

**PERBANDINGAN EFEKTIVITAS
EKSTRAK BIJI PALA (*Myristica fragrans* Houtt)
DENGAN DIAZEPAM BERDASARKAN DURASI TIDUR
MENCIT *Swiss Webster*.**

SKRIPSI



UMSU
Unggul | Cerdas | Terpercaya

OLEH:
BELLA AYU APRILYA
1508260047

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SUMATERA UTARA
MEDAN
2019**

**PERBANDINGAN EFEKTIVITAS
EKSTRAK BIJI PALA (*Myristica fragrans* Houtt)
DENGAN DIAZEPAM BERDASARKAN DURASI TIDUR
MENCIT *Swiss Webster*.**

**Skripsi ini diajukan sebagai salah satu syarat untuk memperoleh kelulusan
Sarjana Kedokteran**



**OLEH:
BELLA AYU APRILYA
1508260047**

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SUMATERA UTARA
MEDAN
2019**

HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS

Saya yang bertandatangan dibawah ini menyatakan bahwa skripsi ini adalah hasil karya saya sendiri, dan semua sumber, baik yang dikutip maupun dirujuk telah saya nyatakan dengan benar.

Nama : Bella Ayu Aprilya
NPM : 1508260047
Judul Skripsi : **PERBANDINGAN EFEKTIVITAS EKSTRAK BIJI PALA (*Myristica fragrans* Houtt) DENGAN DIAZEPAM BERDASARKAN DURASI TIDUR MENCIT *Swiss Webster*.**

Demikian pernyataan ini saya perbuat, untuk dapat dipergunakan sebagaimana mestinya.

Medan, Februari 2019



Bella Ayu Aprilya

HALAMAN PENGESAHAN

Skripsi ini diajukan oleh:

Nama : Bella Ayu Aprilya

NPM : 1508260047

Judul Skripsi : **PERBANDINGAN EFEKTIVITAS EKSTRAK BIJI
PALA (*Myristica fragrans* Houtt) DENGAN DIAZEPAM
BERDASARKAN DURASI TIDUR MENCIT *Swiss Webster*.**

Telah berhasil dipertahankan dihadapan Dewan Penguji dan diterima sebagai bagian persyaratan yang diperlukan untuk memperoleh gelar Sarjana Kedokteran Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara.

DEWAN PENGUJI

Pembimbing,



(dr. Debby Mirani Lubis, M.Biomed)

NIDN : 0103128602

Penguji 1



(dr. Irfan Hamdani, Sp.An)

Penguji 2



(dr. Yenita, M.Biomed)


Mengetahui,

Dekan FK-UMSU

Ketua program studi Pendidikan Dokter
FK UMSU



(Prof. dr. H. Gusbaki Rusip, M.Sc.,PKK.,AIFM)
NIP: 1957081719900311002



(dr. Hendra Sutysna, M.Biomed)
NIDN: 0109048203

Ditetapkan di : Medan

Tanggal : Februari 2019

KATA PENGANTAR

Assalamu'alaikum Warohmatullahiwabarokatuh

Puji syukur kehadiran Allah SWT atas segala limpahan hidayah-Nya saya dapat menyelesaikan Skripsi ini dengan judul **“PERBANDINGAN EFEKTIVITAS EKSTRAK BIJI PALA (*Myristica fragrans* Houtt) DENGAN DIAZEPAM BERDASARKAN DURASI TIDUR PADA MENCIT *Swiss Webster*”** Alhamdulillah, sepenuhnya penulis menyadari bahwa selama penyusunan dan penelitian skripsi ini, penulis banyak mendapat dukungan, bimbingan, arahan dan bantuan dari berbagai pihak, dari masa perkuliahan sampai pada penyusunan skripsi ini. Ilmu, kesabaran dan ketabahan yang diberikan semoga menjadi amal kebaikan baik di dunia maupun di akhirat. Adapun tujuan didalam penulisan ini adalah untuk memenuhi salah satu persyaratan dalam memperoleh gelar sarjana kedokteran di Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara (UMSU).

Dalam kesempatan ini penulis mengucapkan terima kasih serta penghormatan yang sebesar – besarnya atas segala bimbingan dan bantuan yang telah diberikan dalam penyusunan skripsi kepada:

1. Allah SWT yang telah memberikan rahmat dan karunia-Nya sehingga saya dapat menyelesaikan skripsi ini
2. Papa tercinta Drs. H. Mujiono M,si dan Mama tercinta Dra. Hj. Eryani Siregar yang telah memberikan dukungan penuh terhadap pendidikan penulis baik secara moril maupun materi.
3. Abang tersayang Donny Novry Hermawan yang turut memberi semangat serta bantuan pada saat pengerjaan skripsi.
4. Abangda Arie Adhyatma, s,ked yg turut membantu memberi dukungan serta bantuan saat pengerjaan skripsi.
5. Kak Esti, Bang Wawan, Inang Ros, Inang Ita, Inang Erna, Inang Emi, Tante Adek serta uak yang telah menjaga dan memperlakukan bella dengan baik di medan.
6. Prof. Dr. Gusbakti, MSc, PKK AIFM., selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara.

7. dr. Hendra Sutysna, M.Biomed, selaku Ketua Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara.
8. dr. Debby Mirani Lubis, M.Biomed selaku dosen pembimbing, yang telah mengarahkan dan memberikan bimbingan, terutama selama penelitian dan penyelesaian skripsi ini.
9. dr. Irfan Hamdani, Sp. An yang telah bersedia menjadi dosen penguji satu dan memberi banyak masukan untuk penyelesaian skripsi ini.
10. dr. Yenita, M. Biomed yang telah bersedia menjadi dosen penguji dua dan memberi banyak masukan untuk penyelesaian skripsi ini.
11. dr. Melviana Lubis, M.Biomed yang telah bersedia menjadi dosen pembimbing akademik dan memberikan arahan serta bimbingan dalam penyelesaian akademik selama perkuliahan di FK UMSU.
12. Sahabat-sahabat tersayang, Rahmah Evelin Lubis, Firsty Dwi Hidayati, Nurhakiki Zahara, Mutia Aryu Fitria, Rizki Amalia Dalimunthe, dan Diza Tanzira yang selalu memberikan dukungan di segala keadaan.
13. Teman sepenelitian , Arif Azhari Nasution yang ikut melancarkan jalannya penelitian.
14. Seluruh staf pengajar di Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara yang telah membagi ilmunya kepada penulis, semoga ilmu yang diberikan menjadi ilmu yang bermanfaat hingga akhir hayat kelak.
15. Keluarga Besar FK UMSU angkatan 2015 atas kebersamaannya selama ini, semoga persahabatan kita tidak akan pernah hilang.
16. Semua pihak yang telah membantu. Semoga skripsi ini membawa manfaat bagi pengetahuan ilmu pengetahuan.

PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI SKRIPSI
UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS

Sebagai mahasiswa akademika Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara, saya yang bertandatangan dibawah ini,

Nama : Bella Ayu Aprilya
NPM : 1508260047
Fakultas : Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara

Demi pengembangan ilmu pengetahuan, menyetujui untuk memberikan kepada Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara Hak Bebas Royalti Noneksklusif atas skripsi saya yang berjudul: PERBANDINGAN EFEKTIVITAS EKSTRAK BIJI PALA (*Myristica fragrans* Houtt) DENGAN DIAZEPAM BERDASARKAN DURASI TIDUR MENCIT *Swiss Webster*. Beserta perangkat yang ada (jika diperlukan). Dengan Hak Bebas Royalti Non eksklusif ini Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara berhak menyimpan, mengalih media/formatkan, mengelola dalam bentuk pangkalan data (*database*), merawat, dan mempublikasikan tugas akhir saya selama tetap mencantumkan nama saya sebagai penulis/pencipta dan sebagai pemilik Hak Cipta.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya.

Dibuat di : Medan
Pada tanggal : Februari 2019

Yang menyatakan

(Bella Ayu Aprilya)

ABSTRAK

Latar Belakang: Menurut *National Sleep Foundation* di Amerika, lebih dari sepertiga (36%) dewasa muda usia 18-29 tahun dilaporkan mengalami kesulitan untuk bangun pagi (dibandingkan dengan 20% pada usia 30-64 tahun dan 9% diatas 65 tahun). Biji Pala mengandung minyak atsiri sampai 10%, berisi miristin (yang bersifat membius) sekitar 4%. Tujuan penelitian ini adalah untuk membuktikan bahwa biji pala memperpanjang durasi tidur. **Metode:** Jenis penelitian ini adalah penelitian eksperimental dengan rancangan *post test only control group design*. Sampel yang digunakan sebanyak 27 ekor mencit *Swiss Webster* jantan yang terbagi menjadi tiga kelompok. Kelompok kontrol diberi diazepam; kelompok kedua diberi ekstrak biji pala dosis 7,5 mg; dan kelompok ketiga diberi aquabides. Data didapat dari durasi tidur mencit pada tiap kelompok. Untuk menentukan perbedaan tiap kelompok percobaan, data dengan distribusi normal dianalisis dengan uji *one way anova* dan data dengan distribusi tidak normal dianalisis dengan uji *kruskal-wallis* menggunakan *SPSS 22.0 for Windows*. **Hasil:** Hasil uji *kruskal-wallis* menunjukkan waktu durasi tidur memiliki nilai $p=0,001$. Berdasarkan uji *one way anova* menunjukkan lama waktu tidur kelompok perlakuan mempunyai perbedaan signifikan terhadap kelompok kontrol dengan nilai $p=0,000$ dan juga signifikan terhadap kelompok pembanding dengan nilai $p=0,000$. **Kesimpulan:** Ekstrak biji pala (*Myristica fragrans* Houtt) dengan dosis 7,5 mg dapat memperpanjang durasi tidur mencit.

Kata Kunci: ekstrak biji pala, lama waktu tidur.

ABSTRACT

Background: According to National Sleep Foundation in America, more than one third (36%) in young adults aged 18-29 years old reported hard to wake up in the morning (compared to 20% in 30-64 years old and 9% above 65 years old). Nutmeg seeds contain siri oil about 10% and miristin that have sedative effect. The purpose of this study is to prove that nutmeg seeds prolong sleep time. **Method:** This type of research is experimental research with a *post test only control group design*. The samples used were 27 male *Swiss Webster* mice, which were divided into three groups. The first control group was given diazepam; the second group was given nutmeg seed extract dose of 7.5 mg; and the third group was given aquabides. The data obtained from the sleep duration of mice in each group. To determine differences in each experimental group, data with normal distribution were analyzed by *one way ANOVA* test and data with abnormal distribution were analyzed by the *Kruskal-Wallis* test using *SPSS 22.0 for Windows*. **Result:** The results of the *Kruskal-Wallis* test showed that sleep induction time had a value of $p = 0.001$. Based on the *one way ANOVA* test, the result shows the length of sleep time from the treatment group has a significant difference to the control group with a value of $p = 0,000$ and also showing a significant result to the comparison group with a value of $p = 0,000$. **Conclusion:** Nutmeg seed extract (*Myristica fragrans Houtt.*) with a dose of 7.5 mg can extend the sleep duration of mice.

Keywords: nutmeg seeds extract, sleep induction time, sleep duration.

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS	ii
HALAMAN PENGESAHAN	Error! Bookmark not defined.
KATA PENGANTAR	iv
LEMBAR PERSETUJUAN PUBLIKASI SKRIPSI	vi
ABSTRAK	vii
ABSTRACT	viii
DAFTAR GAMBAR	xi
DAFTAR TABEL	xii
BAB 1 PENDAHULUAN	1
1.1 Latar belakang	1
1.2 Rumusan masalah	4
1.3 Hipotesis	4
1.4 Tujuan penelitian	4
1.4.1 Tujuan umum	4
1.4.2 Tujuan khusus	5
1.5 Manfaat penelitian	5
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA	6
2.1. Tidur	6
2.1.1 Definisi	6
2.1.2 Fungsi tidur	6
2.1.3 Fisiologi Tidur	7
2.1.4 Kebutuhan Tidur	9
2.2 Gangguan Tidur	9
2.2.1 Faktor-Faktor yang Mempengaruhi Kualitas Tidur	10
2.2.2 Tatalaksana Gangguan Tidur	12
2.2.3 Diazepam	12
2.2.4 Mekanisme kerja	13
2.2.5 Farmakokinetik	13
2.2.6 Farmakodinamik	16
2.2.7 Efek Samping	18
2.3 Pala	18
2.3.1 Deskriptif	18
2.3.2 Taksonomi	19
2.3.3 Kegunaan Biji Pala	19
2.3.4 Komposisi Biji Pala	19

2.3.6 Mekanisme Kerja Biji Pala Pada Gangguan Tidur.....	20
2.4 Kerangka Teori	22
2.5 Kerangka Konsep.....	23
BAB 3 METODOLOGI PENELITIAN	24
3.1 Jenis Penelitian	24
3.2 Waktu dan Tempat Penelitian	24
3.3 Sampel Penelitian	25
3.4 Kriteria Inklusi dan Eksklusi.....	27
3.4.1 Kriteria Inklusi.....	27
3.4.2 Kriteria Eksklusi	27
3.5 Identifikasi Variabel Penelitian	27
3.6 Teknik Pengumpulan Data	27
3.7 Alat dan Bahan.....	27
3.7.1 Alat yang digunakan	27
3.7.2 Bahan yang digunakan	28
3.8 Prosedur Penelitian.....	28
3.8.1 Ethical clearence.....	28
3.8.2 Persiapan Hewan Uji	28
3.8.3 Persiapan Ekstrak Biji Pala	29
3.8.5 Prosedur Perlakuan Penelitian	31
3.9. Variabel Penelitian.....	32
3.9.1 Klasifikasi Variabel Penelitian	32
3.9.2 Definisi Operasional Variabel Penelitian.....	32
3.10 Analisis Data	33
3.11 Kerangka Kerja.....	34
BAB 4 HASIL DAN PEMBAHASAN	35
4.1 Hasil.....	35
4.1.1 Deskripsi Durasi Tidur Kelompok Kontrol Negatif	37
4.1.2 Deskripsi Durasi Tidur Kontrol Positif	38
4.1.3 Deskripsi Durasi Tidur Kelompok Perlakuan	38
4.2 Analisa Data.....	39
4.2.1 Uji Homogenitas Variansi	39
4.2.2 Pemanding Antar Kelompok	40
4.3 Pembahasan	41
BAB 5 KESIMPULAN DAN SARAN	43
5.1 Kesimpulan	43

5.2 Saran	43
DAFTAR PUSTAKA	44
LAMPIRAN.....	47

DAFTAR GAMBAR

Gambar 4.1 Diagram Nilai Rata-Rata Durasi Tidur Antar Kelompok.....	37
--	----

DAFTAR TABEL

Tabel 4.1 Rata-rata Berat Badan Mencit Kelompok Kontrol Negatif.....	35
Tabel 4.2 Rata-rata Berat Badan Mencit Kelompok Kontrol Positif.....	36
Tabel 4.3 Rata-rata Berat Badan Mencit Kelompok Perlakuan.....	36
Tabel 4.4 Hasil pengukuran Kelompok Kontrol Negatif.....	37
Tabel 4.5 Hasil pengukuran Kelompok Positif.....	38
Tabel 4.6 Hasil pengukuran Kelompok Perlakuan.....	39
Tabel 4.7 Uji Homogenitas.....	39
Tabel 4.8 Uji Analisa Post Hoc.....	40

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar belakang

Tidur bagi manusia adalah hal yang sangat penting, karena tidur dapat mengendalikan irama kehidupan manusia sehari-hari. Setiap manusia menghabiskan seperempat sampai sepertiga dari kehidupannya untuk tidur. Menurut penelitian, hampir setiap manusia pernah mengalami masalah susah tidur. Beberapa masalah susah tidur dapat diatasi oleh individu yang bersangkutan dan yang lain memerlukan bantuan dokter, maka diagnosis diri (*self diagnose*) menjadi sangat penting.¹

Fungsi tidur adalah *restorative* (memperbaiki) kembali organ – organ tubuh. Kegiatan memperbaiki kembali tersebut berbeda saat *Rapid Eye Movement (REM)* dan *Nonrapid Eye Movement (NREM)*. *Nonrapid Eye Movement* akan mempengaruhi proses anabolik dan sintesis makromolekul *ribonukleic acid (RNA)*. *Rapid Eye Movement* akan mempengaruhi pembentukan hubungan baru pada korteks dan sistem neuroendokrin yang menuju otak. Selain fungsi di atas tidur, dapat juga digunakan sebagai tanda terdapatnya kelainan pada tubuh yaitu terdapatnya gangguan tidur yang menjadi peringatan dini keadaan patologis yang terjadi di tubuh.¹

Gangguan tidur merupakan keluhan yang sering ditemukan sekarang. Tidak hanya orang dewasa, orang muda bahkan lanjut usia juga dapat mengalami gangguan tidur. Tidak memandang status kaya, miskin, pendidikan rendah maupun tinggi.¹

Berdasarkan hasil survei internasional, pada penduduk Indonesia, tahun 2004 dari 238,452 juta penduduk sebanyak 28,053 juta orang yang mengalami insomnia. Hal ini diperkuat dengan hasil survei terbaru bahwa prevalensi insomnia di Indonesia adalah 10% dari jumlah penduduk, dan akan terus meningkat seiring berjalannya waktu. Terlebih lagi *National Sleep Foundation* menyatakan bahwa di Indonesia prevalensi penderita insomnia mencapai 70% paling sedikit seminggu sekali dan 30 juta orang sulit tidur setiap malamnya ²

Prevalensi gangguan tidur setiap tahun cenderung meningkat, hal ini juga sesuai dengan peningkatan usia dan berbagai penyebabnya. Kaplan dan Sadock melaporkan kurang lebih 40-50% dari populasi usia lanjut menderita gangguan tidur. Gangguan tidur kronik (10-15%) disebabkan oleh gangguan psikiatri, ketergantungan obat dan alkohol. ³

Menurut data *Internasional of Sleep Disorder*, prevalensi penyebab-penyebab gangguan tidur adalah sebagai berikut: Penyakit asma (61-74%), gangguan pusat pernafasan (40-50%), kram kaki malam hari (16%), psychophysiological (15%), sindroma kaki gelisah (5-15%), ketergantungan alkohol (10%), sindroma terlambat tidur (5-10%), depresi (65). Demensia (5%), gangguan perubahan jadwal kerja (2- 5%), gangguan obstruksi sesak saluran nafas (1-2%), penyakit ulkus peptikus (<1%), *narcolepsy* (mendadak tidur) (0,03%-0,16%) ²

Pada orang yang mengalami gangguan tidur berkepanjangan akan terjadi perubahan siklus tidur biologik seperti, penurunan daya tahan tubuh sehingga menurunkan konsentrasi kerja, mudah tersinggung, depresi, kurang konsentrasi,

mudah lelah yang pada akhirnya dapat mempengaruhi keselamatan diri. Ada beberapa penelitian gangguan tidur yang berkepanjangan didapatkan bahwa orang yang mengalami gangguan tidur 2,5 kali lebih sering mengalami kecelakaan mobil dibandingkan yang tidurnya cukup.⁴

Setiap tahun jumlah penderita gangguan tidur semakin lama semakin meningkat sehingga sering timbul masalah kesehatan. Hal ini mengganggu, sehingga cenderung membuat masyarakat mempergunakan obat hipnotik, tanpa mengetahui penyebab yang mendasari penyakitnya, sehingga sering menimbulkan efek samping akibat penggunaan obat yang tidak adekuat.⁵

Penggunaan obat-obat hipnotik yang ada sekarang merupakan masalah tersendiri yang perlu diperhatikan. Keefektifitasan dan keamanan obat yang digunakan, ditinjau dari aspek medis, perlu diperhatikan. Sedangkan dari aspek nonmedis yang perlu diperhatikan adalah timbulnya penyalahgunaan obat yang yang kini kian marak di masyarakat. Melihat dari kejadian tersebut di atas, diperlukan adanya obat tradisional yang efektif, aman, murah, dan mudah didapat untuk mengurangi masalah yang tersebut di atas, terutama untuk mengurangi terapi dengan berbagai macam obat.⁴

Indonesia merupakan pengguna tumbuhan sebagai obat terbesar di dunia sama seperti negara lain di Asia seperti Cina dan India. Hal ini ada kaitannya dengan kekayaan sumber daya alam yang dimiliki. Kekayaan alam di Indonesia memiliki berbagai macam tumbuhan berkhasiat obat, sampai saat ini beberapa tumbuhan tersebut belum diketahui dengan jelas manfaat dan khasiatnya bagi kesehatan.⁶

Tanaman pala (*Myristica fragrans* Houtt) adalah tanaman asli Indonesia yang berasal dari pulau Banda. Tanaman pala berkhasiat sebagai penenang (*tranquillizer*), ekspektoran, diuretik, antitusif, antipiretik dan antiradang.⁷

Pada penelitian Baso Asrar Sayidin pada tahun 2009 menyebutkan ekstrak buah pala dengan dosis 7,5mg/kgBB pada mencit mencit *balb/c* memberikan pengaruh signifikan memperpanjang durasi tidur mencit.⁸

Berdasarkan latar belakang peneliti tertarik untuk meneliti perbandingan efektivitas sedatif-hipnotik ekstrak biji pala (*Myristica fragrans* Houtt) dan diazepam pada mencit jantan *Swiss Webster*.

1.2 Rumusan masalah

Bagaimana perbandingan efektivitas ekstrak biji pala (*Myristica fragrans* Houtt) dengan diazepam berdasarkan durasi tidur pada mencit jantan *Swiss Webster*?

1.3 Hipotesis

Hipotesis dalam penelitian ini adalah ekstrak biji pala (*Myristica fragrans* Houtt) lebih efektif terhadap durasi tidur mencit *Swiss Webster*

1.4 Tujuan penelitian

1.4.1 Tujuan umum

Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui perbandingan antara efektivitas ekstrak biji pala dengan diazepam berdasarkan durasi tidur pada mencit *Swiss Webster*.

1.4.2 Tujuan khusus

1. Mengetahui efektivitas ekstrak biji pala pada durasi tidur mencit jantan *Swiss Webster*.
2. Mengetahui perbandingan efektivitas ekstrak biji pala dengan diazepam.

1.5 Manfaat penelitian

Manfaat penelitian ini adalah :

1. Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi sumber informasi dalam menggunakan ekstrak biji pala (*Myristica fragrans* Houtt)
2. Hasil penelitian ini dapat membuktikan buah pala dapat menjadi alternatif obat pada gangguan tidur.

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Tidur

2.1.1 Definisi

Tidur merupakan suatu keadaan bawah sadar saat orang tersebut dapat dibangunkan dengan pemerian rangsang sensorik atau dengan rangsang lainnya. Tidur harus dibedakan dengan koma, yang merupakan keadaan dibawah sadar saat orang tersebut tidak dapat dibangunkan. Ada beberapa tahapan dalam tidur, dari tidur yang sangat ringan hingga tidur yang sangat dalam.¹

2.1.2 Fungsi tidur

Meskipun manusia menghabiskan sekitar sepertiga dari kehidupan mereka dengan tidur, namun mengapa tidur sangat dibutuhkan masih merupakan misteri. Walaupun masih spekulatif, studi-studi terakhir menunjukkan bahwa tidur gelombang lambat dan tidur *rapid eye movement* (REM) memiliki fungsi yang berbeda.⁹

Tidur merupakan masa restorasi yaitu mengembalikan kondisi tubuh dan membangun kembali otak dan tubuh yang telah menurun sewaktu terjaga. Peran penting tidur dalam konsolidasi, penyimpanan dan pemeliharaan ingatan jangka panjang dijelaskan pada salah saipotesis yang menyebutkan bahwa semasa tidur korteks serebrum kurang aktif melakukan pengolahan masukan sensoris, kewaspadaan aktif dan fungsi motorik. dengan begitu korteks serebrum leluasa untuk beraktivitas untuk menguatkan asosiasi ingatan, sehingga ingatan yang dibentuk pada saat terjaga dapat diintegrasikan ke dalam ingatan jangka panjang.⁵

Tidur juga berguna untuk memelihara fungsi jantung, memperbaiki proses biologis secara rutin, menyimpan energi selama tidur, dan untuk pemulihan fungsi kognitif. Seseorang yang memiliki kualitas tidur yang baik akan berpengaruh terhadap pemulihan fungsi kognitifnya, dimana pada tahap tidur REM (*Rapid Eye Movement*) dihubungkan dengan perubahan aliran darah serebral, peningkatan aktivitas kortikal, peningkatan konsumsi oksigen, dan pelepasan epinefrin. Hubungan ini dapat membantu penyimpanan memori dan pembelajaran, karena selama tidur otak akan menyaring informasi dan menyimpan aktivitas yang telah dilakukan.⁹

2.1.3 Fisiologi Tidur

Tidur memiliki 2 fase yang saling bergantian yaitu fase *Rapid Eye Movement* (REM) atau pergerakan mata yang cepat dan fase *Non Rapid Eye Movement* (NREM) atau pergerakan mata tidak cepat. Tahapan tidur diawali dengan fase NREM yang terdiri dari empat stadium, lalu dilanjutkan dengan fase REM. Fase NREM dan REM terjadi secara bergantian sekitar 4-6 siklus dalam semalam.¹⁰

Fase NREM memiliki 4 stadium tidur, yaitu :⁹

a. Stadium 1

Merupakan tahap transisi antara terjaga dan tidur dengan mata tertutup, biasanya berlangsung 1-7 menit.¹ Seseorang akan mengalami tidur yang dangkal dan dapat terbangun dengan mudah oleh karena suara atau gangguan lain, dan pada tahap ini mata akan bergerak perlahan-lahan, serta aktivitas otot melambat.⁹

b. Stadium 2

Merupakan tahapan tidur ringan dimana seseorang sedikit sulit untuk dibangunkan.¹ Tahap ini biasanya berlangsung selama 10 hingga 25 menit. Denyut jantung melambat, suhu tubuh menurun, dan gerakan bola mata berhenti.⁹

c. Stadium 3

Merupakan tahapan tidur yang cukup mendalam. Suhu tubuh dan tekanan darah menurun. Tahap ini terjadi sekitar 20 menit setelah tertidur.¹ Pada tahap ini seseorang sulit untuk dibangunkan, jika terbangun, orang tersebut tidak dapat segera menyesuaikan diri dan sering merasa bingung selama beberapa menit.⁹

d. Stadium 4

Merupakan tidur yang paling dalam serta sulit dibangunkan meskipun metabolisme otak menurun secara signifikan dan suhu tubuh menurun sedikit, sebagian besar refleks utuh, dan tonus otot hanya mengalami sedikit penurunan. Aliran darah diarahkan jauh dari otak dan menuju otot, untuk memulihkan energi fisik.⁹

Stadium NREM 3 dan 4 dianggap sebagai tidur dalam atau *deep sleep*, dan merupakan bagian dari tidur yang diperlukan untuk merasa cukup istirahat dan energik di siang hari.¹⁰

Fase tidur REM terjadi setelah 60-90 menit fase NREM dimulai. Siklus NREM-REM berlangsung setiap 90 menit dan berkisar 4-6 siklus sepanjang malam.²⁰ Episode pertama dari tidur REM berlangsung 10-20 menit, kemudian dilanjutkan dengan tidur NREM siklus berikutnya. Tingginya persentase tidur REM pada bayi dan anak-anak dianggap penting untuk pematangan otak.¹⁰

Fase tidur NREM maupun REM, dapat terjadi mimpi tetapi mimpi dari tidur REM lebih nyata dan diyakini penting secara fungsional untuk konsolidasi memori jangka panjang.⁹

Seseorang yang kekurangan fase REM, maka keesokan harinya ia akan menunjukkan kecenderungan untuk menjadi hiperaktif, kurang dapat mengendalikan emosinya dan nafsu makan bertambah, sedangkan jika kekurangan fase NREM, keadaan fisik menjadi kurang aktif.⁹

2.1.4 Kebutuhan Tidur

Menurut Lembaga nasional tentang tidur, kebutuhan tidur yang direkomendasikan berdasarkan usia adalah sebagai berikut :^{11,12}

- Bayi baru lahir (0-3 bulan) : 14-17 jam setiap hari
- Bayi (4-11 bulan) : 12-15 jam setiap hari
- Balita (1-2 tahun) : 11-14 jam setiap hari
- Anak prasekolah (3-5 tahun) : 10-13 jam setiap hari
- Anak usia sekolah (6-13 tahun) : 9-11 jam setiap hari
- Remaja (14-17 tahun) : 8-10 jam setiap hari
- Dewasa muda (18-25 tahun) : 7-9 jam setiap hari
- Dewasa (26-64 tahun) : 7-9 jam setiap hari
- Dewasa tua (>65 tahun) : 7-8 jam setiap hari

2.2 Gangguan Tidur

Gangguan tidur bukan merupakan suatu penyakit melainkan gejala dari berbagai gangguan fisik, mental, dan spiritual. Gangguan tidur yang berlangsung lama akan mengakibatkan perubahan-perubahan pada siklus tidur biologis

seseorang, menurunkan daya tahan tubuh serta dapat menurunkan prestasi kerja, mudah tersinggung, depresi, berkurangnya konsentrasi, kelelahan, dan pada akhirnya dapat mempengaruhi keselamatan diri sendiri atau orang lain.³

2.2.1 Faktor-Faktor yang Mempengaruhi Kualitas Tidur

1. Jenis Kelamin

Faktor hormonal, sindroma nyeri, dan masalah psikologis, terutama depresi merupakan beberapa faktor yang mempengaruhi kualitas tidur pada wanita. Wanita dua kali lebih mungkin daripada laki-laki dalam hal memiliki kesulitan untuk memulai tidur atau mempertahankan tidur, walaupun sebelum pubertas tidak ada perbedaan signifikan yang jelas.²⁵ Hasil penelitian menyebutkan bahwa wanita dengan premenstrual syndrome yang berat memiliki kualitas tidur yang lebih buruk secara signifikan selama akhir fase luteal dari siklus menstruasinya.¹³

2. Gangguan Psikis

Gangguan psikis seperti stress, kecemasan, dan depresi sering dikaitkan dengan keluhan tidur.¹⁷ Suatu penelitian di Universitas Tanjungpura menyebutkan terdapat hubungan antara semua tingkatan stress dengan kejadian insomnia walaupun hanya insomnia ringan. Kondisi ansietas dapat meningkatkan kadar norepinephrin darah melalui stimulasi sistem saraf simpatis. Kondisi ini menyebabkan berkurangnya siklus tidur NREM tahap IV dan tidur REM serta seringnya terjaga saat tidur.^{14, 15}

3. Riwayat Penyakit

Hampir semua kondisi medis disertai oleh rasa nyeri dan rasa tidak nyaman (contoh: artitis, angina) dapat menyebabkan tidur terganggu. Beberapa kondisi adalah berhubungan dengan gangguan tidur kendatipun tidak terdapat rasa nyeri atau rasa tidak nyaman secara spesifik. Keadaan tersebut adalah neoplasma, lesi vasikular, infeksi, kondisi degeneratif, dan traumatik. Kondisi lain, khususnya penyakit endokrin dan metabolik, sering kali melibatkan beberapa gangguan tidur.²² Pada beberapa kasus, gangguan tidur mungkin bukan hanya disebabkan oleh penyakit itu sendiri, tapi oleh obat-obatan yang digunakan untuk menangani penyakit tersebut. Obat-obatan seperti penggunaan obat stimulan yang kronik (amphetamin, kafein, nikotin), antihipertensi, antidepresan, antiparkinson, antihistamin, antikolinergik dapat menyebabkan gangguan tidur. Obat ini dapat menimbulkan terputus-putusnya fase tidur REM.¹³

4. Lingkungan Tidur

Faktor lingkungan dapat membantu sekaligus menghambat proses tidur. Tidak adanya stimulus tertentu atau adanya stimulus yang asing dapat menghambat upaya tidur. Contoh, temperatur yang tidak nyaman atau ventilasi yang buruk dapat mempengaruhi tidur seseorang.¹³

5. Penggunaan Media Elektronik

Kekuatan, variasi dan waktu cahaya diproyeksikan ke retina oleh media elektronik ini dapat mengganggu produksi melatonin dalam tubuh (hormon yang mengontrol tidur), sehingga perubahan kualitas tidur.¹³

6. Kebiasaan Merokok

Nikotin yang terkandung dalam rokok memiliki efek stimulan. Nikotin dapat menyebabkan seorang perokok mengalami kesulitan untuk memulai tidurnya, sulit untuk bangun pagi, dan juga dapat menyebabkan mimpi buruk. Hal tersebut dapat mempengaruhi kualitas tidur.¹³

7. Kebiasaan Olahraga

Pakar tidur merekomendasikan untuk berolahraga paling lama tiga jam sebelum waktu tidur dan sore hari merupakan waktu yang paling baik untuk berolahraga. Berolahraga saat sore hari bermanfaat karena suhu tubuh sangat berhubungan dengan tidur. Suhu tubuh meningkat saat berolahraga dan membutuhkan waktu hingga enam jam untuk mulai menurun. Suhu tubuh yang rendah penting untuk seseorang agar mudah untuk tertidur.¹¹

8. Mengonsumsi Kopi

Kafein yang terkandung dalam kopi merupakan zat antagonis reseptor adenosin sentral yang bisa mempengaruhi fungsi sistem saraf pusat dan mengakibatkan gangguan tidur. Efek dari kafein dapat bertahan selama dua belas jam setelah di konsumsi.¹¹

2.2.2 Tatalaksana Gangguan Tidur

2.2.3 Diazepam

Diazepam merupakan salah satu obat hipnotika-sedativa dari golongan benzodiazepin. Golongan benzodiazepin ini pada umumnya kini dianggap sebagai obat tidur pilihan pertama karena toksisitas dan efek sampingnya yang relatif paling ringan. Obat ini juga menimbulkan lebih sedikit interaksi dengan obat lain,

lebih ringan menekan pernapasan dan kecenderungan penyalahgunaan yang lebih sedikit . Diazepam merupakan benzodiazepin yang sangat larut lemak dan memiliki durasi kerja yang lebih panjang dibanding midazolam.⁴¹⁶

2.2.4 Mekanisme kerja

Bekerja pada sistem GABA, yaitu dengan memperkuat fungsi hambatan neuron GABA. Reseptor Benzodiazepin dalam seluruh sistem saraf pusat, terdapat dengan kerapatan yang tinggi terutama dalam korteks otak frontal dan oksipital, di hipokampus dan dalam otak kecil. Pada reseptor ini, benzodiazepin akan bekerja sebagai agonis. Terdapat korelasi tinggi antara aktivitas farmakologi berbagai benzodiazepin dengan afinitasnya pada tempat ikatan. Dengan adanya interaksi benzodiazepin, afinitas GABA terhadap reseptornya akan meningkat, dan dengan ini kerja GABA akan meningkat. Dengan aktifnya reseptor GABA, saluran ion klorida akan terbuka sehingga ion klorida akan lebih banyak yang mengalir masuk ke dalam sel. Meningkatnya jumlah ion klorida menyebabkan hiperpolarisasi sel bersangkutan dan sebagai akibatnya, kemampuan sel untuk dirangsang berkurang.⁸

2.2.5 Farmakokinetik

Pengertian lain dari farmakokinetik menurut ilmu farmakologi sebenarnya dapat diartikan sebagai proses yang dilalui obat di dalam tubuh atau tahapan perjalanan obat tersebut di dalam tubuh. Proses farmakokinetik ini dalam ilmu farmakologi meliputi beberapa tahapan mulai dari proses absorpsi atau penyerapan obat, distribusi atau penyaluran obat ke seluruh tubuh, metabolisme

obat hingga sampai kepada tahap ekskresi obat itu sendiri atau proses pengeluaran zat obat tersebut dari dalam tubuh. Fase-fase tersebut diantaranya adalah:¹⁷

1. Absorpsi

Absorpsi adalah pergerakan partikel-partikel obat dari saluran gastrointestinal ke dalam cairan tubuh melalui absorpsi pasif, absorpsi aktif, atau pinositosis. Kebanyakan obat oral diabsorpsi di usus halus melalui kerja permukaan vili mukosa yang luas. Jika sebagian dari vili ini berkurang, karena pengangkatan sebagian dari usus halus, maka absorpsi juga berkurang. Obat-obat yang mempunyai dasar protein, seperti insulin dan hormon pertumbuhan, dirusak di dalam usus halus oleh enzim-enzim pencernaan. Absorpsi pasif umumnya terjadi melalui difusi (pergerakan dari konsentrasi tinggi ke konsentrasi rendah). Dengan proses difusi, obat tidak memerlukan energi untuk menembus membran. Absorpsi aktif membutuhkan karier (pembawa) untuk bergerak melawan perbedaan konsentrasi. Sebuah enzim atau protein dapat membawa obat-obat menembus membran. Pinositosis berarti membawa obat menembus membran dengan proses menelan.¹⁸

Absorpsi obat dipengaruhi oleh aliran darah, rasa nyeri, stres, kelaparan, makanan dan pH. Sirkulasi yang buruk akibat syok, obat-obat vasokonstriktor, atau penyakit yang merintang absorpsi. Rasa nyeri, stres, dan makanan yang padat, pedas, dan berlemak dapat memperlambat masa pengosongan lambung, sehingga obat lebih lama berada di dalam lambung. Latihan dapat mengurangi aliran darah dengan mengalihkan darah lebih banyak mengalir ke otot, sehingga menurunkan sirkulasi kesaluran gastrointestinal. Obat-

obat yang diberikan secara intramuskular dapat diabsorpsi lebih cepat di otot-otot yang memiliki lebih banyak pembuluh darah, seperti deltoid, daripada otot-otot yang memiliki lebih sedikit pembuluh darah, sehingga absorpsi lebih lambat pada jaringan yang demikian.¹⁸

2. Distribusi

Distribusi adalah proses di mana obat menjadi berada dalam cairan tubuh dan jaringan tubuh. Distribusi obat dipengaruhi oleh aliran darah, afinitas (kekuatan penggabungan) terhadap jaringan, dan efek pengikatan dengan protein. Ketika obat didistribusi di dalam plasma, kebanyakan berikatan dengan protein (terutama albumin) dalam derajat (persentase) yang berbeda-beda. Obat-obat yang lebih besar dari 80% berikatan dengan protein dikenal sebagai obat-obat yang berikatan dengan tinggi protein. Salah satu contoh obat yang berikatan tinggi dengan protein adalah diazepam (Valium): yaitu 98% berikatan dengan protein. Aspirin 49% berikatan dengan protein dan termasuk obat yang berikatan sedang dengan protein. Abses, eksudat, kelenjar dan tumor juga mengganggu distribusi obat. Antibiotika tidak dapat didistribusi dengan baik pada tempat abses dan eksudat. Selain itu, beberapa obat dapat menumpuk dalam jaringan tertentu, seperti lemak, tulang, hati, mata, dan otot.¹⁷

3. Biotransformasi

Fase ini dikenal juga dengan metabolisme obat, di mana terjadi proses perubahan struktur kimia obat yang dapat terjadi di dalam tubuh dan dikatalisis oleh enzim.¹⁷

4. Ekskresi atau eliminasi

Rute utama dari eliminasi obat adalah melalui ginjal, rute-rute lain meliputi empedu, feses, paru-paru, saliva, keringat, dan air susu ibu. Obat bebas, yang tidak berikatan, yang larut dalam air, dan obat-obat yang tidak diubah, difiltrasi oleh ginjal. Obat-obat yang berikatan dengan protein tidak dapat difiltrasi oleh ginjal. Sekali obat dilepaskan ikatannya dengan protein, maka obat menjadi bebas dan akhirnya akan diekskresikan melalui urin. pH urin mempengaruhi ekskresi obat. pH urin bervariasi dari 4,5 sampai 8. Urin yang asam meningkatkan eliminasi obat-obat yang bersifat basa lemah. Aspirin, suatu asam lemah, diekskresikan dengan cepat dalam urin yang basa. Jika seseorang meminum aspirin dalam dosis berlebih, natrium bikarbonat dapat diberikan untuk mengubah pH urin menjadi basa. Juice cranberry dalam jumlah yang banyak dapat menurunkan pH urin, sehingga terbentuk urin yang asam.¹⁷

2.2.6 Farmakodinamik

Memodulasi efek *postsynaptic* dari transmisi $GABA_A$, sehingga mengakibatkan peningkatan hambatan presynaptic. Reseptor Benzodiazepin dalam seluruh sistem saraf pusat, terdapat dengan kerapatan yang tinggi terutama dalam korteks otak frontal dan oksipital, di hipokampus dan dalam otak kecil. Pada reseptor ini, benzodiazepin akan bekerja sebagai agonis. Terdapat korelasi tinggi antara aktivitas farmakologi berbagai benzodiazepin dengan afinitasnya pada tempat ikatan. Dengan adanya interaksi benzodiazepin, afinitas GABA terhadap reseptornya akan meningkat, dan dengan ini kerja GABA akan meningkat. Dengan aktifnya reseptor GABA, saluran ion klorida akan terbuka

sehingga ion klorida akan lebih banyak yang mengalir masuk ke dalam sel. Meningkatnya jumlah ion klorida menyebabkan hiperpolarisasi sel bersangkutan dan sebagai akibatnya, kemampuan sel untuk dirangsang berkurang. Bekerja pada bagian sistem limbik, talamus, dan hipotalamus, untuk menimbulkan efek yang menenangkan.¹⁸

- Dalam sistem saraf pusat

Dapat menimbulkan amnesia, anti kejang, hipnotik, relaksasi otot dan mempunyai efek sedasi, efek analgesik tidak ada, menurunkan aliran darah otak dan laju metabolisme.¹⁷

- Efek Kardiovaskuler

Menyebabkan vasodilatasi sistemik yang ringan dan menurunkan cardiac output. Tidak mempengaruhi frekuensi denyut jantung, perubahan hemodinamik mungkin terjadi pada dosis yang besar atau apabila dikombinasi dengan opioid.¹⁸

- Sistem Respiratori

Mempengaruhi penurunan frekuensi nafas dan volume tidal, depresi pusat nafas mungkin dapat terjadi pada pasien dengan penyakit paru atau pasien dengan retardasi mental.¹⁷

- Efek terhadap saraf otot

Menimbulkan penurunan tonus otot rangka yang bekerja di tingkat supraspinal dan spinal, sehingga sering digunakan pada pasien yang menderita kekakuan otot rangka.¹⁷

2.2.7 Efek Samping

Efek samping yang dapat timbul berupa konstipasi, hipotensi, mual, skin rash, retensi urin, vertigo, dan mata kabur. Intoksikasi susunan saraf pusat dapat terjadi pada konsentrasi plasma lebih dari 1.000 ng/mL Overdosis yang massif dapat mengakibatkan koma atau sekuele yang serius dan pada neonatus dapat mengakibatkan hiperbilirubinemia akibat defisiensi G6PD karena pemberian diazepam⁴

2.3 Pala

2.3.1 Deskriptif

Pala (*Myristica Fragan* Houtt) merupakan tanaman asli Indonesia yang berasal dari kepulauan Banda dan Maluku. Tanaman pala menyebar ke Pulau Jawa, pada saat perjalanan Marcopollo ke Tiongkok yang melewati pulau Jawa pada tahun 1271 sampai tahun 1295. Pembudidayaan tanaman pala terus meluas sampai ke Sumatera. Sampai saat ini daerah penghasil utama pala di Indonesia yaitu Kepulauan Maluku, Sulawesi Utara, Sumatera Barat, Nanggroe Aceh Darusalam, Jawa Barat dan Papua.⁷¹⁹

Pala (*Myristica fragrans* Houtt) termasuk tumbuhan dari famili Myristicaceae (pala-palaan). Tumbuhan berbatang sedang dengan tinggi mencapai 18 m itu memiliki daun berbentuk bulat telur atau lonjong yang selalu hijau sepanjang tahun. Buahnya bulat berkulit kuning jika sudah tua, berdaging putih yang merupakan bahan manisan yang dikenal khas di Bogor. Bijinya berkulit tipis agak keras berwarna hitam kecokelatan yang dibungkus fuli berwarna merah

padam. Isi bijinya putih, bila dikeringkan menjadi kecokelatan gelap dengan aroma khas mirip cengkeh.⁷

2.3.2 Taksonomi

Taksonomi Tanaman Pala adalah :

Kingdom	: Plantae
Divisi (Divisio)	: Spermatophyta
Kelas (Class)	: Dicotyledoneae
Bangsa (Ordo)	: Magnoliales
Suku (Famili)	: Myristicaceae
Marga (Genus)	: Myristica
Jenis (Spesies)	: <i>Myristica fragrans</i> Houtt ⁶

2.3.3 Kegunaan Biji Pala

Tanaman biji pala mempunyai khasiat cukup besar untuk menyembuhkan berbagai jenis penyakit. Dari daun hingga akarnya, tanaman ini berkhasiat sebagai penenang (*transquilizer*), ekspektoran, diuretik, antitusif, antipiretik dan antiradang. Para ahli pengobatan cina dan penelitian di Amerika Serikat dan Indonesia mengindikasikan tanaman biji pala bisa dipakai untuk mengobati berbagai penyakit antara lain radang mata akut, kencing batu, panas tinggi pada anak-anak, cacingan, insomnia, bronkitis dan herpes. Pemanfaatan untuk obat dapat dilakukan dengan cara diminum maupun sebagai obat luar.⁶

2.3.4 Komposisi Biji Pala

Pada prinsipnya komponen dalam biji pala terdiri dari minyak atsiri, minyak lemak, protein, selulosa, pentosan, pati, resin dan mineral-mineral.

Persentase dari komponen-komponen bervariasi dipengaruhi oleh klon, mutu dan lama penyimpanan serta tempat tumbuh. Kandungan minyak lemak dari biji pala utuh bervariasi dari 25 sampai 40%.⁶

2.3.5 Kandungan biji pala

- a. Minyak atsiri sampai 10%, berisi miristin (yang bersifat membius) sekitar 4%, pinen, 80% kamfer, 8% dipente, safrol 0,6 %,egenol, ko-egenol dan alcohol 6%
- b. Minyak lemak sekitar 40%, berupa gliserida dari asam miristinat, asam oleat dan asam linoleat,
- c. Abu 4%, zat putih telur 25% sampai 40%, pati dan gula.

Demikian banyak kandungan zatnya, sehingga banyak diperlukan sebagai bahan obat karminativa, stimulasi setempat terhadap saluran pencernaan. Miristin banyak diperlukan bagi obat membius, menyebabkan rasa kantuk dan memperlambat pernafasan.⁶

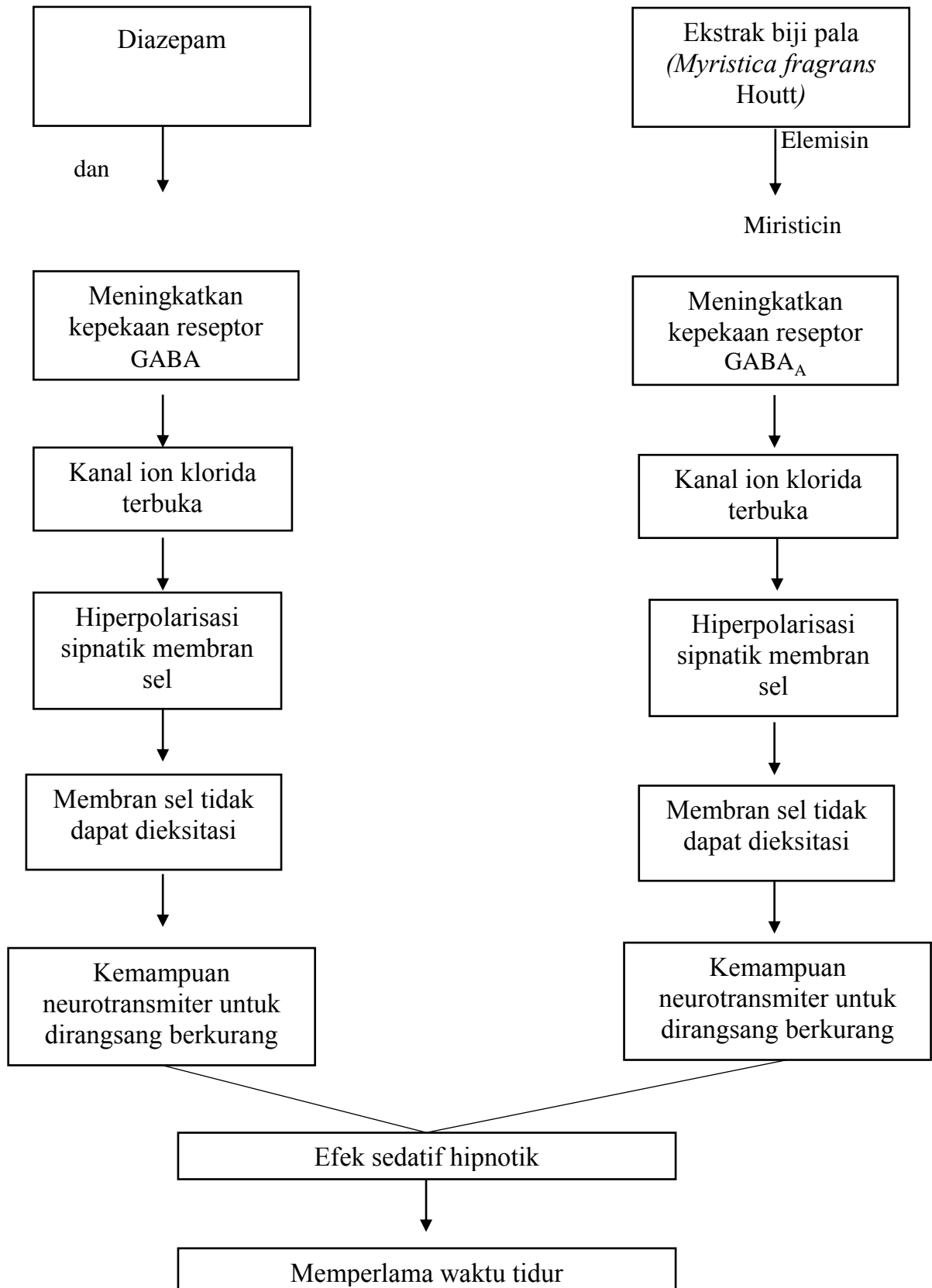
2.3.6 Mekanisme Kerja Biji Pala Pada Gangguan Tidur

Kandungan ekstrak biji pala (*Myristica fragrans* Houtt) memiliki pengaruh pada reseptor GABA_A (*gamma-aminobutyric acid subtype A*). GABA adalah salah satu neurotransmitter-inhibisi otak, yang juga berperan pada timbulnya serangan epilepsi. Ekstrak biji pala tidak mengaktifkan reseptor GABA melainkan meningkatkan kepekaan reseptor GABA terhadap neurotransmitter penghambat sehingga kanal klorida terbuka dan terjadi hiperpolarisasi sinaptik membran sel dan mendorong post sinaptik membran sel tidak dapat dieksitasi sehingga terjadi peningkatan aktivitas GABA (*gamma amino butiric acid*), sebuah

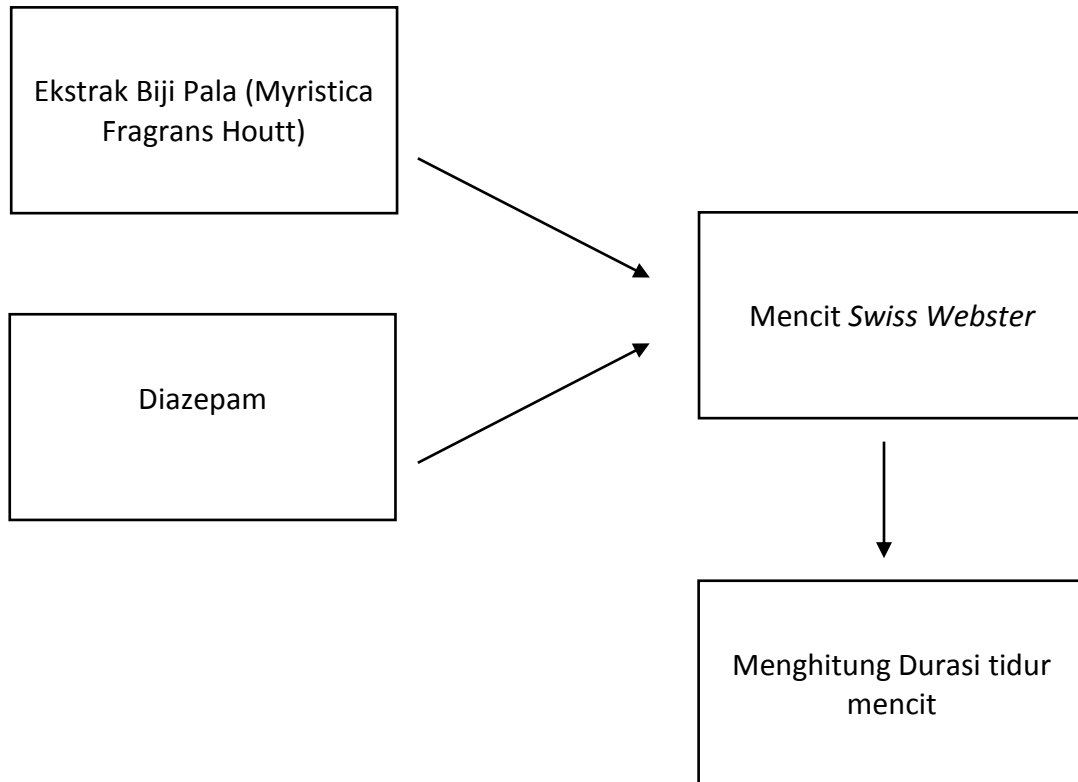
neurotransmitter dalam otak. Peningkatan aktivitas GABA dalam otak menghasilkan rasa kantuk dan memfasilitasi tidur atau mempertahankannya.²⁰

GABA (*gamma Amino Butyric Acid*) senyawa asam amino yang tersusun atas senyawa glukosa, piruvat dan glutamin. GABA disintesis melalui proses transaminase asam α ketoglutarat dari siklus asam sitrat oleh GABA transaminase menjadi asam glutamate. GABA memiliki dua fungsi utama dalam tubuh yaitu bekerja sebagai inhibitor neurotransmitter, artinya akan menghalangi penghantaran impuls di serabut saraf.²¹

2.4 Kerangka Teori



2.5 Kerangka Konsep



BAB 3

METODOLOGI PENELITIAN

3.1 Jenis Penelitian

Jenis penelitian yang dilakukan adalah penelitian eksperimental *post test only control group design*. Dalam penelitian ini digunakan metode penelitian perbandingan kelompok statis (*Statis Group Comparison*) yaitu dengan melakukan pengukuran yang dilakukan setelah kelompok perlakuan menerima program atau intervensi. Rancangan ini terdiri atas 3 kelompok, yaitu 1 kelompok perlakuan dan 2 kelompok control. Kelompok perlakuan terdiri dari P₁ adalah ekstrak biji pala (*Myristica fragrans houtt*). Kelompok control terdiri dari K₁ sebagai kelompok kontrol positif yang diberi diazepam untuk kontrol negatif K₂ diberikan aquabidest sebagai kontrol negatif. Hasil pengukuran tersebut kemudian dibandingkan dengan hasil pengukuran pada kelompok control yang tidak menerima perlakuan yaitu kelompok kontrol positif dan kontrol negatif.

3.2 Waktu dan Tempat Penelitian

Penelitian ini dilaksanakan di Unit Pengelola Hewan Laboratorium (UPHL) Departemen Farmakologi Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara dan Laboratorium Biokimia Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara.

Tabel 3.3 Pelaksanaan Penelitian

Kegiatan			
	Juli	Agustus	September
Persiapan proposal	✓		
Maju proposal		✓	
Penelitian		✓	
Analisis data dan Evaluasi			✓
Seminar hasil			✓

3.3 Sampel Penelitian

Pengambilan sampel dilakukan secara random sederhana. Sampel penelitian ditentukan dengan menggunakan rumus Federer dengan penjabaran sebagai berikut:

$$\text{Rumus} = (n-1) (t-1) \geq 15$$

Keterangan :

n = jumlah sampel

t = kelompok sampel

Penelitian menggunakan 3 kelompok, maka jumlah sampel yang dipergunakan di peroleh dari perhitungan sebagai berikut :

$$\begin{aligned}
 &= (n-1) (t-1) \geq 15 \\
 &= (n-1) (3-1) \geq 15 \\
 &= (n-1) (2) \geq 15 \\
 &= 2n - 2 \geq 15 \\
 &= 2n \geq 15 + 2 \\
 &= 2n \geq 17 \\
 &= n \geq 17/2 \\
 &= n = 8,5 \text{ (dibulatkan menjadi 9)}
 \end{aligned}$$

Digunakan 3 kelompok, maka $9 \times 3 = 27$

Cadangan = $25\% \times 27$

$$= 2$$

Total = $27 + (2 \times 3)$

$$= 33 \text{ mencit } \textit{Swiss Webster}$$

Berdasarkan perhitungan tersebut diperoleh bahwa masing-masing kelompok sampel mempergunakan 9 ekor mencit *Swiss Webster*, jumlah sampel secara keseluruhan yang dipergunakan dalam penelitian ini adalah 27 ekor mencit *Swiss Webster* kemudian disiapkan mencit tambahan sebanyak 2 ekor perkelompok apabila dalam penelitian tikus putih jantan tiba-tiba mati, jadi penambahan tikus 25% dari total sampel penelitian. Dan total mencit *Swiss Webster* sebanyak 33 ekor. Ini artinya setiap perlakuan terdiri dari 9 ekor sebagai

sampel dan 2 ekor sebagai tambahan. Sampel penelitian diperoleh dari populasi sampel random sampling dengan kriteria inklusi dan eksklusi.

3.4 Kriteria Inklusi dan Eksklusi

3.4.1 Kriteria Inklusi

- a. Mencit Jantan *Swiss Webster* (20-30 gram)
- b. Dewasa (umur >3 bulan)
- c. Kondisi fisik sehat
- d. Tidak dijumpai kelainan anatomi
- e. Belum pernah digunakan sebagai subjek penelitian sebelumnya

3.4.2 Kriteria Eksklusi

- a. Selama observasi 7 hari tampak sakit (gerakan tidak aktif)
- b. Selama observasi 7 hari berat badan tikus menurun
- c. Mencit *Swiss Webster* mati.

3.5 Identifikasi Variabel Penelitian

Variabel bebas : Pemberian Ekstrak biji Pala

Variabel terikat : Waktu durasi tidur mencit *Swiss Webster*

3.6 Teknik Pengumpulan Data

Data yang dipakai pada penelitian ini adalah data primer, yang mana data ini diperoleh dari hasil penelitian yang dilakukan secara langsung.

3.7 Alat dan Bahan

3.7.1 Alat yang digunakan

- a. Kandang mencit
- b. Tabung mikropipiler

- c. Spuit 1 ml
- d. Timbangan *Mettler Toledo*
- e. Gelas ukur 25 ml dan 50 ml
- f. Sonde lambung 5 ml
- g. Sarung tangan steril
- h. Masker
- i. Gunting

3.7.2 Bahan yang digunakan

- a. Buah pala (*Myristica fragrans* Houtt)
- b. Aquadest (H₂O)
- c. Diazepam

3.8 Prosedur Penelitian

3.8.1 Ethical clearance

Sebelum dilakukan penelitian, maka hewan coba dan prosedur penelitian dilakukan pengurusan *ethical clearance* di Komisi Etik Penelitian Kesehatan, Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara.

3.8.2 Persiapan Hewan Uji

Sebelum dilakukan penelitian disiapkan terlebih dahulu kandang mencit *Swiss Whistar* berukuran 410 x 320 x 130 mm, dipersiapkan juga tempat minum dan makan tikus putih serta sekam padi pada kandang mencit. Setelah itu siapkan 33 ekor mencit *Swiss Webster* dengan berat 100-200 gram serta alat dan bahan yang akan digunakan. Mencit dikelompokkan secara random menjadi 3 kelompok

masing-masing 9 ekor dan 2 ekor sebagai cadangan. Kemudian mencit diadaptasikan dengan suhu ruangan selama 7 hari.

3.8.3 Persiapan Ekstrak Biji Pala

Ekstrak biji pala dibuat dengan metode sokletasi dan metode destilasi. Biji pala sebanyak 500gr dipisahkan dari cangkangnya, kemudian di haluskan sehingga menjadi serbuk. Kemudian menggunakan metode sokletasi menggunakan etanol 96% untuk menarik seluruh zat-zat aktif yang terdapat pada biji pala pada suhu 80⁰c. Kemudian menggunakan metode destilasi untuk memisahkan zat ekstrak biji pala dengan zat lain seperti etanol sehingga didapatkan ekstrak biji pala yang asli.^{14,15}

Pembuatan ekstrak biji pala dilakukan di Laboratorium Biokimia Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara.

Dosis ekstrak biji pala yang digunakan adalah 7,5 mg/kgBB. Konversi dosis ekstrak biji pala manusia 70kgBB untuk mencit adalah sebagai berikut :

Berat badan rata-rata mencit = 30,9 gram

Dosis biji pala yang terbukti dapat memperpendek waktu induksi tidur pada mencit *swiss webster* adalah 7,5 mg/kgBB.

Untuk dosis 7,5 mg/kgBB = $\frac{30,9}{1000} \times 7,5 \text{ mg} = 0,2317 \text{ mg}$

Volume lambung mencit = 0,5 ml

Dalam 0,5 ml terdapat 0,2317 mg ekstrak biji pala

Volume laturan yang diperlukan untuk 9 mencit = 9 x 0,5 ml = 4,5 ml

Untuk mengantisipasi kesalahan dalam percobaan maka volume larutan yang digunakan adalah 10 ml.

Dalam 10 ml larutan terdapat = $\frac{10}{0,5} \times 0,2317 \text{ mg} = 4,63 \text{ mg}$ ekstrak biji pala

Pelarut yang digunakan adalah NaCMC 1%.⁴⁸

NaCMC 1% = 1 gram/ 100 ml

Untuk larutan 10 ml diperlukan bubuk NaCMC sebanyak = $\frac{10}{100} \times 1 \text{ g} = 0,1 \text{ g}$

3.8.4 Pembuatan Larutan Diazepam

Dosis diazepam yang dipakai untuk mencit ditentukan melalui rumus konversi manusia 70kgBB untuk mencit sebagai berikut :

Sediaan diazepam yang digunakan adalah diazepam tablet 5 mg dengan dosis orang dewasa 5 mg.⁴⁶

Dosis diazepam yang dipakai untuk mencit ditentukan melalui rumus konversi manusia 70kgBB untuk mencit sebagai berikut :

Dosis diazepam untuk orang dewasa = 5 mg

Berat badan rata-rata mencit = 31 g

Dosis konversi dari 70kgBB manusia untuk mencit :

$$0,0026 \times 5 \text{ mg} = 0,013 \text{ mg/kgBB mencit}$$

$$\text{Dosis untuk satu ekor mencit} = \frac{1000}{31} \times 0,013 \text{ mg} = 0,4333 \text{ mg}$$

Volume lambung mencit = 0,5 ml

Dalam 0,5 ml terdapat 0,4333 mg diazepam

Volume larutan yang diperlukan untuk 9 mencit = $9 \times 0,5 \text{ ml} = 4,5 \text{ ml}$

Untuk mengantisipasi kesalahan dalam percobaan maka volume larutan yang digunakan adalah 10 ml

Dalam 10 ml larutan terdapat = $\frac{10}{0,5} \times 0,4333 \text{ mg} = 8,6 \text{ mg}$ diazepam.

Persiapan larutan diazepam dilakukan di Unit Pengelola Hewan Laboratorium (UPHL) Departemen Farmakologi Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara.

TABEL KONVERSI PERHITUNGAN DOSIS
(Laurence & Bacharach, 1964)

	Mencit 20 gr	Tikus 200 gr	Marmot 400 gr	Kelinci 1,5 kg	Kucing 2 kg	Kera 4 kg	Anjing 12 kg	Manusia 70 kg
Mencit 20 gr	1.0	7.0	12.25	27.8	29.7	64.1	124.2	387.9
Tikus 200 gr	0.14	1.0	1.74	3.9	4.2	9.2	17.8	56.0
Marmot 400 gr	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

3.8.5 Prosedur Perlakuan Penelitian

1. Digunakan hewan percobaan mencit jantan *Swiss Webster*
2. Digunakan 33 ekor mencit dibagi dalam tiga kelompok masing-masing kelompok 9 ekor mencit dengan 2 mencit cadangan.
3. Diberikan diazepam dengan dosis 0,43 mg peroral dengan sonde lambung pada kelompok kontrol₁.

4. Diberikan Aquadest peroral dengan sonde lambung pada kelompok kontrol₂.
5. Diberikan ekstrak biji pala dengan dosis 0,23 mg peroral dengan sonde lambung.
6. Semua data yang didapat ditabulasi dan dianalisis secara statistik.

3.9. Variabel Penelitian

3.9.1 Klasifikasi Variabel Penelitian

1. Variabel Bebas

Variabel bebas penelitian ini adalah pemberian ekstrak biji pala (*Myristica Fragans Houtt*).

2. Variabel Tergantung

Variabel tergantung dalam penelitian ini adalah durasi tidur yang timbul pada mencit *Swiss Webster*.

3.9.2 Definisi Operasional Variabel Penelitian

a. Durasi tidur

Pengukuran durasi tidur adalah waktu setelah mencit tertidur sampai mencit bangun kembali dengan menggunakan stopwatch.

b. Indikator tidur adalah hilangnya reflek mencit untuk kembali ke posisi semula apabila mencit dibalik dengan perut dan kaki menghadap ke atas (*Righting Reflex Negatif*).

c. Indikator bangun yang diamati adalah mencit sudah dapat menapakkan kembali keempat kakinya ke dasar tempat perlakuan.

d. Pemberian perlakuan.

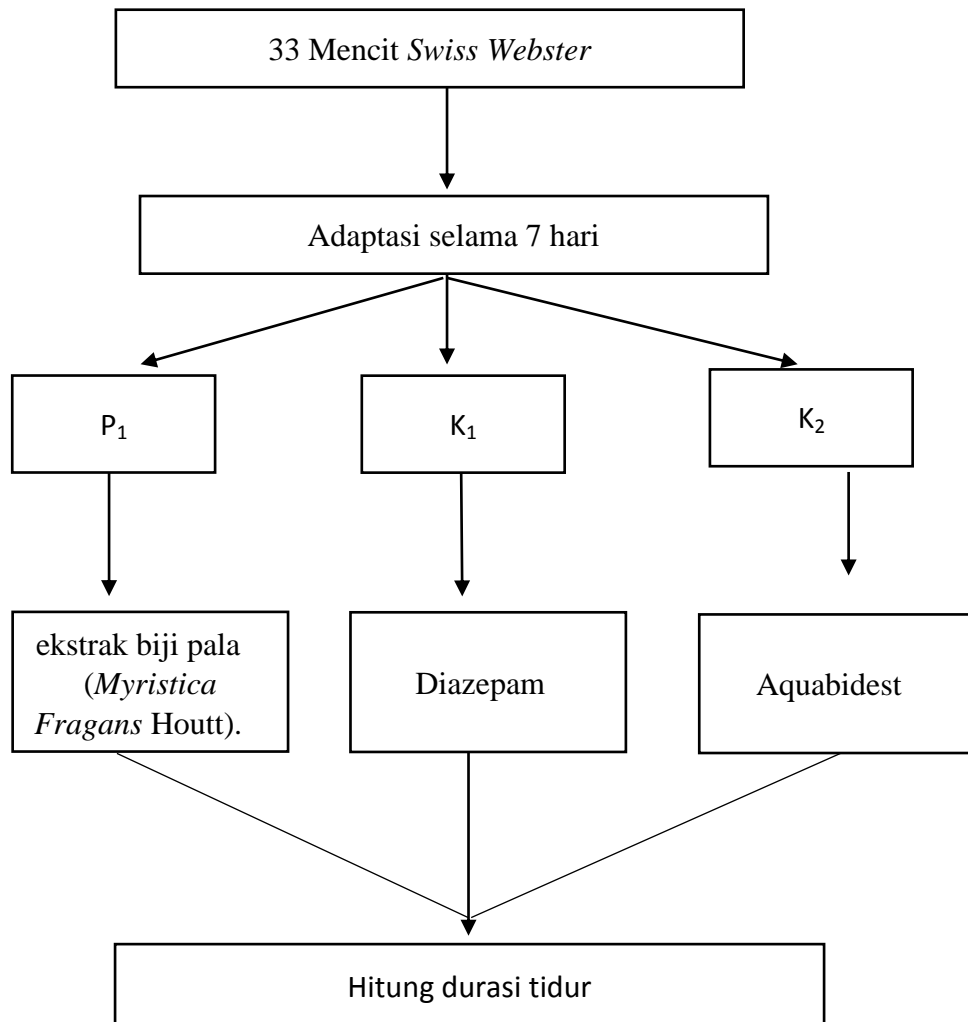
Perlakuan diberikan secara peroral dengan pembawa suspensi *Carboksi Methyl Cellulosa (CMC)*.

e. Pembanding digunakan diazepam dalam larutan suspensi CMC.

3.10 Analisis Data

Data yang dikumpulkan dalam penelitian ini adalah data primer yang didapat dari waktu induksi tidur dan durasi tidur mencit pada tiap perlakuan. Data yang diperoleh kemudian diproses dengan menggunakan program komputer *SPSS 15.0 for windows*. Normalitas data dianalisis dengan dengan uji *saphiro-wilk*. Bila didapatkan uji data normal ($p > 0,05$), dilakukan uji hipotesis dengan statistik parametrik uji *one way anova*. Setelah itu dilanjutkan dengan analisis *post hoc* untuk membandingkan tiap kelompok (taraf signifikansi $p < 0,05$). Sedangkan jika distribusi data tidak normal, maka data harus ditransformasikan untuk kemudian diuji kembali normalitasnya. Jika data hasil transformasi berdistribusi normal, maka diuji dengan statistik parametrik uji *one way anova* kemudian dilanjutkan dengan analisis *post hoc* untuk membandingkan tiap kelompok (taraf signifikansi $p < 0,05$).

3.11 Kerangka Kerja



BAB 4

HASIL DAN PEMBAHASAN

4.1 Hasil

Penelitian ini menggunakan sampel sebanyak 27 ekor mencit *Swiss Webster* dan dibagi menjadi 3 kelompok, yang masing-masing terdiri dari 9 ekor mencit yaitu kelompok kontrol positif, negatif dan perlakuan. Kelompok perlakuan terdiri dari P1 adalah ekstrak biji pala (*Myristica fragrans houtt*) dengan dosis 7,5 mg dengan nilai rata-rata berat badan mencit 30,9 gram. Kelompok kontrol terdiri dari K1 sebagai kelompok kontrol positif yang diberi diazepam 5mg dengan nilai rata-rata berat badan mencit 31 gram, sedangkan untuk kontrol negatif K2 diberikan aquadest sebagai kontrol negatif dengan nilai rata-rata berat badan mencit 30,9. Hasil pengukuran durasi tidur tersebut kemudian dibandingkan dengan hasil pengukuran pada kelompok kontrol yang tidak menerima perlakuan yaitu kelompok kontrol positif dan kontrol negatif.

Tabel 4.1 Rata-rata Berat Badan Mencit Kelompok Kontrol Negatif

Nomor Sampel Kelompok Kontrol (-)	Berat Badan Mencit (gram)
1	29,8
2	32,4
3	32,5
4	29,4
5	28,2
6	29,9
7	32,2
8	34,8
9	29,1
Nilai rata-rata	30,9

Tabel 4.2 Rata-rata Berat Badan Mencit Kelompok Kontrol Positif

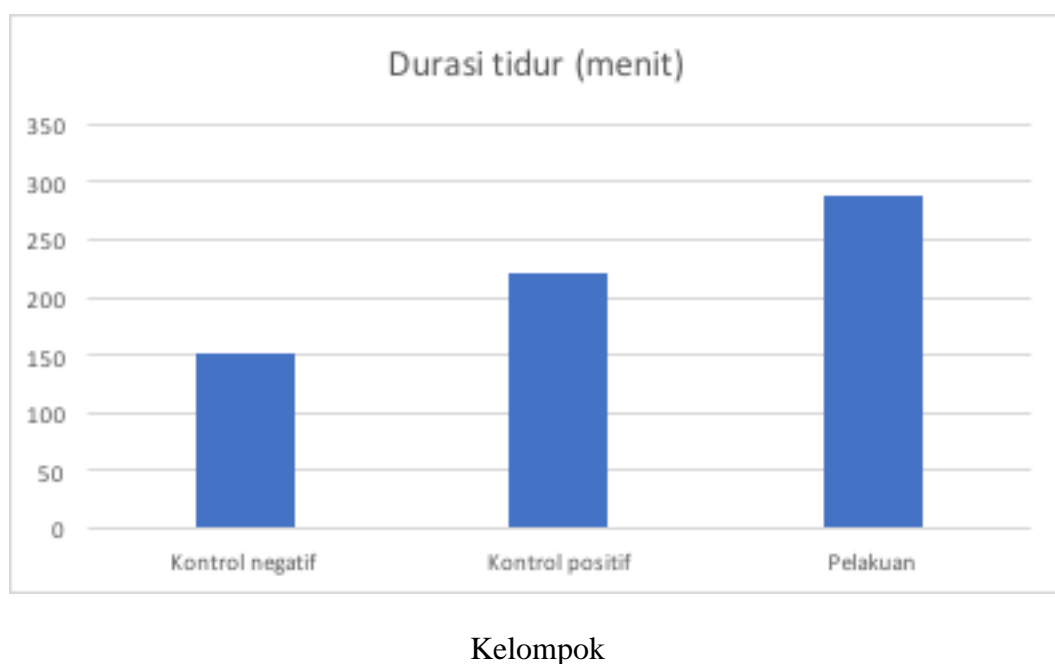
Nomor Sampel Kelompok Kontrol (+)	Berat Badan Mencit (gram)
1	29,2
2	32,8
3	33,2
4	27,1
5	33,8
6	33,8
7	30,1
8	32,1
9	28,5
Nilai rata-rata	31

Tabel 4.3 Rata-rata Berat Badan Mencit Kelompok Perlakuan

Nomor Sampel Kelompok perlakuan	Berat Badan Mencit (gram)
1	29,2
2	32,8
3	33,2
4	27,1
5	33,8
6	33,8
7	30,1
8	32,1
9	28,5
Nilai rata-rata	30,9

Hasil pengukuran durasi tidur tersebut kemudian dibandingkan dengan hasil pengukuran pada kelompok kontrol yang tidak menerima perlakuan yaitu kelompok kontrol positif dan kontrol negatif.

Berdasarkan hasil pengukuran durasi tidur, didapati nilai rata-rata kelompok kontrol positif yaitu 220.43 menit, pada kelompok kontrol negatif yaitu 137,35 menit, dan pada kelompok perlakuan didapatkan 287.74 menit.

Gambar 4.1 Diagram Nilai Rata-Rata Durasi Tidur Antar

4.1.1 Deskripsi Durasi Tidur Kelompok Kontrol Negatif

Pada pengukuran durasi tidur kelompok kontrol negatif pada mencit yang diberikan aquadest, ditemukan hasil sebagai berikut:

Tabel 4.4 Hasil pengukuran Kelompok Kontrol Negatif

No	Durasi tidur (menit)
1	153,38
2	152,28
3	151,43
4	153,48
5	153,26
6	152,42
7	152,26
8	153,43
9	152,23
Nilai rata-rata	152,68

Didapatkan durasi tidur terpanjang pada kelompok kontrol negatif adalah 153,48 menit, dan durasi tidur terpendek adalah 151,43 menit dengan nilai rata-rata 152,68 menit.

4.1.2 Deskripsi Durasi Tidur Kontrol Positif

Pada pengukuran durasi tidur kelompok kontrol positif pada mencit yang diberikan diazepam, ditemukan gambaran sebagai berikut:

Tabel 4.5 Hasil pengukuran Kelompok Kontrol Positif

No	Durasi tidur (menit)
1	210,36
2	217,26
3	232,04
4	213,56
5	226,28
6	216,32
7	217,24
8	230,24
9	220,56
Nilai rata-rata	220,45

Didapatkan durasi tidur terpendek pada kelompok kontrol positif yaitu 210.36 menit dan yang terpanjang adalah 230.24 menit dengan nilai rata-rata 220.45 menit.

4.1.3 Deskripsi Durasi Tidur Kelompok Perlakuan

Pada pengukuran durasi tidur kelompok perlakuan pada mencit yang diberikan ekstrak biji pala, ditemukan gambaran sebagai berikut:

Tabel 4.6 Hasil pengukuran Kelompok Perlakuan

No	Durasi tidur (menit)
1	280.32
2	292.04
3	282.46
4	284.32
5	287.56
6	293.07
7	290.48
8	296.07
9	283.36
Nilai rata-rata	287,74

Didapatkan durasi tidur terpendek pada kelompok perlakuan adalah 280.32 menit, dan durasi tidur terpanjang adalah 296.07 menit dengan nilai rata-rata 287.74 menit.

4.2 Analisa Data

4.2.1 Uji Homogenitas Variansi

Salah satu syarat untuk melakukan uji *One-way Anova* adalah sebaran data yang homogen. Hal ini dapat diuji menggunakan uji homogenitas variansi yaitu Levene dengan syarat $p > 0.05$. Pada penelitian ini, ternyata data yang didapatkan tidak homogen yang dibuktikan dengan nilai *significance* 0.001 ($p < 0.05$) sehingga homogenitas variansi data tidak memenuhi syarat uji Anova.

Tabel 4.7 Uji Homogenitas

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
10.433	2	24	.001

Maka selanjutnya adalah melakukan transformasi data agar sebarannya berdistribusi normal. Setelah peneliti lakukan transformasi data, ternyata juga nilai *significance* tetap menunjukkan nilai <0.05 . Maka dari itu, keputusan yang diambil adalah melakukan uji non-parametrik, yaitu menggunakan uji Kruskal-Wallis.

4.2.2 Pembandingan Antar Kelompok

Pada tabel, terlihat bahwa kelompok perlakuan memiliki selisih 67.32 menit lebih lama durasi tidurnya jika dibandingkan dengan kontrol positif. Terlebih dengan kontrol negatif, kelompok perlakuan memiliki perbedaan sebesar 135.057 detik, dan perbedaan sebesar 67.744 menit dengan kontrol positif. Hal ini juga didukung dengan nilai signifikansi yaitu 0.0001 ($p < 0.05$) yang dapat diartikan bahwa tiap kelompok memiliki perbedaan yang bermakna.

Tabel 4.8 Uji Analisa Post Hoc

Kelompok	Pembandingan	Selisih	p	Kesimpulan
Kontrol Positif	Kelompok Perlakuan	-67.31333*	0.0001	Signifikan
	Kontrol Negatif	220.42889*	0.0001	Signifikan
Kelompok Perlakuan	Kontrol Positif	67.31333*	0.0001	Signifikan
	Kontrol Negatif	287.74222*	0.0001	Signifikan
Kontrol Negatif	Kontrol Positif	-67.74333*	0.0001	Signifikan
	Kelompok Perlakuan	-135.0567*	0.0001	Signifikan

4.3 Pembahasan

Berdasarkan hasil penelitian diatas, terlihat bahwa kelompok perlakuan memiliki durasi tidur paling panjang jika dibandingkan dengan kontrol positif ataupun kontrol negatif. Hal ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Adnyana pada tahun 2012 yang menemukan bahwa jika dibandingkan dengan kelompok kontrol yang diberi diazepam, pemberian ekstrak biji pala memiliki durasi tidur yang lebih panjang. Penemuan ini menunjukkan bahwa pemberian ekstrak biji pala memiliki kemampuan lebih baik untuk mempertahankan durasi tidur jika dibandingkan dengan pemberian diazepam.²²

Hal ini juga selaras dengan penelitian yang dilakukan oleh Rahadian pada tahun 2009 yang melaporkan bahwa pemberian ekstrak biji pala dengan dosis 7.5mg/25g BB dapat memperpendek waktu induksi tidur dan dapat memperpanjang lama tidur mencit. Bedanya, pada penelitian Rahadian, efek tidur yang terkandung dalam biji pala memperlihatkan efeknya sampai waktu 180 menit. Artinya waktu pemulihan sampai keadaan normal selama 180 menit belum tercapai.⁸

Hal tersebut dapat dijelaskan bahwa saraf mencit terpengaruhi oleh zat-zat yang bersifat hipnotik yang terdapat pada biji pala. Penelitian dari Wallis menyatakan bahwa kandungan miristisin dan elimisin sebesar 2-18% pada biji pala dapat bersifat merangsang tidur. Hasil signifikansi yang tampak pada penelitian ini juga sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Hernaman pada tahun 2017 dimana peneliti tersebut menemukan hubungan yang signifikan antara

pemberian ekstrak biji pala terhadap sensasi anestesia pada hamster. Meskipun berbeda hewan coba, namun respon yang dihasilkan cenderung serupa.²³

Hernaman menemukan signifikansi yang amat nyata dimana diantara kelompok perlakuan yang diberi ekstrak biji pala memiliki perbedaan dengan kontrol positif dan kontrol negatif. Hal ini dikuatkan dengan penjelasan yang ditunjukkan oleh Winarti dan Nurdjanah pada tahun 2005 yang menyebutkan bahwa didalam pada minyak atsiri pala sekitar 5-15% terkandung senyawa meliputi pinen, sabinen, kamfen, miristicin, elemisin, isoelemisin, eugenol, isoeugenol, metoksieugenol, safrol, dimerik polipropanoat, lignan, dan neolignan. Beberapa senyawa memiliki efek bermacam-macam dapat dimanfaatkan sebagai obat sedatif-hipnotik dan secara empiris, biji pala digunakan sebagai obat penenang.²³

Hal serupa juga ditunjukkan oleh Sayidin Pada tahun 2009 dimana pada hasil penelitian tersebut ekstrak biji pala dengan dosis 5mg berpengaruh signifikan untuk memperpanjang waktu tidur mencit.²⁴

BAB 5

KESIMPULAN DAN SARAN

5.1 Kesimpulan

Terdapat perbedaan bermakna antara efektivitas ekstrak biji Ekstrak biji pala (*Myristica Fragans* Houtt) dengan dosis 7,5 mg/kgBB dengan diazepam dengan dosis 5mg pada mencit *Swiss Webster* yang mana ekstrak biji pala menunjukkan memanjangkan waktu durasi tidur dibandingkan dengan diazepam pada mencit *Swiss Webster*.

5.2 Saran

1. Sebaiknya dilakukan penelitian dengan jumlah sampel yang lebih besar dan variasi dosis yang lebih beragam untuk mengetahui dosis yang paling sesuai.
2. Perlu dilakukan penelitian dengan beragam berat badan pada mencit sehingga bisa menilai efektivitas lebih baik lagi.
3. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut terhadap biji pala sebagai antiradang, antipiretik dan diuretik.

DAFTAR PUSTAKA

1. Arifin AR, Burhan E. Fisiologi Tidur dan Pernapasan. *Dep Pulmonologi Ilmu Kedokt Respirasi FKUI-SMF Paru RSUP Persahabatan, Jakarta*. 2010:1-12.
2. Landau LD. 2011 Sleep in America Poll. *Zhurnal Eksp i Teor Fiz*. 2011:68. <http://scholar.google.com/scholar?hl=en&btnG=Search&q=intitle:No+Title#0>.
3. Japardi I. Gangguan Tidur. *Digit by USU Digit Libr*. 2002:1-11.
4. Sholehah LR. Penanganan insomnia. *E-Jurnal Univ Udayana*. 2013:1-21.
5. Atmadja W. B. Fisiologi Tidur. *J Kedokt Maranatha*. 2010;1(2):36-39. <http://majour.maranatha.edu/index.php/jurnal-kedokteran/article/view/25/pdf>.
6. Nurdjannah N, Mulyono E. Teknologi Pengolahan Pala. Badan Penelitian dan Pengembangan Pertanian Balai Besar Penelitian dan Pengembangan Pascapanen Pertanian.2007.
7. Rodianawati I. Komposisi Kimia Oleoresin Biji Pala (*Myristica fragrans* Houtt) yang Diperoleh Dengan Ekstraksi Langsung dan Ekstraksi Bertahap. *Sn-Kpk Ii*. 2010:204-209.
8. Kedokteran F, Diponegoro U. Uji Pendahuluan Pengaruh Ekstrak Biji Pala (*Myristica fragrans* Houtt) Terhadap Waktu Induksi Tidur dan Durasi Tidur Mencit balb/c yang diinduksi Tiopental. 2009:1-31.
9. Sherwood L. Fisiologi manusia : dari sel ke sistem edisi 6. In: *Polish Journal of Surgery*. ; 2011:675-693. doi:9781111577438

10. Guyton AC. *Buku Ajar Fisiologi Kedokteran*. 11th ed. (EGC, ed.); 2007.
11. Nurfajfrina A. Gambaran Gangguan tidur Dan Hubungannya Terhadap Tinggi Badan Anak Usia 9-12 Tahun. *Univ Islam Negeri Syarif Hidayatullah*. 2015.
12. Wong Wai Yi W. Time Management, Stress And Sleep Quality. 2008;(May):1-47.
13. Sumirta IN, Laraswati AI. Faktor Yang Menyebabkan Gangguan Tidur (Insomnia) Pada Lansia. *Politek Kesehat Denpasar*. 2014:1-10.
14. Ulumuddin B. Hubungan tingkat stres dengan kejadian insomnia pada mahasiswa Program Studi Ilmu Keperawatan Universitas Diponegoro. 2011;38:1-10.
15. Rofman ES. Kaplan and Sadock's Synopsis of Psychiatry. *J Clin Psychiatry*. 2009;70(6):940. doi:10.4088/JCP.09bk05044
16. Priyatni, Nunung. Berapa Kebutuhan Diazepam Untuk Memenuhi Pelayanan Kesehatan di Indonesia? Studi Kasus Konsumsi Diazepam di Indonesia. 2016;6:297-302.
17. Katzung BG. Farmakologi Dasar dan Klinik. In: *Basic and Clinical Pharmacology*. ; 2012. doi:10.1371/JOURNAL.PONE.0106207
18. Istiantoro YH, Gan VHS, Azwir, Ayuningtyas D, KW R. *Farmakologi Dan Terapi*.; 2010. doi:10.1007/978-3-540-29678-2_1561
19. UNDP. Kajian Pala dengan Pendekatan Rantai Nilai dan Iklim Usaha di Kabupaten Fak-fak. 2013:42.
20. William F. Fisiologi Kedokteran. In: *Buku Kedokteran EGC*. ; 1998:328-

350.

21. Pabba M, Sibille E. GABA, Depression and Suicide. *Adv Biol Psychiatry*. 2015;30(January):37-50. doi:10.1159/000434736
22. Adnyana IK, Nugrahani R, Zazuli Z. Uji Aktivitas Antistres dan Sedatif Minyak Biji Pala (*Myristica fragrans* Houtt .) pada Mencit Jantan Galur Swiss Webster. 2012;XXXVII(2):33-38.
23. Hernaman I, Budiman A, Latipudin D. Dampak Pemberian Ekstrak Biji Pala (*Myristica fragrans* Houtt) Terhadap Sensasi Anestesia Pada Hamster. 2017;2:310-313.
24. Sayidin BA. Uji Pendahuluan Pengaruh Ekstrak Biji Pala (*Myristica fragrans* Houtt) Terhadap Waktu Induksi Tidur dan Durasi Tidur Mencit balb/c yang diinduksi Tiopental. 2013;(April):1-55.

LAMPIRAN

Lampiran 1. DOKUMENTASI







Lampiran 2. Analisa Data

Test of Homogeneity of Variances

SleepingTime

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
10.433	2	24	.001

ANOVA

SleepingTime

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	82081.642	2	41040.821	1421.681	.000
Within Groups	692.827	24	28.868		
Total	82774.469	26			

Descriptive Statistics

	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
SleepingTime	27	151.43	296.07	220.2856	56.42370
Group	27	1	3	2.00	.832
Valid N (listwise)	27				

Tests of Normality

Group	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
SleepingTime	.219	9	.200*	.928	9	.465
Kontrol Positif	.179	9	.200*	.949	9	.680
Kelompok Perlakuan	.231	9	.184	.870	9	.123
Kontrol Negatif						

Kruskal-Wallis Test

SleepingTime	
Chi-Square	23.143
df	2
Asymp. Sig.	.000

Test of Homogeneity of Variances

SleepingTime

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
10.433	2	24	.001

ANOVA

SleepingTime

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	82081.642	2	41040.821	1421.681	.000
Within Groups	692.827	24	28.868		
Total	82774.469	26			

Post Hoc Tests

Multiple Comparisons

Dependent Variable: SleepingTime

	(I) Group	(J) Group	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval
						Lower Bound
Bonferroni	Kontrol Positif	Kelompok Perlakuan	-67.31333 [*]	2.53280	.000	-73.8318
		Kontrol Negatif	67.74333 [*]	2.53280	.000	61.2248
	Kelompok Perlakuan	Kontrol Positif	67.31333 [*]	2.53280	.000	60.7948
		Kontrol Negatif	135.05667 [*]	2.53280	.000	128.5382
	Kontrol Negatif	Kontrol Positif	-67.74333 [*]	2.53280	.000	-74.2618
		Kelompok Perlakuan	-135.05667 [*]	2.53280	.000	-141.5752
Games-Howell	Kontrol Positif	Kelompok Perlakuan	-67.31333 [*]	3.09262	.000	-75.3698
		Kontrol Negatif	67.74333 [*]	2.51436	.000	60.5862
	Kelompok Perlakuan	Kontrol Positif	67.31333 [*]	3.09262	.000	59.2569
		Kontrol Negatif	135.05667 [*]	1.83273	.000	129.8570
	Kontrol Negatif	Kontrol Positif	-67.74333 [*]	2.51436	.000	-74.9005
		Kelompok Perlakuan	-135.05667 [*]	1.83273	.000	-140.2563

Multiple Comparisons

Dependent Variable: SleepingTime

			95% Confidence Interval
			Upper Bound
	(I) Group	(J) Group	
Bonferroni	Kontrol Positif	Kelompok Perlakuan	-60.7948
		Kontrol Negatif	74.2618
	Kelompok Perlakuan	Kontrol Positif	73.8318
		Kontrol Negatif	141.5752
	Kontrol Negatif	Kontrol Positif	-61.2248
		Kelompok Perlakuan	-128.5382
Games-Howell	Kontrol Positif	Kelompok Perlakuan	-59.2569
		Kontrol Negatif	74.9005
	Kelompok Perlakuan	Kontrol Positif	75.3698
		Kontrol Negatif	140.2563
	Kontrol Negatif	Kontrol Positif	-60.5862
		Kelompok Perlakuan	-129.8570

Lampiran 3. Ethical clearance



KOMISI ETIK PENELITIAN KESEHATAN
HEALTH RESEARCH ETHICS COMMITTEE
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SUMATERA UTARA
FACULTY OF MEDICINE UNIVERSITY OF MUHAMMADIYAH SUMATERA UTARA

KETERANGAN LOLOS KAJI ETIK
DESCRIPTION OF ETHICAL APPROVAL
"ETHICAL APPROVAL"
No : 218/KEPK/FKUMSU 2019

Protokol penelitian yang diusulkan oleh :
The Research protocol proposed by

Peneliti Utama : Bella Ayu Aprilya
Principal In Investigator

Nama Institusi : Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara
Name of the Institution Faculty of Medicine University of Muhammadiyah Sumatera Utara

Dengan Judul
Title

"PERBANDINGAN EFEKTIVITAS EKSTRAK BIJI PALA (*MYRISTICA FRAGRANS HOUTT*) DENGAN DIAZEPAM BERDASARKAN DURASI TIDUR PADA MENCIT *SWISS WEBSTER*"

"EFFECTIVITY COMPARISON OF NUTMEG SEED (*MYRISTICA FRAGRANS HOUTT*) EXTRACT WITH DIAZEPAM BASED ON SLEEPING TIME IN SWISS WEBSTER MICE"

Dinyatakan layak etik sesuai 7 (tujuh) Standar WHO 2011, yaitu 1) Nilai Sosial, 2) Nilai Ilmiah
3) Pemerataan Beban dan Manfaat, 4) Resiko, 5) Bujukan/Eksploitasi, 6) Kerahasiaan dan Privacy, dan
7) Persetujuan Setelah Penjelasan, yang merujuk pada Pedoman CIOMS 2016. Hal ini seperti yang ditunjukkan oleh terpenuhinya indikator setiap standar.

Declared to be ethically appropriate in accordance to 7 (seven) WHO 2011 Standards, 1) Social Values, 2) Scientific Values, 3) Equitable Assessment and Benefits, 4) Risks, 5) Persuasion/Exploitation, 6) Confidentiality and Privacy, and 7) Informed Consent, referring to the 2016 CIOMS Guidelines. This is as indicated by the fulfillment of the indicator of each standard

Pernyataan Laik Etik ini berlaku selama kurun waktu tanggal 08 Januari 2019 sampai dengan tanggal 08 Januari 2020

The declaration of ethics applies during the periode January 08, 2019 until January 08, 2020

Medan, 08 Januari 2019
Ketua

Dr. dr. Nurfady, MKT

Lampiran 4. Hasil Identifikasi Tanamam



**HERBARIUM MEDANENSE
(MEDA)
UNIVERSITAS SUMATERA UTARA**

Jl. Bioteknologi No.1 Kampus USU, Medan - 20155
Telp. 061 - 8223564 Fax. 061 - 8214290 E-mail nursaharapasaribu@yahoo.com

Medan, 03 Desember 2018

No. : 2394/MEDA/2018
Lamp. : -
Hal : Hasil Identifikasi

Kepada YTH,

Sdr/i : Bella Ayu Aprilya
NIM : 1508260047
Instans : Fakultas Kedokteran, Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara

Dengan hormat,

Bersama ini disampaikan hasil identifikasi tumbuhan yang saudara kirimkan ke Herbarium Medanense, Universitas Sumatera Utara, sebagai berikut:

Kingdom : Plantae
Divisi : Spermatophyta
Kelas : Dicotyledoneae
Ordo : Magnoliales
Famili : Myristicaceae
Genus : Myristica
Spesies : *Myristica fragrans* Houtt
Nama Lokal : Biji Pala

Demikian, semoga berguna bagi saudara.

Kepala Herbarium Medanense.

Dr. Nursahara Pasaribu, M.Sc
NIP. 1963 01 23 1990 03 2001

Lampiran 5. Hasil uji fitokimia

KEMENTERIAN RISET, TEKNOLOGI DAN PENDIDIKAN TINGGI
UNIVERSITAS SUMATERA UTARA
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
DEPARTEMEN KIMIA
LABORATORIUM KIMIA BAHAN ALAM
Jl. Bioteknologi No. 1 Kampus USU, Medan 2015
Telp.061-8211050 Fax.061-821490

Medan, 14 Desember 2018

SURAT KETERANGAN

Dengan ini Kepala Laboratorium Kimia Bahan Alam FMIPA USU menerangkan bahwa sampel yang diserahkan kepada mahasiswa :

BELLA AYU APRILYA

Dengan hasil uji Skinning sebagai berikut :

SAMPEL : BIJI BUAH PALA	
Safrole	Positif
Myristicin	Positif
Elemicin	Positif

Demikianlah surat ini diperbuat untuk dipergunakan seperlunya.

Kepala Laboratorium

Dr. Helmina Sembiring S.Si, M.Si
NIP. 197602022000122002

Lampiran 6. Hasil Ekstraksi Ekstrak Biji Pala



MAJELIS PENDIDIKAN TINGGI PENELITIAN & PENGEMBANGAN
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SUMATERA UTARA
FAKULTAS KEDOKTERAN

Biro Administrasi : Jl. Gedung Arca No. 53 Medan 20238 Telp. 061 – 7350163 Ext. 11 Fax. 061-7363488
Email : fk.umsu@yahoo.com

Perihal : Hasil Ekstraksi dengan Proses Sokletasi dan Destilasi
 Penelitian : Bella Ayu Aprilya (1508260047)
 Judul Penelitian : Perbandingan Efektivitas Ekstrak Biji Pala (*Myristica fragrans houtt*)
 Dengan Diazepam Berdasarkan Waktu Induksi Tidur Pada Mencit *Swiss webster*
 Tempat Penelitian : Laboratorium Biokimia FK UMSU
 Sampel Penelitian : ½ kg Biji Pala
Hasil Penelitian :

Persiapan Simplisia

1/2 kg biji pala dibersihkan, dikeringkan lalu dikupas cangkangnya dan diambil isinya, kemudian dihaluskan diperoleh 231 gram berat kering (simplisia).

$$\begin{aligned} \% \text{ Kadar Air Biji Pala} &= \frac{\text{Berat Basah} - \text{Berat Kering (gram)}}{\text{Berat Basah (gram)}} \times 100\% \\ &= \frac{500 \text{ gram} - 231 \text{ gram}}{500 \text{ gram}} \times 100\% \\ &= 49,9\% \end{aligned}$$

Proses Sokletasi dan Destilasi

Diambil 225 gram dari 231 gram simplisia untuk disokletasi. Sokletasi 225 gram simplisia biji pala dengan 3 Liter Etanol 96 % diperoleh 2 Liter hasil sokletasi bercampur etanol dan di destilasi diperoleh hasil ekstrak 46,48 gram.

$$\begin{aligned} \% \text{ Rendemen Biji Pala} &= \frac{\text{Bobot sampel ekstrak (gram)}}{\text{Bobot sampel (gram)}} \times 100\% \\ &= \frac{46,48 \text{ gram}}{225 \text{ gram}} \times 100\% \\ &= 20,65\% \end{aligned}$$

Ekstraksi Biji Pala dengan Metode Sokletasi dan Destilasi

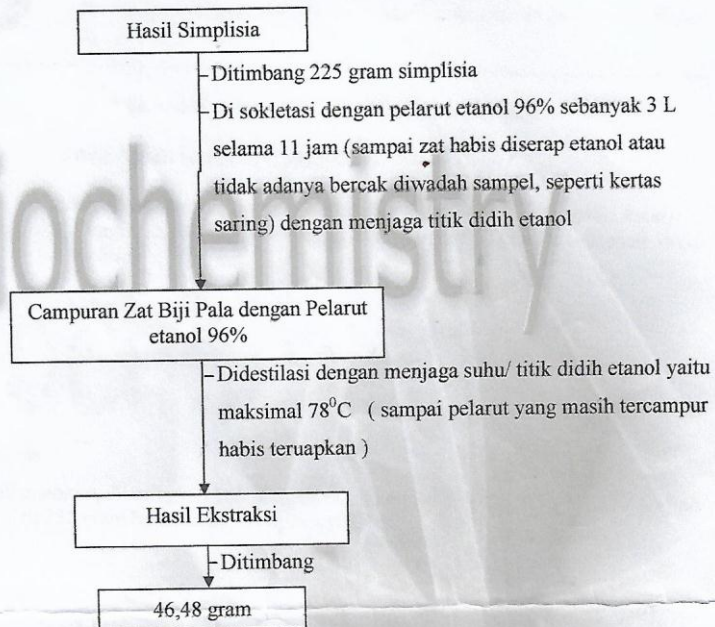


Diagram Alir Ekstraksi Biji Pala dengan Metode Sokletasi dan Destilasi

Medan, 29 November 2018

Mengetahui,
Kepala Bagian Biokimia

(dr. Meizly Andina, M.Biomed)

Pelaksana,

(Putri Jumairah, S.Si)

Lampiran 7 Data Induk Penelitian

No sampel	Kelompok	Waktu Induksi Tidur (menit)	Berat Badan (gram)
1	1	3,06	29,7
2	1	2,89	28,5
3	1	2,44	33,2
4	1	3,13	27,4
5	1	2,78	33,7
6	1	3,16	33,2
7	1	2,94	31,2
8	1	3,19	27,8
9	1	3,14	33,6
10	2	5,29	29,2
11	2	4,83	32,8
12	2	4,61	33,2
13	2	5,44	27,1
14	2	5,23	33,8
15	2	4,79	32,8
16	2	4,61	30,1
17	2	5,54	32,1
18	2	5,28	28,5
19	3	7,49	29,8
20	3	7,73	32,4
21	3	8,91	32,5
22	3	8,96	29,4
23	3	8,78	28,2
24	3	9,09	29,9
25	3	8,71	32,2
26	3	8,36	34,8
27	3	7,86	29,1

*Keterangan :

Kelompok 1 = Kelompok P1 (Perlakuan)

Kelompok 2 = Kelompok K1 (Kontrol Positif)

Kelompok 3 = Kelompok K2 (Kontrol Negatif)