dan sesudah perlakuan dengan menggunakan alat rotarod pada kecepatan 30 rpm.

Kelompok Perlakuan	Waktu jatuh mencit (detik)		% hambatan*
	Sebelum perlakuan	Sesudah perlakuan	
Kontrol positif	6000	460	92.33
	1573	1189	24.41
	6000	3622	39.63
	1012	416	58.89
	729	190	73.94
	362	119	67.13
	903	435	51.83
	Rata-rata ± SD		58.31±22.43
Kontrol negatif	915	1260	0
	537	4882	0
	1957	6000	0
	6000	6000	0
	525	535	0
	1450	1659	0
	924	1842	0
	Rata- rata ± SD		0
Ekstrak n-heksana	641	1269	0
	1470	6000	0
	798	6000	0
	6000	6000	0
	732	6000	0
	2941	3220	0
	482	624	0
	Rata- rata ± SD		0
Ekstrak kloroform	495	1050	0
	6000	6000	0
	626	6000	0
	1184	2662	0
	5162	5802	0
	721	1365	0
	548	2032	0
	Rata- rata ± SD		0

Ekstrak etanol 96%	494	24	95.14
	431	29	93.27
	2369	886	62.60
	6000	425	92.92
	779	130	83.31
	2653	1437	45.83
	3110	2929	5.82
	Rata-rata ± SD		68.41±33.21

*rumus % hambatan= $[(1-(\text{sebelum}/\text{sesudah perlakuan}) \times 100\%)]$ dan nilai yang negatif langsung dianggap 0 atau tidak memiliki hambatan

Tabel V.3 Harga p hasil analisis dengan *Mann Whitney*

Kelompok	Kontrol positif	Kontrol negatif	Ekstrak n-heksana	Ekstrak kloroform	Ekstrak etanol 96%
Kontrol positif	-	0.003*	0.002*	0.002*	0.277
Kontrol negatif	0.003*	-	0.522	0.371	0.003*
Ekstrak n-heksana	0.002*	0.522	-	1.00	0.002*
Ekstrak kloroform	0.002*	0.371	1.00	-	0.002*
Ekstrak etanol 96%	0.277	0.003*	0.002*	0.002*	-

* $p < 0.05$ = ada perbedaan bermakna antara dua perlakuan

5.4. Hasil Skrining Fitokimia Ekstrak Daun *G. procumbens* (Lour.) Merr.

5.4.1. Identifikasi Senyawa Flavonoid

Identifikasi senyawa flavonoid dilakukan dengan eluen n-heksana : etil asetat (3:1) dan penampak noda sitrat borat. Setelah

plat KLT disemprot dengan penampak noda, muncul noda berwarna kuning intensif yang menunjukkan adanya senyawa flavonoid dalam ketiga ekstrak daun sambung nyawa.



Gambar 5.2 Hasil identifikasi senyawa golongan flavonoid (A) ekstrak n-heksana, (B) ekstrak kloroform, (C) ekstrak etanol 96%)

5.4.2. Identifikasi Senyawa Polifenol

Identifikasi senyawa polifenol dilakukan dengan eluen kloroform : etil asetat : air (0.5:9:0.5) dan penampak noda pereaksi FeCl_3 . Setelah plat KLT disemprot dengan penampak noda, muncul noda berwarna hitam yang menunjukkan adanya senyawa polifenol pada ekstrak etanol 96%.



Gambar 5.3 Hasil identifikasi senyawa golongan polifenol (A) ekstrak n-heksana, (B) ekstrak kloroform, (C) ekstrak etanol 96%)

5.4.3. Identifikasi Senyawa Terpenoid

Identifikasi senyawa polifenol dilakukan dengan eluen n-heksana : etil asetat (3 : 1) dan penampak noda anisaldehid asam sulfat. Setelah plat KLT disemprot dengan penampak noda dan dipanaskan, muncul noda berwarna ungu yang menunjukkan adanya senyawa terpenoid pada ketiga ekstrak



Gambar 5.4 Hasil identifikasi senyawa golongan terpenoid (A) ekstrak n-heksana, (B) ekstrak kloroform, (C) ekstrak etanol 96%)

BAB VI

PEMBAHASAN

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efek sedatif pada ekstrak daun sambung nyawa atau *Gynura procumbens* (Lour.) Merr secara *in vivo*. Daun sambung nyawa didapatkan dari UPT Materia Medica Batu, Jawa Timur. Tahap awal, daun segar sambung nyawa disortasi basah untuk memisahkan daun dari kotoran dan bahan asing lainnya, kemudian dicuci dan dikeringkan. Tujuan dilakukan pengeringan yaitu mengurangi kadar air yang merupakan media pertumbuhan yang baik untuk mikroba dan menghentikan proses enzimatik sehingga simplisia bisa disimpan lebih lama dan tidak mudah rusak (Prasetyo, 2013).

Daun yang telah kering kemudian disortasi kering yaitu memisahkan daun yang rusak ataupun ditumbuhi jamur selama proses pengeringan (Narulita, 2014). Setelah itu, simplisia daun yang telah kering dihaluskan menjadi serbuk. Tujuan dari penyerbukan ini yaitu memperkecil ukuran simplisia agar luas permukaan meningkat dan pelarut nantinya dapat berpenetrasi dengan efektif (Puzi *et al.*, 2015).

Kemudian, serbuk simplisia daun sambung nyawa diekstraksi secara maserasi dengan pelarut n-heksana, kloroform, dan etanol 96% secara berurutan. Pemilihan tiga pelarut ini didasarkan pada kepolaran senyawa-senyawa yang diduga memiliki efek sedatif pada tanaman Asteraceae yaitu flavonoid (apigenin), senyawa fenolik (asam *p*-kumarat dan asam kafeat), dan terpenoid (triterpenoid). Flavonoid (apigenin), asam *p*-kumarat, dan asam kafeat larut dalam pelarut polar seperti etanol dan air. Sedangkan terpenoid (triterpenoid) cenderung larut dalam pelarut non polar hingga semipolar seperti n-heksana atau kloroform (Ganora, 2011).

Sebanyak 50 gram serbuk simplisia daun sambung nyawa direndam dengan pelarut sejumlah 250 ml selama 3 x 24 jam. Setelah itu, hasil ekstraksi diuapkan dengan *rotary evaporator* sampai kental dan dimasukkan ke dalam oven suhu 40⁰C sampai berat konstan.

Penelitian uji efek sedatif ini dilakukan dengan alat rotarod. Rotarod merupakan salah satu alat yang digunakan untuk menilai koordinasi motorik dari hewan coba (Deacon, 2013). Sebelum digunakan untuk penelitian, mencit dikelompokkan menjadi 5 kelompok, tiap kelompok terdiri dari 7 mencit dan diadaptasi terlebih dahulu selama satu minggu. Setelah itu mencit dilatih agar terbiasa dengan alat rotarod sehingga hasil yang didapatkan valid, yaitu mencit memang jatuh karena larutan uji yang diberikan memiliki efek sedasi, bukan karena mencit belum terbiasa dengan alat. Mencit dilatih selama seminggu dimana lama berlatih tiap harinya yaitu 15 menit. Mencit yang dapat bertahan selama 300 detik dapat digunakan untuk melakukan percobaan (Kudagi *et al.*, 2012; Scholz, 2015). Tahap pertama, mencit diletakkan pada alat rotarod dengan kecepatan 30 rpm dan dicatat waktu jatuhnya. Kemudian mencit diberi larutan sampel secara per oral sesuai dengan kelompok perlakuannya dan ditunggu selama satu jam karena *onset of action* dari diazepam sendiri adalah satu jam (Katzung *et al.*, 2007). Setelah itu mencit kembali di letakkan pada alat rotarod dengan kecepatan 30 rpm dan dicatat waktu jatuhnya.

Hasil yang didapatkan kemudian diolah secara statistik dengan menggunakan analisis *one way ANOVA Levene test*, *Shapiro Wilk*, dan *non parametric test*. Jenis statistik tersebut dipilih karena jumlah kelompok yang dibandingkan lebih dari dua serta data yang didapatkan tidak homogen dan distribusinya tidak normal.

Analisis yang pertama yaitu menggunakan *one way ANOVA Levene test* untuk mengetahui homogenitasnya dan didapatkan harga $p=0.008$ ($p<0.05$) yang artinya bahwa data tidak homogen. Kemudian dilakukan analisis dengan *Shapiro Wilk* untuk mengetahui normalitas dari data dan didapatkan harga $p<0.05$ yang artinya bahwa distribusi data tidak normal. Karena data tidak homogen dan distribusinya tidak normal, maka analisis dilanjutkan dengan *nonparametric test* yaitu dengan *Kruskal Wallis* dan *Mann Whitney*. Dari analisis dengan *Kruskal Wallis* didapatkan harga $p=0.000$ ($p<0.05$) yang artinya ada perbedaan bermakna setidaknya antara dua perlakuan pada percobaan (Amalia, 2009; Kementerian Pendidikan dan Kebudayaan Republik Indonesia, 2014).

Pada analisis dengan *Mann Whitney* didapatkan hasil bahwa ada perbedaan bermakna antara kontrol positif dengan ekstrak n-heksana ($p=0.002$) dan ekstrak kloroform ($p=0.002$). Sedangkan dengan ekstrak etanol 96%, didapatkan perbedaan hasil yang tidak bermakna ($p=0.277$).

Selain pengolahan secara statistik, data juga diolah dengan membandingkan antara waktu jatuh sebelum dan sesudah perlakuan. Dengan menggunakan rumus $[(1-(\text{sebelum}/\text{sesudah perlakuan}) \times 100\%]$ bisa didapatkan persen hambatan dari masing-masing perlakuan (Mahendran *et al.*, 2014; Sutrisna, 2015). Untuk kelompok kontrol negatif, ekstrak n-heksana dan ekstrak kloroform persen hambatannya adalah 0 atau tidak ada efek penghambatan karena waktu jatuh sesudah perlakuan tidak menunjukkan penurunan dan justru meningkat atau kurang lebih sama dengan waktu jatuh sebelum perlakuan. Sedangkan untuk kontrol positif, rata-rata persen hambatan yang didapat adalah 58.31 ± 22.43 dan untuk ekstrak etanol 96% rata-rata persen hambatan yang didapat yaitu 68.41 ± 33.21 . Persen hambatan yang melebihi 50% dapat dianggap sebagai

konsentrasi yang efektif (EC_{50}) karena dapat memberikan efek 50% dari efek maksimalnya (Revees *et al.*, 2015).

Nilai standar deviasi dari percobaan dipengaruhi oleh berbagai faktor. Meskipun mencit berasal dari satu galur, mereka tetap memiliki karakteristik individu yang berbeda. Untuk mengontrol variasi tersebut seluruh mencit sudah dikondisikan secara seragam mulai dari cara penanganan, usia, jenis kelamin, jumlah makanan, cara melatih, dan lain-lain (Sjoberg, 2015).

Dari hasil tersebut dapat diketahui bahwa ekstrak etanol 96% daun sambung nyawa memiliki efek sedatif, sedangkan ekstrak n-heksana dan ekstrak kloroform tidak. Persen hambatan dari ekstrak etanol 96% lebih baik dibandingkan diazepam yang dalam hal ini dosis yang digunakan yaitu diazepam 10 mg. Keseluruhan kandungan suatu ekstrak dapat bekerja lebih baik dibanding senyawa tunggal dalam dosis yang sama karena kandungan dalam ekstrak tersebut bekerja secara sinergi. Kandungan pada ekstrak yang bekerja secara sinergi dapat meningkatkan efikasi, menurunkan efek yang tidak diinginkan, meningkatkan stabilitas atau bioavailabilitas agen bebas, dan memungkinkan untuk memperoleh efek terapi yang memadai meskipun dengan dosis yang relatif kecil dibanding obat-obatan sintetik (Biavatti, 2009).

Efek sedasi yang dihasilkan dalam tubuh dimediasi melalui jalur GABA. Mekanisme kerjanya yaitu terjadi ikatan antara γ -aminobutyric acid (GABA) dengan reseptor $GABA_A$ serta penguatan konduktansi ion klorida yang dipicu oleh interaksi dengan GABA dan reseptor $GABA_A$. Kanal klorida yang terbuka menyebabkan banyak ion klorida yang masuk ke dalam sel dan mengakibatkan hiperpolarisasi sehingga mengurangi kemampuan sel untuk dirangsang (Eugen, 2009; Katzung *et al.*, 2007).

Sambung nyawa merupakan tanaman dari famili Asteraceae. Beberapa tanaman famili Asteraceae yang telah diketahui memiliki efek sedatif yaitu *Matricaria chamomile*, *Lactuca sativa*, *Cichorium intybus*, *Wedelia calandulaceae*, *Chrysanthemum morifolium*, *Eclipta alba*, *Aster glehni*, dan *Gynura aurantiaca* (Umyung) (Kurniawati, 2008; Srivastava *et al.*, 2010; Kim *et al.*, 2011; Edewor, 2013; Nomani *et al.*, 2013; Sutrisna *et al.*, 2015). Efek sedatif tanaman-tanaman tersebut berasal dari berbagai macam senyawa seperti terpenoid (triterpenoid), flavonoid (apigenin), senyawa fenolik (asam *p*-kumarat dan asam kafeat) (Nugroho *et al.*, 2011; Kim *et al.*, 2011; Sutrisna *et al.*, 2015).

Ketiga ekstrak menunjukkan profil kromatografi yang berbeda-beda. Hasil *scanning* dengan menggunakan panjang gelombang 254 nm (Gambar 5.1) menunjukkan adanya 8 puncak pada ekstrak n-heksana, 12 puncak pada ekstrak kloroform, dan 11 puncak pada ekstrak etanol 96%. Skrining fitokimia ekstrak etanol 96% daun sambung nyawa menunjukkan hasil yang positif terhadap flavonoid, polifenol, dan terpenoid. Namun, skrining flavonoid dan terpenoid menunjukkan hasil yang positif pada ketiga ekstrak, sehingga dapat diduga bahwa senyawa yang berperan dalam memberikan efek sedatif pada ekstrak etanol 96% adalah senyawa golongan polifenol. Senyawa golongan polifenol memiliki kelarutan yang terbatas pada pelarut n-heksana dan kloroform sehingga tidak dapat tertarik secara maksimal pada kedua pelarut tersebut (Crisan *et al.*, 2013). Oleh sebab itu, dimungkinkan hal tersebut menyebabkan ekstrak n-heksana dan ekstrak kloroform tidak memberikan efek sedatif. Namun hal ini masih memerlukan percobaan lebih lanjut untuk dapat membuktikannya. Berdasarkan hasil yang diperoleh, dibutuhkan uji yang berkaitan dengan efek terhadap Sistem

Saraf Pusat (SSP) pada ekstrak etanol 96% daun sambung nyawa untuk dapat menunjang hasil yang sudah didapatkan.



BAB VII

KESIMPULAN DAN SARAN

7.1. Kesimpulan

Berdasarkan hasil yang diperoleh dapat disimpulkan bahwa ekstrak etanol 96% daun sambung nyawa memiliki efek sedatif dengan persen hambatan sebesar 68.41 ± 33.21 . Sedangkan untuk ekstrak n-heksana dan kloroform tidak menunjukkan adanya efek sedatif karena tidak memberikan hambatan.

7.2. Saran

Perlu dilakukan uji lain yang berkaitan dengan efek pada Sistem Saraf Pusat (SSP) pada ekstrak etanol 96% daun sambung nyawa untuk dapat menunjang hasil penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

- Amalia, Rizki. 2009. Pengaruh Ekstrak Pegagan (*Centella asiatica* (L.) Urban) terhadap Efek Sedasi pada Mencit Balb/C. **Skripsi**. Semarang: Universitas Diponegoro, hal 22-53.
- Aryanti, H., Syafria, Y., Ermayanti, T.M. 2007. Isolasi dan Uji Antibakteri Batang Sambung Nyawa (*Gynura procumbens* Lour) Umur Panen 1,4 dan 7 Bulan. **Jurnal Bahan Alam Indonesia**, Vol. 6, pp 43-45.
- Asgharzade S., Rabiei Z., Kopaei M.R. 2015. Effect of *Marticaria chamomilla* Extract on Motor Coordination Impairment Induced by Scopolamine in Rats. **Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine**, Vol. 5, pp 829-833.
- Astuti, D.M., Kuntorini, E.M., Wisuda, F.E.P. 2014. Isolasi dan Identifikasi Terpenoid dari Fraksi n-Butanol Herba Lampasau (*Diplazium esculentum* Swartz), **Valensi**, Vol. 4, pp 20-24.
- Backer, C.A., Van Den Brink, R.C. 1965. **Flora of Java (Spermatophytes Only) Vol II**. N.v.p. Noordhoff: Groningen.
- Badan Pengawasan Obat dan Makanan. 2010. **Acuan Sediaan Herbal Volume V**. Jakarta: Badan POM Indonesia, hal 124-128.
- Biavatti, M.W. 2009. Synergy: an Old Wisdom, a New Paradigm for Pharmacotherapy, **Brazilian Journal of Pharmaceutical Science**, Vol. 45, pp 1-8.
- Crisan, C.C., Calinescu, I., Zalaru, C., Moldovan, Z. 2013. Techniques for extracting polyphenols from *Coreopsis tinctoria* fruits. **Universitatea Politehnica din Bucuresti Scientific Bulletin**, Vol. 75, pp 169-179.
- CureResearch. 2004. Statistics by Country for Insomnia. Diakses dari <https://www.cureresearch.com/i/insomnia/stats-country.htm>, pada tanggal 17 November 2015.
- Dainy, N.C. 2006. Produksi dan Kandungan Flavonoid Daun Sambung Nyawa (*Gynura Procumbens* [Lour]. Merr) pada Berbagai Tingkat Naungan dan Umur Pematangan. Program Studi Agronomi Fakultas Pertanian Institut Pertanian Bogor. **Skripsi**. Bogor: Institut Pertanian Bogor, hal 2-10.
- Deacon, R.M.J. 2013. Measuring Motor Coordination in Mice, **Journal of Visualized Experiments**, Vol. 75, pp 1-23.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 1989. **Materia Medika Indonesia Jilid V**. Jakarta: Departemen Kesehatan RI, hal 245-247.

- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 2000. *Parameter Standar Umum Ekstrak Tumbuhan Obat*. Jakarta: Departemen Kesehatan RI, hal 9-12.
- Edewor, T.I. 2013. Plant-Derived Compounds with Potential Sedative and Anxiolytic Activities. *International Journal of Basic and Applied Science*, Vol. 2, pp 63-78.
- Eugen, Trink. 2009. *Benzodiazepines used Primarily for Emergency Treatment (Diazepam, Lorazepam and Midazolam)*, Innsbruck: Wiley Blackwell, pp 431-446.
- Fava M., McCall, W.V., Krystal A. 2006. Eszopiclone Co-administered with Fluoxetine in Patients with Insomnia Coexisting with Major Depressive Disorder, *Biological Psychiatry*, Vol. 59, pp 1052-1086.
- Fawcet, A. 2012. *Guidelines for the Housing of Mice in Scientific Institution*. NSW: Department of Primary Industries, pp 1-143.
- Ganora, L. 2011. *Solubility of Herbal Constituents*. Boulder: Herbal Constituents, hal 1-7.
- Gottesmann, C. 2002. GABA Mechanisms and Sleep, *Neuroscience*, Vol. 2, pp 231-239.
- Guinello, M. Behavioral Core Protocols and Training. Diakses dari <http://www.biobserve.com/downloads/maria-gulinello/Rotarod-Test.pdf>, pada tanggal 30 Juli 2016.
- Gyawali, R. 2010. Natural Products in Drug Discovery: Current Scenario of Nepal, *Bulletin of Nepal Pharmaceutical Association*, Vol. 9, pp 35.
- Hajak, G., Rodenbeck, A., Voderholzer, U. 2001. Doxepin in the Treatment of Primary Insomnia: A Placebo-Controlled, Double-Blind, Polysomnographic Study, *Journal of Clinical Psychiatry*, Vol.6, pp 453-463.
- Hassan, Z., Yam, M. F., Ahmad, M., Yusof, A.P. 2010. Antidiabetic Properties and Mechanism of Action of *Gynura procumbens* Water Extract in Streptozotocin Induced Diabetic Rats, *Molecules*, Vol. 15, pp 9008-9023.
- Hoe, S.Z., Lee, C.N., Mok, S.L., Kamaruddin, M.Y., Lam, S.K. 2010. *Gynura procumbens* Merr. Decreases Blood Pressure in Rats by Vasodilatation via Inhibition of Calcium Channels. *Clinics*, Vol.1, pp 143-150.
- Holbrook, A. M., Crowther, R., Lotter, C. C., King, D. 2000. The Diagnosis and Management of Insomnia in Clinical Practice: A Practical Evidence-Based Approach, *Canadian Medical Association Journal*, Vol. 62, pp 216-220.

- Jahan, R., Al-Nahain, A., Majumder, S., Rahmatullah, M. 2014. Ethnopharmacological Significance of *Eclipta alba* (L.) Hassk. (Asteraceae). **International Scholarly Research Notices**, Vol. 2014, pp 1-22.
- Jena, M., Mishra, S. 2013. Sedative and Anxiety Activity of Ethanolic Extract of *Eclipta alba* in Albino Rats. **International Journal of Pharma and Bio Sciences**, Vol. 4, pp 1-8.
- Jenie. R.I. Sulistyorini, E., Maryani., R. Sambung Nyawa (*Gynura procumbens*). Diakses dari http://ccrc.farmasi.ugm.ac.id/?page_id=88, pada tanggal 23 Desember 2015.
- Kaewseejan, N., Siriamornpun, S. 2015. Bioactive Component and Properties of Ethanolic Extract and Its Fraction from *Gynura procumbens* Leaves. **Industrial Crops and Product**, Vol.74, pp 271-278.
- Katzung, B.G., Masters, S.B., Trevor, A.J. 2007. **Farmakologi Dasar dan Klinik Edisi 10**. Jakarta: EGC, hal 355-368.
- Katzung, B.G., Masters, S.B., Trevor, A.J. 2012. **Basic and Clinical Pharmacology 12th Edition**. McGraw Hill: Lange, pp 373-389.
- Kaynak H, Kaynak D, Gözükmizi, G.C. 2004. The Effects of Trazodone on Sleep in Patients Trated with Stimulant Antidepressants, **Sleep Medicine**, Vol. 5, pp 15-20.
- Kementerian Lingkungan Hidup Republik Indonesia. 2014. Diakses dari <http://www.menlh.go.id/> peluncuran-buku-status-kekinian-keanekaragaman-hayati-indonesia/, pada tanggal 26 Juli 2016.
- Kementerian Pendidikan dan Kebudayaan. 2014. **Modul Pembelajaran SPSS (Statistical Package for the Social Sciences)**. Jakarta: Pusat Data dan Statistik Pendidikan, hal 3-6
- Kim, J.W., Han J.Y., Hong J.T., Li , R., Eun J.S., Oh, K.W. 2011. Ethanol Extract of the Flower *Chrysanthemum morifolium* Augments Pentobarbital-Induced Sleep Behaviors: Involvement of Cl- Channel Activation, **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**, Vol. 26, pp 1-7.
- Kudagi, B.L., Kumar, R.P., Basha, S.K.S. 2012. Evaluation of Anti-anxiety, Sedative, and Motor Co-Ordination Properties of Ganaxolone in Comparison with Diazepam in Rodent Models, **Journal of Dental and Medical Sciences**, Vol. 1, pp 42-47.
- Kumar, B., Carlos, R., Nancy, F.S. 2007. Advances in Treating Insomnia in Cleveland Clinic, **Journal of Medicine**, Vol. 74, pp 251-265.
- Kurniawati, E.A. 2008. Uji Potensiasi Efek Hipnotik Natrium Tiopental oleh Infusa Daun Umyung (*Gynura aurantiaca* DC) pada Mencit

- Putih Jantan Galur Swiss Webster, *Skripsi*. Surakarta: Universitas Muhammadiyah, hal 2-18.
- Lee, D.C., Ferguson, K.L. Sedative and Hypnotics. Diakses dari <http://www.researchgate.net/publication/37626971>, pada tanggal 15 november 2015.
- Lwanga, S.K., Lemeshow, S. 1991. *Sample Size Determination in Health Studies*. Geneva: World Health Organization, pp 1-30.
- Mahendran, G., Thamotharan, G., Sengottuvelu, S., Bai, V.N. 2014. Evaluation of Anticonvulsant, Sedative, Anxiolytic, and Phytochemical Profile of the Methanol Extract from Aerial Parts of *Swertia corymbosa* (Griseb.) Wight ex C.B. Clarke, *BioMed Research International*, Vol. 2014, pp 1-9.
- Mahmood, A.A., Mariod, A.A., Al-Bayaty, F., Abdel, W., Siddig, I. 2010. Anti Ulcerogenic Activity of *Gynura procumbens* Leaf Extract Against Experimentally- Induced Gastric Lesion in Rat, *Journal of Medicine Plant Research*, Vol. 4, pp 685-691.
- Mai, E., Buysse, D. 2008. Insomnia: Prevalence, Impact, Pathogenesis, Differential Diagnosis, and Evaluation. *Sleep Medicine Clinic*, Vol. 3, pp 167–174.
- McEvoy, G.K. 2011. *AHFS Drug Information Essentials*. USA: American Society of Health-System Pharmacists.
- Morphy, H., Dunn, K.M., Lewis, M., Boardman, H.F., Croft, P.R. 2007. Epidemiology of Insomnia: a Longitudinal Study in a UK Population, *Sleep*, Vol. 30, pp 274-280.
- Narulita, Hanny. 2014. Studi Praformulasi Ekstrak Etanol 50% Kulit Buah Manggis (*Garcinia mangostana* L.). *Skripsi*. Jakarta: UIN Syarif Hidayatullah, hal 11-20.
- National Sleep Foundation. Insomnia and Older Adult. Diakses dari <https://sleepfoundation.org/insomnia/content/insomnia-older-adults>, pada tanggal 17 November 2015.
- National Sleep Foundation. Insomnia and Women. Diakses dari <https://sleepfoundation.org/insomnia/content/insomnia-women>, pada tanggal 17 November 2015.
- Neubauer, D.N. 2005. Indiplon: The Development of a New Hypnotic, *Expert on Investigation Drugs*, Vol. 14, pp 1269-1276.
- Nomani, I., Mazmder, A., Chakraborty, G.S. 2013. *Wedelia chinensis* (Asteraceae)- An Overview of a Potent Medicinal Herb, *International Journal of PharmTech Research*, Vol. 5, pp 957-964.
- Nugroho, A., Kim, M.H., Choi, J., Choi, J.S., Jung, W.T., Lee, K.T., Park, H.J. 2012. Phytochemical Studies of the Phenolic Substances in

- Aster glehni* Extract and Its Sedative and Anticonvulsant Activity, **Archives of Pharmacal Research**, Vol. 35, pp 423-431.
- Pagel, J.F., Parnes, B.L. 2001. Medication for the Treatment of Sleep Disorder, **Journal Clinical Psychiatry**, Vol.3, pp 118-124.
- Paget, L.H., Barnes, O. 1964. **Evaluation of Drug Activities: Pharmacometrics by Laurence and Bacharach Volume I**. USA: Academic Press, pp 90-91.
- Perlis, M.L., McCall, W.V., Krystal, A.D., Walsh, J.K. 2004. Long Term, Non-nightly Administration of Zolpidem in the Treatment of Patients with Primary Insomnia. L, **Jornal Clinical Psychiatry**, Vol. 65, pp 1128-1137.
- Pigeon, W.R. 2010. Diagnosis, Prevalence, Pathways, Consequences, & Treatment of Insomnia. **Indian Journal of Medical Research**, Vol. 131, pp 321-332.
- Pinto, Jr., Alves R.C., Caixeta E., Fontenelle, J.A. 2010. New Guidelines for Diagnosis and Treatment of Insomnia, **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, Vol. 68, pp 666-675.
- Pollack, M., Kinrys, G., Krystal, A. 2008. Eszopiclone Coadministered with Escitalopran in Patients with Insomnia and Comorbid Generalized Anxiety Disorder, **Archives of General Psychiatry**, Vol. 65, pp 551-562.
- Pranata, Wijaya. 2013. Asuhan Keperawatan pada Tn.M dengan Prioritas Masalah Kebutuhan Dasar Istirahat dan Tidur di Kelurahan Harjosari I Medan Amplas. **Skripsi**. Medan: Universitas Sumatera Utara, hal 1-22.
- Prasetyo., Inoriah, E. 2013. **Pengelolaan dan Budidaya Tanaman Obat-Obatan (Bahan Siplisia)**. Bengkulu: Badan Penerbitan Fakultas Pertanian UNIB, hal 19-20.
- Puzi, W.S., Lukmayani, Y., Dasuki, U.A. 2015. Isolasi dan Identifikasi Senyawa Flavonoid dari Daun Tumbuhan sirih Merah. **Prosiding Penelitian SpeSIA Unisba**, hal 53-62.
- Rahman, A.F.M.M., Al-Asad, S. 2013. Chemical and Biology Investigation of the Leaves of *Gynura procumbens*, **International Journal of Biosciences**, Vol. 3, pp 36-43.
- Reeves, P.T., Roesch, C., Raghnaill, M.N. Drug Action and Pharmacodynamic. Diakses dari http://www.merckvetmanual.com/mvm/pharmacology/pharmacology_introduction/drug_action_and_pharmacodynamics.html, pada tanggal 12 Juli 2016.

- Ringdahl, E.N., Pereira, S.L., Delzel, J.E. 2004. Treatment of Primary Insomnia, *Journal of the American Board of Family Medicine*, Vol. 17, pp 212-220.
- Rodin, S.S., Bronch, L., Buysse, D., Dorsey, C., Sateia, M. 2008. Clinical Guide for the Evaluation and Management of Chronic Insomnia in Adults, *Journal of Clinical Sleep Medicine*, Vol. 4, pp 487-505.
- Roth, T., Walsh, J.K., Krystal, A., Wessel, T., Rohers, T.A. 2005. An Evaluation of the Efficacy and Safety of Eszopiclone Over 12 Months in Patients with Chronic Primary Insomnia, *Sleep Medicine Review*, Vol. 6, pp 487-495.
- Scharf, M.B., Roth, T., Vogel, G.W., Walsh, J.K. 1994. A Multicenter Placebo-Controlled 75. Study Evaluating Zolpidem in the Treatment of Chronic Insomnia, *Journal of Clinical Psychiatry*, Vol 55, pp 192-199.
- Scholz, J., Niihori, Y., Frankland, P.W., Lerch, J.P. 2015. Rotarod Training in Mice is Associated with Changes in Brain Structure Observable with Multimodal MRI, *NeuroImage*, Vol. 107, pp 182-189.
- Shub, D., Darvishi, R., Kunik, M.E. 2009. Non-pharmacological Treatment of Insomnia in Persons with Dementia, *Geriatrics*, Vol. 64, pp 22-27.
- Sjoberg, E.A. What are Possible Reasons for High Standard Deviation in Mice Experiment. Diakses dari https://www.researchgate.net/post/What_are_possible_reasons_f_or_high_standard_deviation_in_mice_experiments, pada tanggal 30 Juli 2016.
- Srivastava, J.K., Shankar, E., Gupta, S. 2010. Chamomile: A Herbal Medicine of the Past with Bright Future, *Molecular Medicine Report*, Vol.3, pp 895-901.
- Stanford Behavioral and Functional Neuroscience Laboratory. 2007. Standard Operating Procedure Rotarod. Diakses dari <http://sbfnl.stanford.edu/Documents/datasharing/sm/SOP/rotarod.pdf>, pada tanggal 30 Juli 2016.
- Sudarsono, G. D., Wahyuono, S., Donatus, I.A., Purnomo.2002. *Tumbuhan Obat II: Hasil Penelitian, Sifat-sifat dan Penggunaan*. Yogyakarta: Pusat Studi Obat Tradisional Universitas Gadjah Mada, hal 96-100.
- Sutrisna, E., Azizah, T., Wuryaningrum, A., Sari, M.P. 2015. The Potency of *Lactuca sativa* Linn and *Apium graveolens* L. from Indonesia

- as Tranquilizer, *International Journal of Ayurveda and Pharma Research*, Vol. 3, pp 6-11.
- Syamsuhidayat, S.S., Hutapea, J.R. 2001. *Inventaris Tanaman Obat Indonesia I Jilid 2*. Jakarta: Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan, hal 153-154.
- Wulan, P.N.H. 2009. Uji Potensiasi Efek Hipnotik Natrium Tiopental oleh Ekstrak Etil Asetat Daun Umyung (*Gynura aurantiaca* D.C) pada Mencit Putih Jantan Galur Swiss Webster. *Skripsi*. Surakarta: Universitas Muhammadiyah, hal 2-16.



Lampiran 1**Tabel Konversi Dosis Antara Manusia dan Hewan Coba**

	Mencit 20 g	Tikus 200 g	Marmot 400 g	Kelinci 1.5 kg	Kucing 2 kg	Kera 4 kg	Anjing 12 kg	Manusia 70 kg
Mencit 20 gram	1.0	7.0	12.25	27.8	29.7	64.1	124.2	387.9
Tikus 200 gram	0.14	1.0	1.74	3.9	4.2	9.2	17.8	56.0
Marmot 400 gram	0.08	0.57	1.0	2.25	2.4	5.2	10.2	31.5
Kelinci 1.5 kg	0.04	0.25	0.44	1.0	1.08	2.4	4.5	14.2
Kucing 2 kg	0.03	0.23	0.41	0.92	1.0	2.2	4.1	13.0
Kera 4 kg	0.016	0.11	0.19	0.42	0.45	1.0	1.9	6.1
Anjing 12 kg	0.008	0.06	0.1	0.22	0.24	0.52	1.0	3.1
Manusia 70 kg	0.0026	0.018	0.031	0.07	0.076	0.16	0.32	1.0

(Paget, 1964)

Lampiran 2

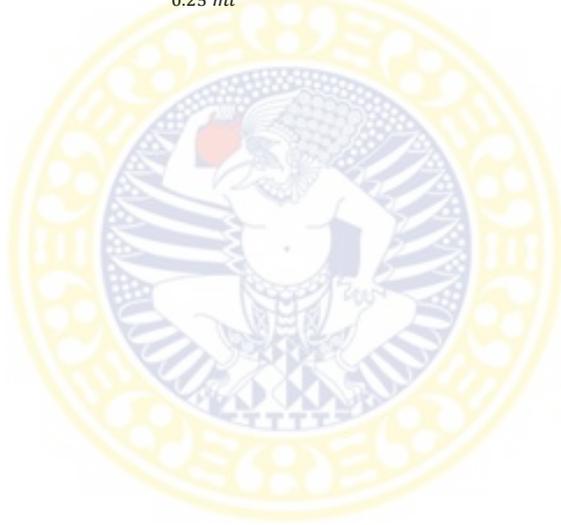
Perhitungan dosis diazepam

- Dosis diazepam yang akan digunakan= 10 mg
- Konversi dosis manusia ke mencit = $0.0026 \times 10 = 0.026 \text{ mg/ 20 gram mencit}$
- Suspensi yang akan disondekan untuk mencit yaitu 0.25 ml untuk mencit dengan berat 25 gram
- Dosis yang dibutuhkan untuk mencit $25 \text{ gram} = \frac{25 \text{ gram}}{20 \text{ gram}} \times 0.026 = 0.0325 \text{ mg}$
- Suspensi akan dibuat dalam jumlah 10 ml, sehingga berat diazepam yang dibutuhkan yaitu $\frac{10 \text{ ml}}{0.25 \text{ ml}} \times 0.0325 = 1.3 \text{ mg}$
- Tablet diazepam yang digunakan adalah tablet diazepam 5 mg dan berat tablet yaitu 260,5 mg sehingga berat tablet yang ditimbang untuk membuat suspensi yaitu $\frac{1.3 \text{ mg}}{5 \text{ mg}} \times 260.5 = 67.73 \text{ mg}$

Lampiran 3

Perhitungan Dosis Ekstrak

- Dosis ekstrak daun sambung nyawa yang akan digunakan yaitu 500 mg/KgBB
- Dosis untuk mencit $25 \text{ gram} = \frac{25 \text{ gram}}{1000 \text{ gram}} \times 500 \text{ mg} = 12.5 \text{ mg}$
- Suspensi akan dibuat dalam 5 ml, maka jumlah ekstrak yang ditimbang yaitu $\frac{5 \text{ ml}}{0.25 \text{ ml}} \times 12.5 \text{ mg} = 250 \text{ mg}$



Lampiran 4

Perhitungan Jumlah Tween

- Tween yang digunakan 10%,
- Untuk suspensi 5 ml, maka jumlah tween yang dibutuhkan yaitu
$$\frac{10}{100} \times 5 \text{ ml} = 0.5 \text{ ml}$$
- Untuk suspensi 10 ml, maka jumlah tween yang dibutuhkan yaitu
$$\frac{10}{100} \times 10 \text{ ml} = 1.0 \text{ ml}$$



Lampiran 5

Pengolahan Data Waktu Jatuh Mencit

Kelompok Perlakuan	Waktu jatuh mencit (detik)		(Sesudah perlakuan/sebelum perlakuan) x100%
	Sebelum perlakuan	Sesudah perlakuan	
Kontrol positif	6000	460	7.67
	1573	1189	75.59
	6000	3622	60.37
	1012	416	41.11
	729	190	26.06
	362	119	32.87
	903	435	48.17
	Rata-rata		41.69
Kontrol negatif	915	1260	137.70
	537	4882	909.12
	1957	6000	306.60
	6000	6000	100
	525	535	101.90
	1450	1659	114.41
	924	1842	199.35
	Rata-rata		261.45
Ekstrak n-heksana	641	1269	197.97
	1470	6000	408.16
	798	6000	751.88
	6000	6000	100
	732	6000	819.67
	2941	3220	109.49
	482	624	129.46
	Rata-rata		359.52
Ekstrak kloroform	495	1050	212.12
	6000	6000	100
	626	6000	958.47
	1184	2662	224.83
	5162	5802	112.40
	721	1365	189.32
	548	2032	370.80
	Rata-rata		309.71
Ekstrak etanol 96%	494	24	4.86
	431	29	6.73
	2369	886	37.40
	6000	425	7.08
	779	130	16.69
	2653	1437	54.16
	3110	2929	94.18
	Rata-rata		31.59

Lampiran 6**Hasil Analisis Data****Descriptives**

waktujatuh

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean	
					Lower Bound	Upper Bound
					kpos	7
kneg	7	261.4462	296.31280	111.99571	-12.5975	535.4898
nheksana	7	359.5192	310.09266	117.20401	72.7313	646.3070
kloroform	7	309.7058	299.65234	113.25794	32.5736	586.8380
etanol	7	31.5862	33.20699	12.55106	.8748	62.2975
Total	35	200.7897	260.93114	44.10541	111.1567	290.4226

Descriptives

Waktujatuh

	Minimum	Maximum
kpos	7.67	75.59
kneg	75.45	909.12
nheksana	100.00	819.67
kloroform	100.00	958.47
etanol	4.86	94.18
Total	4.86	958.47

Test of Homogeneity of Variances

Waktujatuh

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
4.177	4	30	.008

ANOVA

waktujatuh

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	662754.396	4	165688.599	3.009	.034
Within Groups	1652137.568	30	55071.252		
Total	2314891.963	34			

Tests of Normality

		Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
kelompok		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
waktujatuh	kpos	.101	7	.200*	.997	7	1.000
	kneg	.297	7	.061	.674	7	.002
	nheksana	.270	7	.132	.807	7	.048
	kloroform	.326	7	.024	.709	7	.005
	etanol	.245	7	.200*	.835	7	.088

a. Lilliefors Significance Correction

*. This is a lower bound of the true significance.

NPar Tests

Kruskal-Wallis Test

Ranks

kelompok		N	Mean Rank
waktujatuh	kpos	7	8.86
	kneg	7	23.00
	nheksana	7	25.71
	kloroform	7	26.00
	etanol	7	6.43
	Total	35	

Test Statistics^{a,b}

	waktujatuh
Chi-Square	24.414
df	4
Asymp. Sig.	.000

a. Kruskal Wallis Test

b. Grouping Variable: kelompok

NPar Tests

Mann-Whitney Test

		Ranks		
	kelompok	N	Mean Rank	Sum of Ranks
waktujatuh	kpos	7	4.14	29.00
	kneg	7	10.86	76.00
	Total	14		

Test Statistics^b

	waktujatuh
Mann-Whitney U	1.000
Wilcoxon W	29.000
Z	-3.003
Asymp. Sig. (2-tailed)	.003
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.001 ^a

a. Not corrected for ties.

b. Grouping Variable: kelompok

NPar Tests

Mann-Whitney Test

		Ranks		
	kelompok	N	Mean Rank	Sum of Ranks
Waktujatuh	kpos	7	4.00	28.00
	nheksana	7	11.00	77.00
	Total	14		

Test Statistics ^b	
	waktujatuh
Mann-Whitney U	.000
Wilcoxon W	28.000
Z	-3.130
Asymp. Sig. (2-tailed)	.002
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.001 ^a

a. Not corrected for ties.

b. Grouping Variable: kelompok

NPar Tests

Mann-Whitney Test

		Ranks		
	kelompok	N	Mean Rank	Sum of Ranks
waktujatuh	kpos	7	4.00	28.00
	kloroform	7	11.00	77.00
	Total	14		

Test Statistics ^b	
	waktujatuh
Mann-Whitney U	.000
Wilcoxon W	28.000

Z	-3.130
Asymp. Sig. (2-tailed)	.002
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.001 ^a

a. Not corrected for ties.

b. Grouping Variable: kelompok

NPar Tests

Mann-Whitney Test

		Ranks		
	kelompok	N	Mean Rank	Sum of Ranks
waktujatuh	kpos	7	8.71	61.00
	etanol	7	6.29	44.00
	Total	14		

Test Statistics^b

	waktujatuh
Mann-Whitney U	16.000
Wilcoxon W	44.000
Z	-1.086
Asymp. Sig. (2-tailed)	.277
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.318 ^a

a. Not corrected for ties.

b. Grouping Variable: kelompok

NPar Tests

Mann-Whitney Test

		Ranks		
	kelompok	N	Mean Rank	Sum of Ranks
waktujatuh	kneg	7	6.79	47.50
	nheksana	7	8.21	57.50
	Total	14		

Test Statistics ^b	
	waktujatuh
Mann-Whitney U	19.500
Wilcoxon W	47.500
Z	-.640
Asymp. Sig. (2-tailed)	.522
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.535 ^a

a. Not corrected for ties.

b. Grouping Variable: kelompok

NPar Tests

Mann-Whitney Test

		Ranks		
	kelompok	N	Mean Rank	Sum of Ranks
waktujatuh	kneg	7	6.50	45.50
	kloroform	7	8.50	59.50
	Total	14		

Test Statistics ^b	
	waktujatuh
Mann-Whitney U	17.500
Wilcoxon W	45.500

Z	-895
Asymp. Sig. (2-tailed)	.371
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.383 ^a

a. Not corrected for ties.

b. Grouping Variable: kelompok

NPar Tests

Mann-Whitney Test

		Ranks		
kelompok		N	Mean Rank	Sum of Ranks
waktujatuh	kneg	7	10.86	76.00
	etanol	7	4.14	29.00
	Total	14		

Test Statistics ^b		waktujatuh
Mann-Whitney U		1.000
Wilcoxon W		29.000
Z		-3.003
Asymp. Sig. (2-tailed)		.003
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]		.001 ^a

a. Not corrected for ties.

b. Grouping Variable: kelompok

NPar Tests

Mann-Whitney Test

		Ranks		
	kelompok	N	Mean Rank	Sum of Ranks
waktujatuh	nheksana	7	7.50	52.50
	kloroform	7	7.50	52.50
	Total	14		

		Test Statistics ^b	
		waktujatuh	
Mann-Whitney U		24.500	
Wilcoxon W		52.500	
Z		.000	
Asymp. Sig. (2-tailed)		1.000	
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]		1.000 ^a	

a. Not corrected for ties.

b. Grouping Variable: kelompok

NPar Tests

Mann-Whitney Test

		Ranks		
	kelompok	N	Mean Rank	Sum of Ranks
waktujatuh	nheksana	7	11.00	77.00
	etanol	7	4.00	28.00
	Total	14		

		Test Statistics ^b	
		waktujatuh	
Mann-Whitney U		.000	
Wilcoxon W		28.000	

Z	-3.130
Asymp. Sig. (2-tailed)	.002
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.001 ^a

a. Not corrected for ties.

b. Grouping Variable: kelompok

NPar Tests

Mann-Whitney Test

Ranks			
kelompok	N	Mean Rank	Sum of Ranks
waktujatuh kloroform	7	11.00	77.00
etanol	7	4.00	28.00
Total	14		

Test Statistics ^b	
	waktujatuh
Mann-Whitney U	.000
Wilcoxon W	28.000
Z	-3.130
Asymp. Sig. (2-tailed)	.002
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.001 ^a

a. Not corrected for ties.

b. Grouping Variable: kelompok