

BAB II TINJAUAN PUSTAKA

A. Tanaman Daun Ubi Kates (*Ipomoea cairica*)

1. Sistematika tanaman

Menurut *United States Department of Agriculture* (USDA), kedudukan tanaman Daun Ubi Kates (*Ipomoea cairica*) dalam sistematika (taksonomi) tumbuhan diklasifikasikan sebagai berikut:

Kingdom : Plantae
Subkingdom : Tracheobionta
Superdivisi : Spermatophyta
Divisi : Magnoliophyta
Kelas : Magnoliopsida
Subkelas : Asteridae
Ordo : Solanales
Famili : Convolvulaceae
Genus : *Ipomoea*
Spesies : *Ipomoea cairica* (L.) Sweet.



Gambar 1. Tanaman *Ipomoea cairica* (Srivasta & Shukla 2015).

2. Morfologi tanaman

Ipomoea cairica, tanaman memiliki batang ramping tidak berbulu, tumbuh melilit, kadang-kadang menghasilkan akar pada sendi (simpul). Daun tersusun bergantian (panjang 3-10 cm dan 3-10 cm lebar) dibagi menjadi lima atau tujuh lobus sempit, seperti jari-jari tangan (jari-jari tangan melengkung). Daun tidak berbulu dan ditanggung batang (tangkai daun) sepanjang 2-6 cm. Bunga berbentuk corong (tubular) berwarna ungu hingga merah muda (kadang-kadang putih) dengan pusat ungu yang lebih gelap. Bunga dalam kelompok kecil singkatnya tangkai berasal dari garpu daun (yaitu axils). Bunga memiliki panjang 6 cm dan lebar 5-8 cm, memiliki lima kelopak yang menyatu ke dalam tabung (tabung corolla) dan lima sepal kecil (4-7 mm panjang). Kapsul buah lebih atau kurang berbentuk bulat (Subglobose) dalam bentuk dan berubah dari hijau menjadi coklat. Kapsul ini (10-12 mm) berisi empat biji coklat besar (sekitar 6 mm) yang sedikit tiga bersudut dalam bentuk. Benih memiliki halus permukaan diselingi dengan jumbai-jumbai rambut panjang halus seperti sutra (Srivasta & Shukla 2015).

3. Kandungan kimia

Ipomoea cairica mempunyai kandungan berbagai senyawa kimia diantaranya alkaloid, flavonoid, tanin, saponin, antrakuinon dan fenol (Ralte 2014), alkaloid indol diisolasi dari daun species ini (Meira *et al.* 2012), arctiin, arctigenin, trachelogenin, matairesinol, umbeliferone, sitosterol, scopoletin, quercetin, glucopyranosil, cyanidin-3-(*p*-coumaryl-caffeoyl) (Ferreira 2006), karbohidrat, protein, asam amino, terpenoid, sterol (Arora *et al.* 2013).

3.1. Alkaloid. Alkaloid merupakan senyawa yang mengandung nitrogen dengan kerangka karbonnya menunjukkan turunan isoprenoid. Anggota terpenting dalam golongan ini adalah alkaloid nakonitum dan alkaloid steroid (Robinson 1995). Total alkaloid (TA) diekstrak dari rempah, dan meningkatkan neurotransmitter diotak. TA menunjukkan efek sedasi-hipnotis dengan meningkatkan tingkat asam γ -aminobutyric (GABA) diotak, dan efek hipnotik dapat diblokir oleh picrotoxin dan bicuculline, tetapi tidak dapat dibantah oleh flumazenil. TA dapat menginduksi efek anxiolytic seperti dan secara signifikan

meningkatkan konsentrasi serotonin (5-HT), 5-hydroxyindoleacetic acid (5-HIAA), dan dopamine (DA). Data ini menunjukkan bahwa TA memberikan efek sedatif-hipnotik dan ansiolitik melalui pengikatan pada reseptor GABA A dan mengaktifkan sistem monoaminergik (Yan 2015).

3.2. Flavonoid. Flavonoid merupakan golongan senyawa dari senyawa fenolik yang merupakan pigmen tumbuhan. Flavonoid banyak digunakan sebagai antioksidan yang berperan dalam pencegahan kanker. Fungsi lain flavonoid untuk melindungi struktur sel, bekerja sama dengan vitamin C (meningkatkan efektivitas vitamin C), antiinflamasi, mencegah osteoporosis, dan sebagai antibiotik. Efek flavonoid pada berbagai organisme berbeda-beda maka itu flavonoid memiliki fungsi bermacam-macam untuk pengobatan tradisional. Flavonoid dapat berfungsi sebagai inhibitor kuat pada sistem pernapasan (Robinson 1995).

3.3. Tanin. Tanin merupakan golongan senyawa fenolik. Tanin terdapat luas dalam tumbuhan berpembuluh, dalam angiospermae terdapat khusus dalam jaringan kayu. Tanin dapat bereaksi dengan protein membentuk kopolimer yang berasal dari tumbuhan, yang mampu mengubah kulit hewan yang mentah menjadi kulit siap pakai karena kemampuan menyambung silang protein. Didalam tumbuhan letak tanin terpisah dari protein dan enzim sitoplasma. Sebagian besar tumbuhan yang mengandung tanin dihindari oleh hewan pemakan tumbuhan karena rasanya yang sepat. Secara kimia terdapat dua jenis utama tanin yaitu tanin terkondensasi dan tanin terhidrolisis. Tanin terkondensasi atau flavolan secara biosintesis terbentuk dengan cara kondensasi katekin tunggal (galokatekin) yang membentuk senyawa dimer dan oligomer yang lebih tinggi. Nama lain tanin terkondensasi yaitu proantosianidin. Proantosianidin jika direaksikan dengan asam akan menghasilkan sianidin. Tanin terhidrolisis terdiri atas dua kelas yaitu depsida galoilglukosa merupakan tanin yang paling sederhana, berupa glukosa dikelilingi lima gugus ester galoil atau lebih. Tanin jenis kedua, inti molekul berupa senyawa dimer asam galat yaitu asam heksahidroksidifenat yang berikatan dengan glukosa (Harborne 2006).

3.4. Saponin. Saponin merupakan senyawa aktif dimana permukaan yang kuat menimbulkan busa bila dikocok dalam air dan pada konsentrasi rendah

menyebabkan hemolisis sel darah merah. Saponin digunakan sebagai antimikroba. Secara kimia terdapat dua jenis saponin yaitu glikosida triterpenoid alkohol dan glikosida steroid. Kedua jenis saponin larut dalam air dan etanol tetapi tidak larut dalam eter (Robinson 1995).

4. Manfaat dan khasiat

Ipomoea cairica (Convolvulaceae) merupakan tanaman merambat secara luas didistribusikan di hampir semua wilayah tropis dan digunakan masyarakat sebagai obat-obatan di seluruh dunia. *Ipomoea cairica* digunakan masyarakat Brasil obat untuk menyembuhkan rematik dan radang. Ekstrak berair dari *Ipomoea cairica* menunjukkan anti-RSV (*Respiratory Syncytial Virus*) aktivitas in vitro. Ekstrak etanol tanaman ini menyajikan suatu efek antinociceptive. Arctigenin adalah yang paling sitotoksik dan menyajikan juga antioksidan dan antiinflamasi, immunodeficiency virus. Minyak esensial dari *I. cairica* memiliki sifat larvasida (Srivastava & Shukla 2015).

B. Simplisia

1. Pengertian simplisia

Simplisia merupakan bahan alam yang sudah mengalami proses pengeringan yang digunakan untuk pengobatan dan belum mengalami pengolahan. Simplisia terdapat dua bentuk yaitu simplisia segar dan simplisia nabati. Simplisia segar adalah bahan alam yang digunakan dalam bentuk segar yang belum mengalami proses pengeringan. Simplisia nabati adalah simplisia yang berasal dari tumbuhan utuh, bagian tumbuhan atau eksudat tumbuhan. Eksudat tumbuhan adalah isi sel yang secara spontan keluar dari tumbuhan atau dengan cara tertentu dikeluarkan dari selnya atau zat nabati tertentu yang dipisahkan dari tumbuhannya (Kemenkes 2013).

Serbuk simplisia nabati merupakan bentuk serbuk dari simplisia nabati dengan ukuran derajat kehalusan tertentu. Serbuk simplisia nabati dapat berupa serbuk sangat kasar, kasar, agak kasar, halus dan sangat halus. Serbuk simplisia nabati tidak boleh mengandung fragmen jaringan dan benda asing yang bukan

merupakan komponen asli dari simplisia yang bersangkutan antara lain telur nematode, bagian dari serangga dan hama serta sisa tanah (Kemenkes 2013).

2. Cara pembuatan simplisia

Proses pembuatan simplisia dimulai dari pengumpulan bahan baku, sortasi basah untuk penilaian hasil panen ketika tanaman masih segar, dilakukan pencucian yang berguna untuk membersihkan kotoran yang melekat terutama untuk bahan-bahan yang tercemar pestisida. Pengubahan bentuk dilakukan untuk memperluas permukaan bahan baku. Pengeringan bertujuan untuk menurunkan kadar air sehingga bahan tidak mudah ditumbuhi kapang dan bakteri. Sortasi kering yaitu pemilihan bahan setelah mengalami proses pengeringan. Langkah terakhir adalah pengemasan dan penyimpanan (Depkes 1985).

C. Ekstraksi

1. Pengertian ekstraksi

Ekstrak adalah sediaan kental yang diperoleh dengan mengekstraksi senyawa aktif dari simplisia nabati atau hewani menggunakan pelarut yang sesuai, kemudian semua atau hampir semua pelarut diuapkan dan massa atau serbuk yang tersisa diperlakukan sedemikian hingga memenuhi baku yang telah ditetapkan (Depkes RI 2000). Ekstraksi adalah proses pemisahan suatu bahan dari campuran dengan menggunakan pelarut yang sesuai. Ekstrak adalah sediaan kering, kental atau cair yang dibuat dengan menyari simplisia nabati atau hewani dengan metode yang cocok, di luar pengaruh cahaya matahari langsung (Kemenkes 2013).

Pelarut ideal yang sering digunakan adalah alkohol atau campurannya dengan air yang merupakan pelarut pengestraksi yang mempunyai *extractive power* yang terbaik untuk hampir semua senyawa yang mempunyai berat molekul rendah seperti alkaloid, saponin dan flavonoid. Etanol digunakan sebagai cairan penyari karena lebih selektif, sehingga kapang dan kuman sulit tumbuh dalam etanol 20% ke atas, tidak beracun, netral, absorpsinya baik, dapat bercampur dengan air pada segala perbandingan, panas yang diperlukan untuk pemekatan lebih sedikit. Etanol lebih mudah menembus membran sel dalam mengekstrak bahan intraseluler dari bahan tanaman (Tiwari *et al.* 2011). Etanol 96% lebih

mudah berpenetrasi kedalam sel, bersifat universal yang mampu menarik semua jenis zat aktif baik bersifat polar, semipolar dan non polar dan juga kadar toksisitas rendah (Sarlina *et al* 2017).

2. Metode ekstraksi

2.1 Maserasi. Maserasi merupakan proses penyarian simplisia menggunakan pelarut dengan perendaman dan beberapa kali pengocokan atau pengadukan pada temperatur ruangan (kamar). Cairan penyari menembus dinding sel dan masuk ke dalam rongga sel yang mengandung zat aktif yang akan larut, karena adanya perbedaan konsentrasi larutan zat aktif didalam sel dan diluar sel maka larutan terpekat didesak keluar. Proses ini berulang sehingga terjadi keseimbangan konsentrasi antara larutan didalam dan diluar sel. Cairan penyari yang digunakan dapat berupa air, etanol, metanol, etanol-air atau pelarut lainnya. Remaserasi berarti dilakukan penambahan pelarut setelah dilakukan penyaringan maserat pertama, dan seterusnya.

2.2 Perkolasi. Perkolasi merupakan penyarian yang dilakukan dengan mengalirkan cairan penyari melalui serbuk simplisia yang telah dibasahi. Proses perkolasi terdiri dari tahapan pengembang bahan, tahap maserasi antara, tahap perkolasi sebenarnya (penetesan/ penampungan ekstrak), terus menerus sampai diperoleh ekstrak (perkolat).

2.3 Sokhletasi. Sokhletasi merupakan proses ekstraksi yang menggunakan penyarian berulang dan pemanasan. Serbuk dibungkus dengan kertas saring dan diikat, dimasukkan ke dalam ekstraktor sokhlet. Pelarut etanol dimasukkan ke dalam labu alas bulat. Alat sokhlet dirangkai dengan kondensor. Ekstraksi dilakukan sekitar 10 jam hingga cairan tidak berwarna. Ekstrak yang didapat dievaporasi menggunakan *evaporator* pada suhu 50⁰C sampai diperoleh ekstrak pekat (Mukoginta 2013). Penggunaan pelarut pada proses sokhletasi dapat dihemat karena terjadi sirkulasi pelarut yang selalu membasahi sampel. Proses ini sangat baik untuk senyawa yang tidak terpengaruh oleh panas. Kerugiannya adalah senyawa yang bersifat termolabil dapat terdegradasi karena ekstrak yang di-peroleh terus-menerus berada pada titik didih. Keuntungan dari metode ini adalah proses ekstraksi yang kontinyu, sampel terekstraksi oleh pelarut murni

hasil kondensasi sehingga tidak membutuhkan banyak pelarut dan tidak memakan banyak waktu (Mukhriani 2014).

D. Tinjauan Hewan Uji

1. Sistematika tikus

Sistematika hewan percobaan dalam penelitian ini sebagai berikut:

Kerajaan	: Animalia
Filum	: Chordata
Kelas	: Mamalia
Ordo	: Rodentia
Subordo	: Sciurognathi
Familia	: Muridae
Subfamili	: Murinae
Genus	: <i>Rattus</i>
Spesies	: <i>Rattus norvegicus</i> (Depkes 2009).

2. Karakteristik utama tikus

Rattus norvegicus albino atau yang dikenal sebagai tikus putih merupakan hewan uji yang sering digunakan sebagai model dalam penelitian biomedis. Alasan penggunaan tikus putih karena tikus putih dapat mewakili sistem biologis mamalia, sehingga tepat dijadikan hewan coba dalam kajian praklinik. Salah satu galur yang paling banyak digunakan dalam penelitian adalah tikus wistar, yang telah dikembangkan sejak 1906 (Fitria *et al.* 2015).

3. Jenis kelamin

Jenis hewan yang digunakan untuk penelitian harus dipertimbangkan berdasarkan sensitivitas, metabolisme sediaan uji serupa dengan manusia, kecepatan tumbuh serta cara penanganan sewaktu dilakukan percobaan. Hewan yang digunakan harus sehat, jelas asal, jenis dan galur, jenis kelamin jantan, usia 2-3 bulan, serta berat badan harus jelas. Digunakan hewan muda dewasa, dengan variasi bobot tidak lebih dari 20% (BPOM 2014).

4. Cara memegang (*handling*) tikus

Cara memegang hewan uji jenis rodensia berbeda antara tikus dan mencit pada saat pemberian sediaan uji secara oral. Memegang tikus biasanya dengan cara mengangkat tikus dari kandang pada pangkal ekornya. Biarkan tikus mencengkeram alas kasar atau kawat, dipegang dengan tangan kiri dari belakang tubuhnya atau punggungnya di dekat kepala, di antara jari tengah dan telunjuk pada tengkuk tikus. Cara pemegangan yang salah dapat menyebabkan sediaan uji yang diberikan tidak dapat masuk ke dalam lambung tetapi masuk ke dalam paru-paru, sehingga mengakibatkan kematian hewan uji. Pemegangan yang salah juga dapat mengakibatkan terjadinya kecelakaan kerja seperti tergigit oleh hewan uji (BPOM 2014).

E. Metode Pengujian

1. Potensiasi narkose

Potensi narkose berasal dari kata *potency* berarti kekuatan dari pemberian dua obat dapat meningkatkan efek terapeutik daripada pemberian satu obat. Narkosis dapat berarti penurunan fungsi sistem saraf pusat yang dapat pulih dan ditimbulkan oleh obat. Prinsip dari metode ini yaitu dosis hipnotik yang relatif kecil dapat menginduksi tidur pada hewan uji. Obat yang diberikan sebelumnya dapat mempotensi kerja hipnotik yang dimanifestasikan dengan perpanjangan waktu tidur hewan uji di banding hewan sebagai kontrol (Wulan 2009).

2. Y-maze test



Gambar 2. Alat Y-maze test

Penggunaan Y-labirin didasarkan pada kecenderungan bawaan tikus untuk mengeksplorasi lingkungan. Y-labirin merupakan percobaan yang sederhana

digunakan untuk menilai ketergantungan daya ingat normal perilaku hewan pengerat dan terbukti sensitif terhadap gangguan oleh obat amnestik dan manipulasi gen yang terkait dengan kognisi. Uji Y-labirin terdiri dari dua percobaan yang dipisahkan oleh percobaan antarinterval untuk menilai memori pengenalan spasial (Sadiq *et al.* 2009).

3. *Head Dip Test*



Gambar 3. Alat Head dip test

Tes memasukan kepala hewan dibagi menjadi enam kelompok untuk 6 uji. Peralatan untuk uji papan lubang terdiri dari papan hitam polypropylene (50×50 cm dan tebal 2,2 cm) dengan 16 berjarak sama lubang (diameter 3 cm). Dua pasang inframerah lintas tempat balok di bawah permukaan setiap lubang digunakan untuk merasakan *head dips* tikus (perilaku seekor tikus meletakkan kepalanya ke dalam lubang). Satu gangguan dari sinar inframerah dianggap menjadi satu dip kepala. Papan diposisikan 50 cm di atas meja. Setiap tikus secara individual ditempatkan di tengah papan menghadap jauh dari eksperimen. Jumlah *head dips* direkam selama 5 menit (Liao *et al.* 2010).

F. Tidur

1. Fisiologi tidur

Kebutuhan tidur dapat dianggap sebagai suatu perlindungan terhadap pengaruh yang merugikan tubuh karena kurang tidur. Tidur yang baik, cukup dalam dan lama sebagai regenerasi sel-sel tubuh dan memungkinkan pelaksanaan aktivitas pada siang hari dengan baik. Efek terpenting yang mempengaruhi kualitas tidur yaitu penyingkatan waktu tidur, perpanjangan masa tidur dan

pengurangan jumlah periode terbangun. Pusat tidur di otak (sumsum lanjutan) mengatur fungsi fisiologi yang penting bagi kesehatan tubuh.

Tidur pada umumnya selama satu malam dapat dibedakan menjadi 4 sampai 5 siklus tidur dari 1,5 jam. Siklus pertama ini secara bergiliran disusul oleh 3-4 siklus lainnya dengan fase tidur 60 menit dan fase tidur REM (*Rapid Eye Movement*) kira-kira 15 menit. Bila tidur REM terhambat dan menjadi lebih singkat, misalnya akibat pemberian obat tidur maka pasien mengalaminya sebagai tidur tidak segar-sehat. Hal ini akhirnya dapat menimbulkan gangguan psikis dan kesehatan (Rahardja dan Tjay 2013).

Tidur REM terdiri dari amplitudo rendah, campuran frekuensi electroencephalogram, peningkatan aktivitas energy dan metabolisme, peningkatan aliran darah otak, atonia otot, mimpi, dan fluktuasi tingkat pernafasan dan jantung. Orang tua memiliki pengurangan bertahap dalam tidur gelombang lambat. Tidur REM bertahap dihidupkan oleh sel kolinergik. Neurokimia yang terlibat dalam kesadaran termasuk norepinefrin dan asetilkolin dalam korteks dan histamin dan neuropeptida (contoh substansi P dan corticotropin releasing factor) di hipotalamus (Wells 2015).

1.1. Tidur Non REM (*Non Rapid Eye Movement*). Tidur non REM disebut *Slow Wave Sleep* (SWS), berdasarkan registrasi aktivitas otak listrik (*EEG = elektro-encefalogram*). Non REM bercirikan denyutan jantung, tekanan darah dan pernafasan yang teratur serta relaksasi otot tanpa gerakan otot muka atau mata. SWS berlangsung kurang lebih satu jam dan meliputi 4 fase berturut-turut, dimana fase 3 dan 4 merupakan bentuk tidur yang terdalam dengan melepaskan hormon anabolik dan sitokin. Peristiwa ini penting untuk daya tahan tubuh, metabolisme dan rereparasi alamiah sel-sel tubuh. Kemudian fase ini dilanjutkan oleh stadium tidur REM.

1.2. Tidur REM (*Rapid Eye Movement*). Tidur REM atau tidur-paradoksal, dengan aktivitas EEG yang mirip keadaan sadar dan aktif, bercirikan gerakan mata cepat ke satu arah, jantung, tekanan darah dan pernafasan turunkan, aliran darah ke otak bertambah dan otot-otot sangat relaks. Selama tidur REM yang pada siklus 5-15 menit lamanya, timbul banyak impian sehingga

disebut juga tidur-mimpi. Berangsur fase mimpi ini menjadi lebih panjang, hingga pada siklus terakhir (pada pagi hari) dapat berlangsung rata-rata 20-30 menit lamanya (Rahardja dan Tjay 2013).

2. Insomnia

Insomnia merupakan gangguan sulit tidur dapat diakibatkan oleh banyak gangguan fisik, misalnya batuk, rasa nyeri (rematik, keseleo, encok), migrain, restless legs, sesak napas. Insomnia juga dapat disebabkan oleh penggunaan alkohol berlebihan dan kafein yang terdapat dalam kopi, teh, coklat dan minuman kola (Rahardja dan Tjay 2013).

Insomnia merupakan kesulitan tidur malam yang menyebabkan efisiensi tidur rendah, bangun lebih awal sehingga waktu tidur bermasalah dan dapat mengganggu rutinitas karena kantuk di siang hari saat beraktivitas. Pada beberapa pasien, insomnia dapat disebabkan oleh kondisi medis yang mendasarinya atau efek samping obat (insomnia sekunder). Dengan tidak adanya faktor penyebab disebut sebagai insomnia primer (Richdale & Schreck 2009).

2.1 Tidak dapat atau sulit masuk tidur (insomnia inisial). Keadaan ini sering dijumpai pada ansietas pasien muda, berlangsung 1–3 jam dan kemudian karena kelelahan akan tertidur juga.

2.2 Terbangun tengah malam beberapa kali. Pasien ini dapat masuk tidur dengan mudah tetapi setelah 2–3 jam terbangun lagi dan ini terulang beberapa kali dalam satu malam.

2.3 Terbangun pada waktu pagi yang sangat dini (insomnia terminal). Pasien ini dapat tidur dengan mudah dan tidur dengan cukup nyenyak, tetapi juga pagi buta sudah terbangun lalu tidak dapat tidur lagi. Keadaan ini sering dijumpai pada keadaan depresi (Richdale & Schreck 2009).

3. Terapi insomnia

Terapi untuk menilai pasien insomnia jangka panjang atau kronis setelah terapi selama seminggu mengamati efektivitas obat, efek samping, dan kepatuhan terhadap rekomendasi non farmakologi. Pasien harus memelihara catatan harian terbangun, obat-obatan yang diambil, tidur siang, dan indeks kualitas tidur. Menilai pasien dengan *Obstructive Sleep Apnea* (OSA) setelah 3 bulan

pengobatan untuk peningkatan kewaspadaan, gejala siang hari, dan pengurangan berat badan. Teman tidur dapat melaporkan sebagai parameter pemantauan mendengkur dan terengah-engah. Farmakoterapi menilai parameter pengurangan kantuk di siang hari, cataplexy, hypnagogic dan hypnopompic hallucinations, dan kesulitan tidur. Menilai pasien secara teratur selama pengobatan, kemudian setiap 6 sampai 12 bulan untuk penilaian efek samping penggunaan obat (Wells 2015).

G. Hipnotik–Sedatif

1. Pengertian Hipnotik–Sedatif

Hipnotika atau obat tidur merupakan zat yang dalam dosis terapi diperuntukkan meningkatkan keinginan faali untuk tidur dan mempermudah atau menyebabkan tidur. Lazimnya obat ini diberikan malam hari. Bilamana zat ini diberikan siang hari dalam dosis yang lebih rendah untuk tujuan menenangkan, maka dinamakan sedativa (obat-obat pereda).

Hipnotika/sedativa, seperti antipsikotika termasuk dalam kelompok psikodepresiva yang mencakup obat yang menekan atau menghambat fungsi-fungsi SSP tertentu. Sedatif berfungsi menurunkan aktivitas, mengurangi ketegangan dan menenangkan penggunaannya. Keadaan sedasi juga merupakan efek samping dari banyak obat yang khasiat utamanya tidak menekan SSP, misalnya antikolinergik.

Hipnotika menimbulkan rasa kantuk (*drowsiness*), mempercepat tidur dan sepanjang malam mempertahankan keadaan tidur yang menyerupai tidur alamiah mengenai sifat EEG (Rahardja dan Tjay 2013).

2. Mekanisme kerja obat hipnotik–sedatif

Kerja obat sedatif-hipnotik terutama merupakan potensiasi inhibisi neuron dengan GABA (asam gamma amino butirat) sebagai mediator. Apabila tanpa GABA obat ini tidak dapat membuka kanal klorida dan menghambat kerja neuron. Proses inhibisi neuron sendiri ada 2 macam, yaitu: penghambatan post sinaps dan penghambatan presinaps (yang melibatkan GABA).

2.1 Penghambatan postsinaps. Merupakan peristiwa penghambatan yang disebabkan oleh bekerjanya sinaps yang sedang terhambat terhadap

membran neuron. Inhibisi neuron terutama membuka saluran klorida, dan mempermudah lewatnya ion klorida. Besarnya potensial untuk ion klorida. Potensial ini lebih negatif daripada besarnya potensial dalam membran neuron istirahat pada keadaan normal karena pembukaan saluran klorida akan mempermudah Bergeraknya ion klorida yang bermuatan negatif ke arah dalam, sehingga akan membuat potensial membran lebih negatif daripada normal, dan pembukaan saluran kalium akan mempermudah ion kalium yang bermuatan positif untuk Bergerak ke arah luar, sehingga juga akan menyebabkan potensial membran menjadi lebih negatif daripada biasanya.

2.2 Penghambatan presinaps. Merupakan jenis penghambatan yang terjadi pada ujung presinaps sebelum sinyal dapat mencapai sinaps. Pada penghambatan presinaps, timbulnya penghambatan disebabkan oleh sinaps inhibisi yang terletak di bagian ujung presinaps serabut saraf. Pada banyak contoh, substansi transmittor inhibisi yang dilepaskan adalah GABA. Asam gamma amino butirrat (GABA) merupakan transmittor inhibisi utama yang kemungkinan dilepaskan pada sepertiga dari keseluruhan sinaps sentral. Selain GABA juga terdapat Glisin, yang merupakan transmittor inhibisi terutama pada medula spinalis. GABA disekresikan oleh ujung syaraf yang terdapat dalam medula spinalis, serebellum, ganglia basalis, dan sebagian besar korteks. Responsnya diperantarai oleh Reseptor GABA A pascasinaps. Setelah dilepaskan dari terminal saraf presinaps, transmittor di inaktifasi oleh sistem ambilan kembali (reuptake).

2.3 Reseptor GABA. Reseptor GABA ada 2 yaitu GABA A dan GABA B. Dari jenis GABA A yang terlibat dalam proses sedatif-hipnotik/ansiolitik. Reseptor GABA A dimiliki oleh superfamili dari *ligand gated ion channel* (contoh lain adalah reseptor nikotinat, glisin dan 5HT3). GABA yang dilepaskan dari terminal saraf terikat pada reseptor GABA A, pengikatan ini menyebabkan pembukaan saluran klorida. Membran sel saraf secara normal tidak permeabel terhadap ion klorida, tapi bila saluran klorida terbuka, memungkinkan masuknya ion klorida, meningkatkan potensial elektrik sepanjang membran sel dan menyebabkan sel sukar tereksitasi. Kompleks saluran klorida GABA A juga mempunyai tempat reseptor untuk obat sedatif (benzodiazepin, barbiturat), dengan

terikatnya obat sedatif pada reseptor tersebut dapat menyebabkan peningkatan afinitas ikatan GABA dan memperkuat aksi GABA pada konduktansi klorida membran neuron (Dewi 2009).

H. Chlorpromazine

Chlorpromazine adalah agen antipsikotik yang lebih lemah dengan aktivitas depresan SSP umum. Chlorpromazine memiliki efek antidopaminergik termasuk efek ekstrapiramidal, kelesuan, dan apati dengan EEG mirip dengan tidur normal. Chlorpromazine menyebabkan penurunan kemampuan tubuh untuk mempertahankan kontrol suhu, menggigil berkurang, dan dapat berguna pada pasien dalam keadaan yang disebabkan oleh hipotermia.

Efek kardiovaskular termasuk blokade reseptor α -adrenergik dengan hipotensi dan hipotensi postural, tetapi tidak ada efek yang terlihat pada EKG. Efek lain termasuk aksi seperti antihistamin, analgesia lokal. Chlorpromazine juga memiliki sifat antiemetik. Indikasi termasuk premedikasi, sedasi sebagai bagian dari campuran kateterisasi litik cocktail nomor 3 (CM3), nyeri yang tidak dapat ditahan, antipsikosis, pengobatan cegukan, pencegahan nyeri suksinilkolin, dan induksi hipotermia (dengan ukuran aktif lainnya) (Zimmerman dan Fuhrman 2011).

Dosis awal 25 mg 3 kali sehari atau 75 mg malam hari yang disesuaikan dengan responsnya. Dosis penunjang biasanya 75-300 mg/hari (dosis 1 g/hari diperlukan pada kasus psikosis) (BPOM 2015).

I. Diazepam

Diazepam merupakan obat golongan benzodiazepine merupakan golongan obat anti anxietas yang penggunaannya paling luas. Golongan ini telah menggantikan barbiturat dan meprobramat untuk terapi anxietas, karena lebih efektif dan lebih aman. Selain itu benzodiazepine juga kurang menyebabkan ketergantungan fisik apabila dibandingkan dengan golongan anti anxietas lain. Benzodiazepine tidak mempunyai aktifitas anti psikotik, analgesik, dan tidak

berefek pada sistem saraf otonom. Obat golongan ini dapat bekerja sebagai anti ansietas, sedatif-hipnotik, anti konvulsi, *muscle relaxant* (Dewi 2009).

Efek samping yang terjadi jika menggunakan diazepam yaitu mengantuk, kelemahan otot, ataksia, reaksi paradoksikal dalam agresi, gangguan mental, amnesia, ketergantungan, depresi pernapasan, kepala terasa ringan hari berikutnya, bingung. Kadang-kadang terjadi: nyeri kepala, vertigo, hipotensi, perubahan salivasi, gangguan saluran cerna, ruam, gangguan penglihatan, hipotensi (BPOM 2015).

Dosis oral yaitu 2 mg 3 kali/hari, dinaikkan bila perlu sampai 15-30 mg/hari dalam dosis terbagi. Untuk lansia dosis setengahnya. Insomnia yang disertai ansietas 5-15 mg sebelum tidur (BPOM 2015).

J. Lelap®

Lelap® merupakan golongan Obat Herbal Terstandar (OHT). OHT merupakan obat tradisional yang disajikan dari ekstrak atau penyarian bahan alam yang dapat berupa tanaman obat, binatang, maupun mineral. Kriteria Obat Herbal Terstandar antara lain: aman, klaim khasiat dibuktikan secara ilmiah atau pralinik, bahan baku yang digunakan telah mengalami standarisasi, memenuhi persyaratan mutu.

Kegunaan dari produk obat herbal terstandar (OHT) Lelap® SOHO yaitu meningkatkan kualitas tidur, membuat tidur lebih pulas. Tablet Lelap® memiliki kandungan: ekstrak *valerianae radix* 250 miligram, ekstrak *myristicae semen* 115 miligram, ekstrak *eleuthroginseng radix* 100 miligram, ekstrak *polygalae radix* 135 mg. Obat Lelap® ini mempunyai manfaat diantaranya untuk meningkatkan kualitas tidur, membuat tidur lebih pulas. Pemakaian obat disesuaikan dengan dosis yaitu sehari 1-2 kaplet dan obat Lelap® dikonsumsi: setelah makan.

K. Landasan Teori

Insomnia merupakan kesulitan tidur malam yang menyebabkan efisiensi tidur rendah, bangun lebih awal sehingga waktu tidur bermasalah dan dapat mengganggu rutinitas karena kantuk di siang hari saat beraktivitas. Menurut

kuesioner klinik, sekitar 44% pasien mengobati insomnia dengan penggunaan obat golongan benzodiazepine jangka panjang. Secara umum penggunaan benzodiazepine menyebabkan kerusakan fungsi kognitif, kecanduan, gangguan psikomotor, kebingungan, kegembiraan, ketergantungan. Penelitian terbaru menunjukkan obat herbal dapat memberikan efek hipnosis dan penenang yang baik dengan sedikit efek samping.

Salah satu tumbuhan di Indonesia yang digunakan sebagai obat tradisional adalah daun ubi kates (*Ipomoea cairica*). *Ipomoea cairica* (Convolvulaceae) merupakan tanaman merambat secara luas didistribusikan di hampir semua wilayah tropis dan digunakan masyarakat sebagai obat-obatan di seluruh dunia. *Ipomoea cairica* digunakan masyarakat Brasil obat untuk menyembuhkan rematik dan radang, efek antinociceptive antioksidan dan antiinflamasi (Srivastava & Shukla 2015). Belum adanya penelitian tentang uji sedatif daun ubi kates (*Ipomoea cairica*) merupakan salah satu alasan dilakukannya penelitian ini sehingga peneliti akan mengkaji tentang efek sedatif.

I.cairica mengandung beberapa senyawa kimia yang sama seperti *Ipomoea carnea* yang berkhasiat sebagai sedatif, anxiolytic dan anticonvulsant. Senyawa kimia yang dimiliki *I. cairica* yaitu alkaloid, flavanoid, tanin, saponin, fenol (Ralte 2014). Penelitian Rout dan Kar (2013) menunjukkan *I. carnea* memiliki dosis efektif pada ekstrak alkohol 200mg/kg dan ekstrak air 400mg/kg pada aktivitas depresan SSP yang kuat. Aktivitas depresan SSP dilihat dari perilaku eksplorasi pada hewan serupa dengan tindakan agen depresan SSP lainnya, berkurangnya koordinasi motorik dan aktivitas relaksan otot yang signifikan. Efek ini dapat dikaitkan dengan mekanisme yang berbeda pada glutamat otak dan meningkatkan tingkat GABA otak. Hasil penelitian Rout dan Kar (2013) menunjukkan bahwa ekstrak tersebut menunjukkan aktivitas depresan.

Penelitian Ruiz (2007) meneliti aktivitas ekstrak etil asetat dari akar *Ipomoea stans* (IS-EAE) pada sistem saraf pusat (SSP). Administrasi IS-EAE (2,5 dan 5,0 mg/kg, i.p.) menghasilkan efek anxiolytic pada tikus. Ekstrak ini (20,0 dan 40,0 mg / kg, i.p.) secara signifikan mengurangi aktivitas motorik spontan. Administrasi IS-EAE mampu meningkatkan pelepasan GABA di korteks otak

tikus. Hasil ini menunjukkan bahwa IS-EAE memiliki efek anxiolytic dan antikonvulsan, dan dapat memiliki efek penenang potensial, mungkin melalui sistem GABAergic.

Senyawa alkaloid merupakan ligan yang secara selektif dapat berikatan dengan GABA *binding site*. Senyawa flavanoid dan glikosida dapat berikatan dengan benzodiazepine *binding site*. Sedangkan senyawa steroid berikatan pada steroid binding site yang merupakan komponen kompleks protein pada reseptor GABA yang menyebabkan kanal ion klorida terbuka. Hal ini menyebabkan sel sukar tereksitasi sehingga terjadi penurunan tonus otot yang ditandai penurunan akitivitas.

Metode yang dapat digunakan untuk menguji aktivitas sedatif yaitu *y-maze test*, potensiasi narkose, *head dip test*. Dasar pengamatan metode pada *Y-maze test* berguna dalam menilai kerusakan hippocampus, mengukur defisit kognitif pada tikus transgenik, dan mengevaluasi efek obat pada kognisi. Pada metode potensiasi narkose berguna dalam menilai dosis hipnotik yang relatif kecil dapat menginduksi tidur pada hewan uji di banding kelompok hewan kontrol. Pada metode *head dip test* menunjukkan bahwa perubahan dalam beberapa perilaku eksplorasi dapat diukur secara obyektif menggunakan alat lubang-board. Karena itu sistem ini dapat berfungsi sebagai alat yang berguna untuk mengevaluasi perubahan dalam berbagai keadaan emosional hewan.

L. Hipotesis

Berdasarkan permasalahan yang ada dapat disusun hipotesis dalam penelitian ini yaitu:

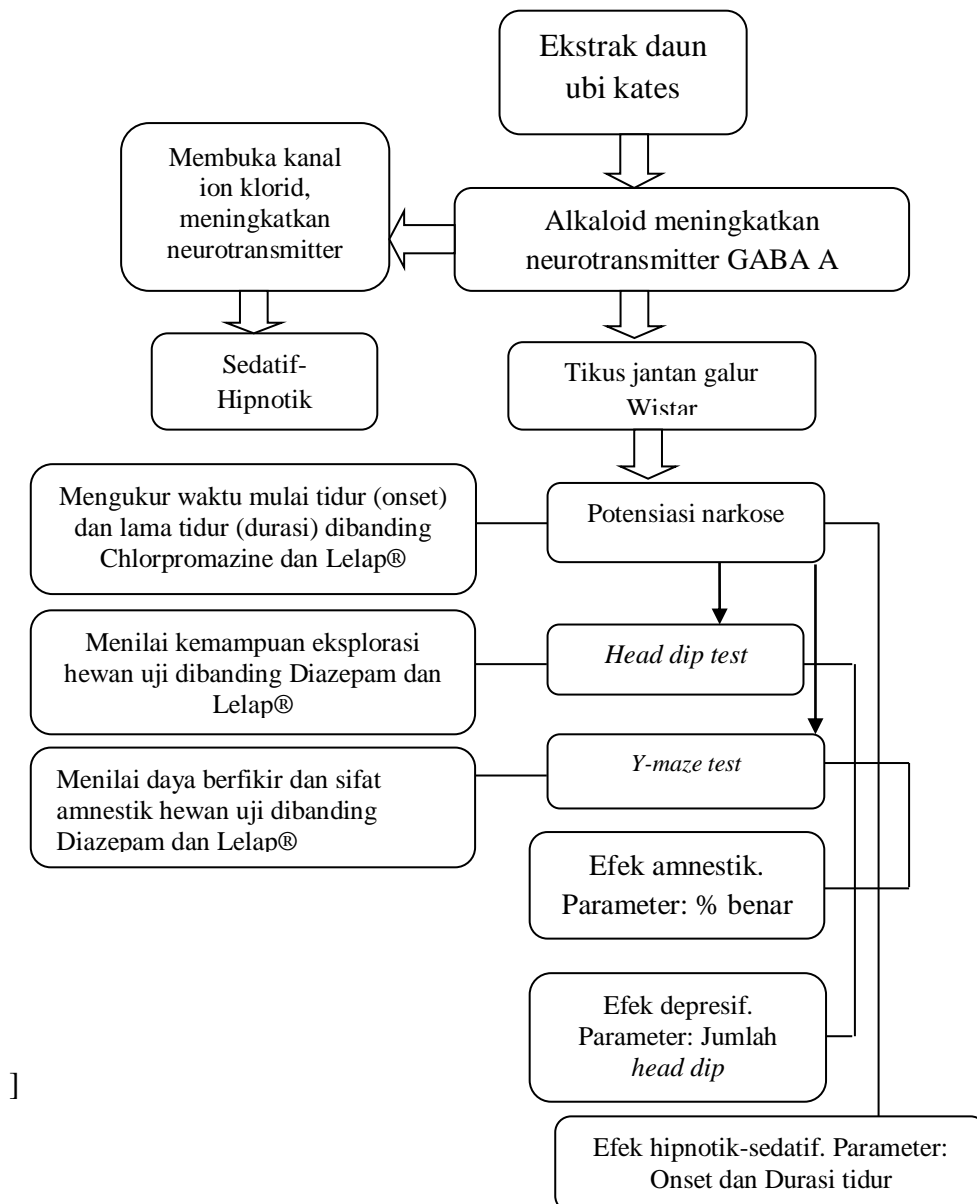
Pertama, ekstrak etanol daun ubi kates (*Ipomoea cairica*) memiliki aktivitas sedatif terhadap tikus putih galur Wistar dengan metode potensiasi narkose.

Kedua, ekstrak etanol daun ubi kates (*Ipomoea cairica*) memiliki aktivitas sedatif terhadap tikus putih galur Wistar dengan metode *head dip test*.

Ketiga, ekstrak etanol daun ubi kates (*Ipomoea cairica*) memiliki aktivitas sedatif terhadap tikus putih galur Wistar dengan metode *y-maze test*.

Keempat, pemberian dosis tertentu ekstrak etanol daun ubi kates (*Ipomoea cairica*) pada dosis tertentu memiliki efektivitas dalam meningkatkan aktivitas sedatif terhadap tikus putih jantan galur Wistar.

M. Kerangka Konsep Penelitian



Gambar 4. Kerangka Konsep Penelitian