

**PENGARUH PEMBERIAN DOSIS BERTINGKAT KONSENTRAT
TART CHERRY (*Prunus cerasus*)
TERHADAP PERPANJANGAN WAKTU TIDUR MENCIT
YANG DIINDUKSI FENOBARBITAL**

(Skripsi)

**oleh:
Cakra Wijaya**



**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS LAMPUNG
BANDAR LAMPUNG
2018**

**PENGARUH PEMBERIAN DOSIS BERTINGKAT KONSENTRAT
TART CHERRY (*Prunus cerasus*) TERHADAP PERPANJANGAN
WAKTU TIDUR MENCIT
YANG DIINDUKSI FENOBARBITAL**

Oleh

Cakra Wijaya

Skripsi

**Sebagai Salah Satu Syarat untuk Memperoleh Gelar
SARJANA KEDOKTERAN**

pada

**Program Studi Pendidikan Dokter
Fakultas Kedokteran Universitas Lampung**



**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS LAMPUNG
BANDAR LAMPUNG
2018**

ABSTRACT

THE EFFECT OF TART CHERRY (*Prunus cerasus*) CONCENTRATE WITH INCREASING DOSAGES ON PROLONGATION SLEEP TIME OF MICE INDUCED BY FENOBARBITAL

By

CAKRA WIJAYA

Background: Sleep is very important for human, sleep affects the physiology and psychology of the body. Twenty percent of the world's population suffers from sleep disorders. Cherry tart is a fruit with high melatonin content, melatonin can help the process of sleep initiation. This research aims to determine the effect of giving tart cherry concentrate on extension of sleep time of mice.

Method: This research used experimental research method with post test only controlled group design approach. The samples were 28 CBA mice divided into four groups: control group (K) were given phenobarbital 40 mg/kgbb, first treatment (P1) were given tart cherry konsetrat 0.039 ml and phenobarbital 40 mg/kgbb, second treatment (P2) were given 0.078 ml tart cherry concentrate and phenobarbital 40 mg/kgbb, third treatment (P3) were given 0.156 ml tart cherry concentrate and 40 mg/kg phenobarbital. bedtime of mice was measured starting from the mice lose the righting reflex and re-doing the righting reflex.

Results: There were significant differences of mice sleep time between P2 and control ($p = 0,001$), P3 with control ($p = 0,001$) and P3 with P2 ($p = 0,001$). There was no significant difference between P1 and control.

Conclusion: Cherry tart concentrate extends mice sleep time.

Keywords: Sleep, cherry tart, melatonin, phenobarbital

ABSTRAK

PENGARUH PEMBERIAN DOSIS BERTINGKAT KONSENTRAT TART CHERRY (*Prunus cerasus*) TERHADAP PERPANJANGAN WAKTU TIDUR MENCIT YANG DIINDUKSI FENOBARBITAL

Oleh

CAKRA WIJAYA

Latarbelakang: Tidur merupakan hal yang sangat penting untuk manusia, tidur berpengaruh pada fisiologi dan psikologi tubuh. Dua puluh persen penduduk dunia mengalami gangguan tidur. Tart cherry merupakan buah dengan kandungan melatonin yang tinggi, melatonin dapat membantu proses inisiasi tidur. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh pemberian konsentrasi tart cherry terhadap perpanjangan waktu tidur mencit.

Metode: Penelitian ini menggunakan metode penelitian eksperimental dengan pendekatan *post test only controlled group design*. Sampel penelitian menggunakan 28 mencit CBA yang dibagi dalam empat kelompok yaitu kelompok kontrol (K) yang diberikan fenobarbital 40 mg/kgbb, perlakuan satu (P1) yang diberikan konsentrasi tart cherry 0,039 ml dan fenobarbital 40 mg/kgbb, perlakuan dua (P2) yang diberikan konsentrasi tart cherry 0,078 ml dan fenobarbital 40 mg/kgbb, perlakuan tiga (P3) yang diberikan konsentrasi tart cherry 0,156 ml dan fenobarbital 40 mg/kg. Waktu tidur mencit diukur mulai dari mencit kehilangan refleks *righting* dan kembali dapat melakukan refleks *righting*.

Hasil : Didapatkan perbedaan bermakna waktu tidur mencit antara P2 dengan kontrol ($p=0,001$), P3 dengan kontrol ($p=0,001$) dan P3 dengan P2 ($p=0,001$). Tidak ada perbedaan bermakna antara P1 dengan kontrol.

Simpulan: Pemberian konsentrasi tart cherry memperpanjang waktu tidur mencit.

Kata kunci : Tidur, tart cherry, melatonin, fenobarbital

Judul Skripsi

PENGARUH PEMBERIAN DOSIS
BERTINGKAT KONSENTRAT TART
CHERRY (*Prunus cerasus*) TERHADAP
PERPANJANGAN WAKTU TIDUR MENCIT
YANG DIINDUKSI FENOBARBITAL

Nama Mahasiswa

: Cakra Wijaya

Nomor Pokok Mahasiswa

: 1418011044

Program Studi

: Pendidikan Dokter

Fakultas

: Kedokteran

MENYETUJUI

1. Komisi Pembimbing

Dr. dr. Asep Sukohar, S.Ked., M. Kes
NIP 196905152001121004

dr. Tri Umiana Soleha, S.Ked., M. Kes
NIP 197609032005012001

2. Dekan Fakultas Kedokteran

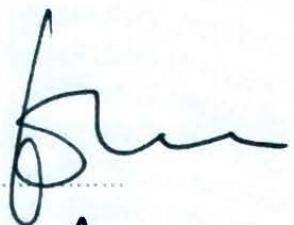
Dr. dr. Muhartono, S.Ked., M.Kes., Sp.PA
NIP 197012082001121001

MENGESAHKAN

1. Tim Penguji

Ketua

: Dr. dr. Asep Sukohar, S.Ked., M.Kes.....



Sekretaris

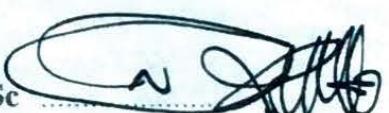
: dr. Tri Umiana Soleha, S.Ked., M. Kes.....



Penguji

Bukan Pembimbing

: dr. Novita Carolia, S.Ked., M.Sc.....



2. Dekan Fakultas Kedokteran



Tanggal Lulus Ujian Skripsi : **25 Januari 2018**

LEMBAR PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan dengan sebenarnya, bahwa:

1. Skripsi dengan judul "**PENGARUH PEMBERIAN DOSIS BERTINGKAT KONSENTRAT TART CHERRY (*Prunus cerasus*) TERHADAP PERPANJANGAN WAKTU TIDUR MENCIT YANG DIINDUKSI FENOBARBITAL**" adalah hasil karya saya sendiri dan tidak melakukan penjiplakan atau pengutipan atas karya penulisan lain dengan cara tidak sesuai tata etik ilmiah yang berlaku dalam masyarakat akademik atau yang disebut plagiarism.
2. Hal intelektual atas karya ilmiah diserahkan sepenuhnya kepada Universitas Lampung

Atas pernyataan ini, apabila dikemudian hari ternyata ditemukan adanya ketidakbenaran, saya bersedia menanggung akibat dari sanksi yang diberikan kepada saya

Bandar Lampung, 18 Januari 2018

Pembuat pernyataan



RIWAYAT HIDUP

Penulis dilahirkan di Bekasi pada tanggal 4 Februari 1996, sebagai anak pertama dari Bapak Robby Wijaya dan Ibu Wati.

Pendidikan Sekolah Dasar diselesaikan di SD Strada Budi Luhur II Bekasi pada tahun 2008, Sekolah Menengah Pertama (SMP) diselesaikan di SMP Marsudirini Kemang Pratama Bekasi pada tahun 2011, dan Sekolah Menengah Atas (SMA) diselesaikan di SMA Penabur Harapan Indah Bekasi pada tahun 2014.

Tahun 2014, penulis terdaftar sebagai mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Lampung melalui jalur Seleksi Bersama Masuk Perguruan Tinggi Negeri(SBMPTN).

Selama menjadi mahasiswa, penulis mengikuti organisasi Lunar periode 2016-2017 sebagai staff ahli Social and Partnership

“For my thoughts are not your thoughts,
neither are your ways my ways,”
declares the Lord.

“As the heavens are higher than the earth,
so are my ways higher than your ways
and my thoughts than your thoughts.

Isaiah 55:8-9

Dipersembahkan untuk papa,

mama dan diri sendiri.

SANWACANA

Puji syukur penulis panjatkan kepada Tuhan Yang Maha Esa yang telah melimpahkan segala kasih, karunia, dan penyertaan-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul “Pengaruh Pemberian Dosis Bertingkat Konsentrat Tart Cherry (*Prunus cerasus*) Terhadap Perpanjangan Waktu Tidur Mencit yang Diinduksi Fenobarbital”

Dalam menyelesaikan skripsi ini, penulis banyak mendapat masukan, bantuan, dorongan, saran, bimbingan dan kritik dari berbagai pihak. Maka dengan segenap kerendahan hati penulis ingin menyampaikan rasa terima kasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. Prof. Dr. Ir. Hasriadi Mat Akin, M.P., selaku Rektor Universitas Lampung ;
2. Dr. dr. Muhartono, S.Ked., M. Kes., Sp. PA., selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Lampung ;
3. Dr.dr. Asep Sukohar, S.Ked., M.Kes selaku pembimbing pertama yang selalu bersedia untuk meluangkan waktunya, memberikan nasihat, bimbingan, saran, dan kritik yang bermanfaat dalam proses penyelesaian skripsi ini;
4. dr. Tri Uminna Soleha, S.Ked., M. Kes selaku pembimbing kedua atas kesediaannya untuk meluangkan waktu, memberikan nasihat, bimbingan, saran, dan kritik yang bermanfaat dalam proses penyelesaian skripsi ini;

5. dr. Novita Carolia, S.Ked., M.Sc, selaku pembahas atas kesediannya untuk senantiasa memberikan kritik, saran, dan masukan yang membangun dimana sangat bermanfaat untuk memperbaiki dan menyempurnakan penulisan skripsi ini;
6. dr. T A Larasati, M. Kes, selaku pembimbing akademik atas bimbingan dan nasihatnya selama ini;
7. Seluruh staf dosen dan civitas akademika Fakultas Kedokteran Universitas Lampung atas ilmu, waktu, dan bimbingan yang telah diberikan dalam proses perkuliahan;
8. Terimakasih untuk Papa dan Mama atas segala doa, dukungan, perhatian, pengorbanan dan kasih sayang yang telah diberikan selama ini. Atas kepercayaannya kepada saya selama ini walaupun saya sering mengecewakan dan sering ingin menyerah.
9. Terimakasih kepada sahabat Rumah Dinah:Luh Dina Yulita, Ayu lingga, Yuwandita Tamara, Zulfikar MS, Komang Yuda, Ramadirga untuk doa, bantuan, dukungan dan hiburannya dikala sedih maupun senang
10. Terimakasih kepada Bisuk, Tepen, Ronald, Ebing, JK, Andre, Ricky, Nando yang selau memberikan hiburan;
11. Terimakasih kepada Astrella, Kelvin, Reinaldo, Asto, Iyem atas segala doa dan dukunganya.
12. Terimakasih kepada Ulima larissa dan ka titi yang telah membantu penelitian ini.
13. Terimakasih kepada teman lainnya Vinnyssa, Dinah, Helimawati, Tassya, Zur'an, Rachman, Entan, Dzulfiqar, Pertiwi, Claudia, Eva, Gera, Sekar,

Mahar, Gusti, Zafira, Nadiya, debby, rahil, Theodora.

14. Terimakasih kepada para penguhuni PET HOUSE FK UNILA terutama kholifah atas kadang mencitnya.
15. Terimakasih kepada teman-teman CRAN14L atas kebersamaanya selama ini.
16. Terimakasih kepada Vanessa Adora dan keluarga yang selalu memberikan dukungan, doa dan atas kepercayaannya kepada saya selama ini.

Penulis menyadari skripsi ini masih memiliki banyak kekurangan dan jauh dari kesempurnaan. Akhir kata, penulis berharap skripsi ini dapat memberikan manfaat dan pengetahuan baru kepada setiap orang yang membacanya. Terima kasih.

Bandar Lampung, 18 Januari 2018

Penulis

DAFTAR ISI

	Halaman
DAFTAR ISI	i
DAFTAR TABEL.....	iv
DAFTAR GAMBAR	v
DAFTAR LAMPIRAN.....	vi
BAB I_PENDAHULUAN	1
1.1.Latar Belakang	1
1.2 Rumusan masalah.....	3
1.3 Tujuan Penelitian.....	3
1.3.1 Tujuan Umum.....	3
1.3.2 Tujuan kusus.....	3
1.4 Manfaat penelitian.....	4
BAB II_TINJAUAN PUSTAKA	5
2.1 Irama sirkadian.....	5
2.2 Fisiologi Tidur.....	5
2.3 <i>Non Rapid Eye Movement Sleep</i>	11
2.4 <i>Rapid Eye Movement Sleep</i>	12
2.5 Tart Cherry (<i>Prunus cerasus</i>).....	13
2.5.1 Taksonomi.....	13
2.5.3 Morfologi	14
2.5.4 Kandungan dan Manfaat	14
2.6 Melatonin	16
2.7 Fenobarbital	18
2.7.1 Mekanisme kerja.....	19
2.7.2 Farmakokinetik.....	19
2.8 Mencit	19

2.9 <i>Righting reflex</i>	20
2.9 Kerangka Pemikiran	21
2.9.1 Kerangka Teori.....	21
2.9.2 Kerangka Konsep.....	22
2.10 Hipotesis	22
BAB III_METODE PENELITIAN	23
3.1 Desain Penelitian.....	23
3.2 Tempat dan waktu penelitian	23
3.3. Populasi dan Sampel.....	23
3.3.1. Populasi Penelitian.....	23
3.3.2. Sampel Penelitian	24
3.4 Kriteria Penelitian.....	26
3.4.1 Kriteria Inklusi.....	26
3.4.2 Kriteria Eksklusi	26
3.5 Identifikasi Variabel Penelitian	26
3.5.1 Variabel Independen	26
3.5.2 Variabel Dependen	26
3.6. Alat dan Bahan Penelitian.....	27
3.6.1 Alat penelitian	27
3.6.2 Bahan Penelitian	27
3.6 Prosedur dan Alur Penelitian	28
3.7.1 Prosesur Penelitian	28
3.7.2 Alur Penelitian.....	30
3.8 Rencana Pengolahan dan Analisis Data	31
3.8.1 Pengolahan Data	31
3.8.2 Analisis Data	31
3.9 Etika Penelitian	32
BAB IV_HASIL DAN PEMBAHASAN.....	33
4.1 Gambaran Umum Penelitian.....	33
4.2 Hasil Penelitian	34
4.2.1 Analisis Univariat	34
4.2.2 Analisis Bivariat	34
4.3 Pembahasan.....	37
BAB V_SIMPULAN	42
5.1 Simpulan	42

5.2 Saran	42
DAFTAR PUSTAKA	43

DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
1. Perbedaan fisiologi sadar, NREM dan REM	13
2. Taksonomi Tart Cherry (<i>Prunus cerasus</i>).....	14
3. Kandungan melatonin dalam buah.....	16
4. Taksonomi mencit	20
5. Definisi operasional variabel	27
6. Waktu tidur mencit.....	34
7. Uji Shapiro-Wilk	35
8. Hasil uji post hoc bonferroni	36

DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
1. Jaras ARAS	7
2. Jaras VLPO	9
3. Circadian Network	10
4. Siklus Tidur Normal Dewasa.....	12
5. Tart Cherry (<i>Prunus cerasus</i>)	13
6. Sintesis Melatonin	17
7. Fenobarbital	18
8. Kerangka Teori	21
9. Kerangka Konsep.....	22
10. Alur Penelitian	30

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Surat Persetujuan Etik

Lampiran 2. Surat Keterangan Peminjaman *Pet House*

Lampiran 3. Waktu Tidur Mencit

Lampiran 4. Uji Analisis

Lampiran 5. Dokumentasi Foto

BAB I

PENDAHULUAN

1.1.Latar Belakang

Tidur merupakan hal yang sangat penting untuk makhluk hidup, tidur berpengaruh pada fisiologi dan psikiologi tubuh (Cirelli dan Tononi, 2008). Waktu tidur yang dianjurkan untuk orang dewasa adalah 7 jam (Conference, Nathaniel,Belenky,*et al.*, 2015). Gangguan tidur merupakan masalah yang serius, gangguan tidur diasosiasikan dengan kecelakaan dan kelalaian dalam bekerja, 15% dari kecelakaan lalu lintas diakibatkan oleh pengemudi yang mengantuk. Penderita gangguan tidur juga tidak sedikit, diperkirakan 20% dari penduduk dunia yang berusia 25 sampai 45 tahun mengalami gangguan atau kekurangan tidur. Insomia merupakan gangguan tidur yang paling banyak diderita, diperkirakan sekitar 30% orang dewasa mengalami insomnia dan sekitar 10% diantaranya mengalamai insomnia kronis(Ferrie, Kumari, Salo,*et al.*, 2013).

Gangguan tidur tidak hanya menyebabkan peningkatan risiko kecelakaan dan kelalaian dalam bekerja, tetapi jika berlangsung lama dapat menyebabkan masalah kesehatan (Mansfield, Hillman, Antic,*et al.*, 2013). Gangguan tidur diasosiasikan dengan peningkatan risiko terjadinya stroke iskemik dan tekanan

darah tinggi atau hipertensi (Conference, Nathaniel,Belenky,*et al.*, 2015), tidur kurang dari 5 jam sehari diasosiasikan dengan peningkatan risiko mengalami obesitas 1.5 kali dibandingan dengan tidur 7 jam sehari (Luyster, Zee dan Walsh, 2012), tidur kurang dari 6 jam sehari diasosiasikan dengan peningkatan risiko terkena kanker prostatt (Kakizaki, Inoue, Nakaya,*et al.*, 2008).

Penggunaan obat tidur terus meningkat tahun 2005-2010 akibat angka gangguan tidur yang semakin meningkat. Sekitar 4% penduduk Amerika Serikat diatas 20 tahun menggunakan obat tidur (Chong, Fryar, Gu,*et al.*, 2013). Mengingat buruknya efek samping penggunaan obat tidur dalam jangka panjang, penggunaan bahan alami dalam membantu tidur perlu dicoba.

Banyak bahan alami yang digunakan untuk membantu gangguan tidur, seperti daun valerian, bunga chamomile dan Tart Cherry (*Prunus cerasus*)(Leach dan Page, 2015). Tart Cherry (*Prunus cerasus*) memiliki berbagai bahan aktif diantaranya antosianin, *hydroxycinnamic acids*, Flavonols dan Flavons, serta flavan-3-ols (Wojdylo, Nowicka, Laskowski, *et al.*, 2014).

Dengan bahan aktif yang dimilikinya, Tart Cherry (*Prunus cerasus*) memiliki dampak yang baik untuk kesehatan, Tart Cherry (*Prunus cerasus*) kaya akan antioksidan (Ferretti, Bacchetti, Neri,*et al.*, 2010), Tart Cherry (*Prunus cerasus*) juga memiliki efek anti inflamasi (Ana, Sobo, Balong,*et al.*, 2009) dan dapat berguna untuk menurunkan asam urat (Bell, Gaze, Davison,*et al.*, 2014). Tart Cherry (*Prunus cerasus*) juga kaya akan melatonin, Tart Cherry (*Prunus*

cerasus) merupakan salah satu buah dengan kandungan melatonin tertinggi (Feng, Wang, Zhao,*et al.*, 2014).

Melatonin merupakan hormon yang diproduksi oleh kelenjar pineal, melatonin biasanya diproduksi pada malam hari, melatonin merupakan hormon yang berperan penting pada irama sirkadian, terutama untuk inisiasi tidur (Gandhi, Mosser, Prober,*et al.*, 2015). Oleh karena itu pada penelitian ini, peneliti tertarik untuk meneliti efek pemberian konsentrat Tart Cherry (*Prunus cerasus*) terhadap perpanjangan waktu tidur mencit yang diinduksi fenobarbital.

1.2 Rumusan masalah

Berdasarkan latar belakang diatas, didapatkan rumusan masalah penelitian adalah apakah pemberian konsentratTart Cherry (*Prunus cerasus*) pada mencit dapat memperpanjang waktu tidur mencit yang diinduksi fenobarbital?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Tujuan umum penelitian ini adalah untuk mengetahui pengaruh pemberian konsentratTart Cherry (*Prunus cerasus*) terhadap waktu perpanjangan tidur mencit yang diinduksi fenobarbital?

1.3.2 Tujuan khusus

1. Mengetahui perbedaan lama waktu tidur mencit diberi konsentratTart Cherry (*Prunus cerasus*) dan diinduksi fenobarbital dengan yang diberikan fenobarbital saja.

2. Mengetahui apakah kenaikan dosis konsentrat memiliki pengaruh terhadap lama waktu tidur mencit.

1.4 Manfaat penelitian

- 1.4.1 Bagi peneliti, menambah pengalaman dan pengetahuan peneliti dalam bidang obat herbal serta aplikasinya dalam kehidupan sehari-hari.
- 1.4.2 Bagi masyarakat informasi mengenai efek sedasi yang dimiliki oleh Tart Cherry (*Prunus cerasus*).
- 1.4.3 Bagi pemerintah, dapat menjadi pertimbangan untuk pengobatan gangguan tidur dimasyarakat.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Irama sirkadian

Irama sirkadian merupakan pola aktivitas tubuh seperti siklus tidur dan bangun yang terjadi pada *circadian schedule* (siklus selama 24 jam), irama sirkadian dikontrol oleh *suprachiasmatic nucleus* (SCN), SCN berlokasi pada anteroventreal hipotalamus, pada kedua sisi ventrikel ke tiga, diatas kiasma optika, SCN mendapat input melalui traktus *retinohypothalamic*(Moore, 2007; Gnocchi dan Bruscalupi, 2017).

Irama sirkadian mempengaruhi hampir setiap fungsi tubuh, seperti tekanan darah, suhu tubuh, proses metabolismik, sekresi hormon dan siklus tidur (Silverthorn, 2010). Irama sirkadian dapat dipengaruhi oleh rangsangan dari luar seperti cahaya, aktivitas fisik, tingkah laku sosial. Cahaya merupakan rangsangan dari luar yang paling berpengaruh dalam pergeseran fase irama sirkadian (Czeisler dan Gooley, 2007).

2.2 Fisiologi Tidur

Tidur menurut Kamus Besar Bahasa Indonesia adalah dalam keadaan berhenti badan dan kesadarannya(Departemen Pendidikan Nasional, 2008). Sedangkan menurut kamus Oxford adalah keadaan tubuh dan pikiran yang tidak aktif

dengan mata tertutup, relaksasinya tonus otot dan kesadaran yang menurun yang terjadinya biasanya selama beberapa jam dimalam hari(Stevenson, 2010). Tidur menurut sudut pandang sains lebih rumit karena tidur didefinisikan sebagai perubahan pada perilaku dan pengukuran psikologial seseorang dari keadaan sadar (Chokroverty, 2010).

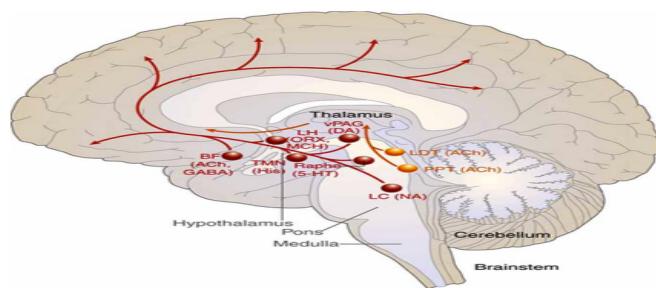
Perilaku yang dinilai sebagai indikator tidur diantaranya adalah berkurangnya aktivitas tubuh, gerakan mata yang lambat, karakteristik khusus postur tidur, berkurangnya respon terhadap rangsangan eksternal, menurunnya fungsi kongitif dan kehilangan kesadaran yang bersifat *reversible*. Sedangkan pada aspek pengukuran psikologikal ditentukan berdasarkan temuan pada *electroencephalogram* (EEG), *electro-oculography* (EOG) dan *Electromyography* (EMG) (Chokroverty, 2010).

Untuk memulai tidur didahului dengan inhibisi aktivitas jaras *ascending reticular activating system* (ARAS).*Ascending reticular activating system* merupakan serabut saraf sensoris yang berasal dari batang otak menuju korteks serebral (Tortora, Derrickson, 2014). Stimulasi pada ARAS akan mengakibatkan sadar atau terbangun dari tidur, selain itu ARAS juga berfungsi untuk mempertahankan perhatian dan kesiagaan (Watson, Baghdoyan, Lydic,*et al.*, 2010).

Ascending reticular activating system memiliki dua cabang untuk mencapai korteks serebri, cabang pertama atau *dorsal pathway* melewati talamus

terlebih dahulu, sedangkan cabang kedua atau *ventral pathway* melewati hipotalamus, *basal forebrain* dan menuju ke korteks serebri (Taskinen dan Borén, 2015).

Neuron yang terdapat pada ARAS dapat ditemukan pada *Basal forebrain* (BF), diensefalon (talamus dan hipotalamus) dan batang otak. *Basal forebrain* mengandung neuron yang bersifat kolinergik, sedangkan pada hipotalamus ditemukan neuron yang bersifat *glutamatergic*, nukleus pada hipotalamus termasuk *histamnergic tuberomamillary nucleus* (TMN) dan *oreocinergic neuros of the lateral hypothalamic/perifornical* (LH/PF). Sedangkan pada batang otak nukleus yang mendukung kesadaran adalah noradrenergic *locus coeruleus* (LC), *dopaminergic ventral tegmental area* (VTA), *serotonergic dorsal raphe nucleus* (DR) dan *cholinergic pedunculopontine tegmental/laterodorsal tegmental nuclei* (PPT/LDT) (Szabadi, 2015).



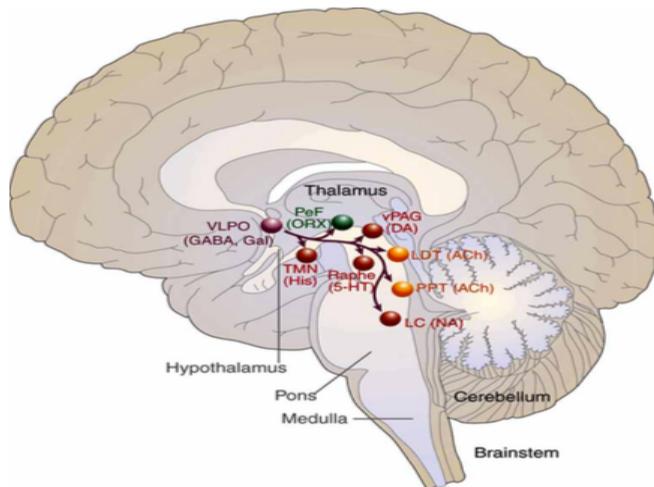
Gambar 1. Jaringan ARAS
(Schwartz, Roth, 2008)

Aktivasi ARAS dipengaruhi oleh beberapa neurotransmitter, neurotransmitter merupakan substansi sel saraf yang digunakan untuk berkomunikasi dengan

sel saraf lainnya (Sukohar, 2014). Neurotransmitter yang mempengaruhi ARAS adalah asetilkolin, asetilkolin dilepaskan oleh neuron yang melalui jalur dorsal tepatnya di PPT/LDT, konentrasi asetilkolin yang tinggi pada thalamus diasosiasikan dengan aktivasi kortikal, norepinefrin atau noradrenalin menginhibisi neuron yang berperan dalam aktivasi tidur (Brown, Basheer, Mckenna,*et al.*, 2013). *Orexins/hypocretins, orexins* merupakan neuropeptida yang berperan dalam kesadaran, *orexins* akan mengaktifkan neuron orexin, monoaminergik dan kolinergik neuron di batang otak untuk mempertahankan kesadaran (Inutsuka dan Yamanaka, 2013). Serotonin yang dilepaskan oleh *dorsal raphe* akan mengaktifkan TMN. Histamin yang dilepaskan oleh TMN akan mengaktifkan sebagian besar neuron pada ARAS dan akan menghambat neuron yang akan menginisiasi tidur pada VLPO (Brown, Basheer, Mckenna,*et al.*, 2013).

Perubahan dari sadar ke tahap tidur dipengaruhi oleh kebutuhan untuk tidur dan berkurangnya fase kesadaran pada irama sirkadian. Inisiasi tidur memerlukan supresi aktivitas ARAS, hal ini dapat terjadinya dengan bantuan neuron inhibisi pada *ventrolateral preoptic area* (VLPO). *Ventrolateral preoptic area* neuron pada VLPO memiliki neurotransmitter yang bersifat inhibisi terutama *gamma-Aminobutyric acid* (GABA) dan galanin yang akan dilepaskan pada jaringan ARAS, terutama pada LC dan TMN. Adenosin juga memiliki efek promosi terhadap tidur. Sebaliknya aktivasi ARAS akan menginhibisi VLPO, hubungan VLPO dan ARAS ini dikenal dengan *flip-flop model*. Selain VLPO hipotalamus bagian anterior dan *nucleus basalis* juga

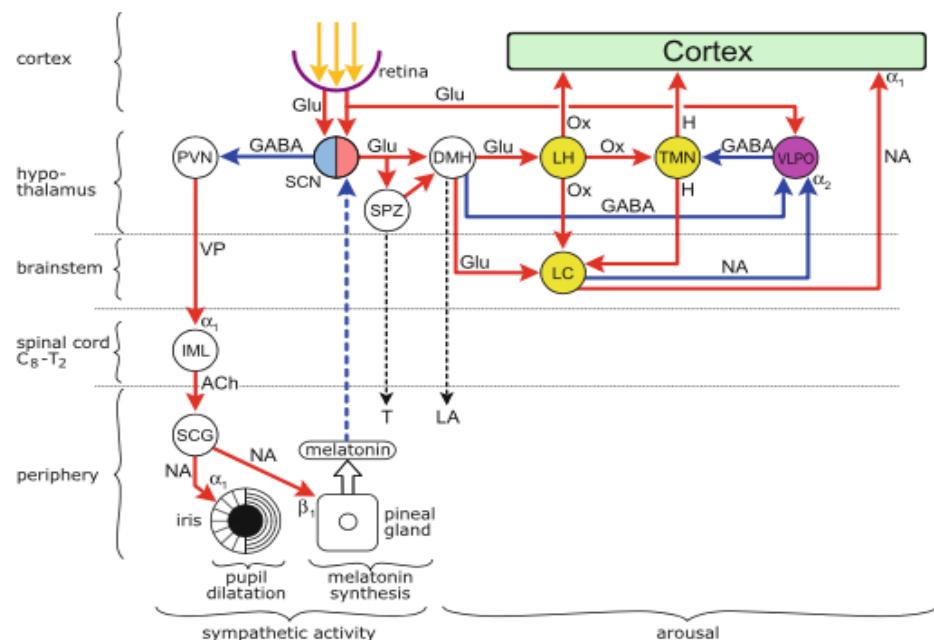
berperan dalam proses inisiasi tidur (Carley dan Farabi, 2016).



Gambar 2. Jaras VLPO
(Schwartz, Roth, 2008)

Proses inisiasi tidur sangat dipengaruhi oleh irama sirkadian, seperti sudah dijelaskan diatas, SCN merupakan pusat dari irama sirkadian. *Suprachiasmatic nucleus* akan melepaskan neurotransmitter ke *subparaventricular zone* (SPZ) dan *dorsomedial hypothalamus* (DMH). *Subparaventricular zone* akan berperan pada suhu tubuh sedangkan DMH berperan pada keadaan tidur dan sadar (Brown, Basheer, Mckenna,*et al.*, 2013). Aktivitas GABA pada SCN juga mempengaruhi *paraventricular nucleus* (PVN), PVN merupakan nukleus pada hipotalamus yang berfungsi mengatur fungsi otonom tulang belakang, yang akan mengatur dilatasi pupil dan produksi melatonin pada kelenjar pineal. Pada keadaan sadar DMH akan meningkatkan pelepasan glutamat dan GABA, pelepasan glutamat akan berpengaruh pada LH dan LC sedangkan GABA akan berpengaruh pada VLPO. Cahaya merupakan faktor eksternal yang paling berpengaruh terhadap

irama sirkadian, rangsangan cahaya akan menstimulasi retina untuk melepaskan glutamat ke SCN. Aktivasi SCN akan mengakibatkan pengaktifkan DMH, DMH akan melepaskan glutamat ke nukleus yang mengaktifkan kesadaran pada ARAS. Saat SCN mengeluarkan GABA produksi melatonin akan sangat rendah dan sebaliknya. Melatonin memiliki efek promosi tidur dengan cara menginhibisi neuron yang bersifat mempromosi keadaan sadar pada SCN melalui reseptor MT₁(Szabadi, 2015).



Gambar 3. Circadian Network
(Szabadi, 2015)

Tidur dibagi menjadi dua fase, fase *nonrapid eye movement* (NREM) dan *Rapid eye movement* (REM). *Nonrapid eye movement* dan *rapid eye movement* terjadi dalam sebuah siklus, dalam satu kali periode tidur terjadi 3 sampai 5 siklus. Siklus ini dimulai dengan fase NREM (Vyazovskiy dan Delogu, 2014).

2.3 Non Rapid Eye Movement Sleep

NREM terdiri dari 4 stadium, 4 stadium ini kurang lebih berlangsung selama 1 jam.

1. Stadium satu

Stadium satu merupakan stadium transisi antara sadar dan keadaan tidur. Stadium ini biasanya berlangsung selama 1-7 menit. Pada stadium ini seseorang akan mengalami perasaan seperti mengambang, pada stadium ini seseorang mudah terbangun karena adanya rangsangan seperti suara dan kadang merasa seperti tidak tertidur (Tortora dan Derrickson, 2014).

2. Stadium Dua

Pada stadium dua atau tidur ringan, seseorang sudah lebih susah terbangun dari pada stadium satu, stadium dua beralangsung selama 10-20 menit. Gerakan bola mata akan melambat pada tahap ini. Seseorang yang terbangun pada tahap ini akan merasa bahwa telah tertidur (Waterhouse, Fukuda dan Morita, 2012).

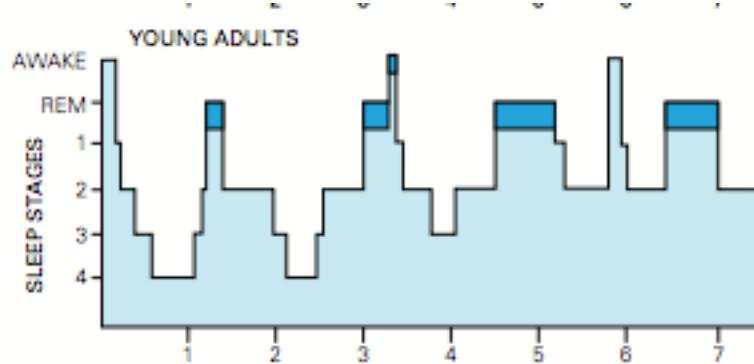
3. Stadium Tiga

Stadium tiga atau *moderately deep sleep* pada tahap ini seseorang akan sulit dibangunkan, stadium ini biasanya terjadi 20 menit setelah seseorang tertidur, stadium 3 bersama-sama dengan stadium 4 dikenal dengan nama *slow wave sleep*(Tortora dan Derrickson, 2014).

4. Stadium Empat

Stadium empat merupakan stadium tidur yang paling dalam, metabolisme otak sedikit melambat, jika seseorang dibangunkan pada stadium ini maka

orang tersebut akan merasa bingung dan memerlukan waktu itu kembali sadar sempurna. Gangguan tidur seperti *night terror* dan *sleep walking* terjadi pada stadium ini (Tortora dan Derrickson, 2014).



Gambar 4. Siklus Tidur Normal Dewasa
(Ropper, Allan, Samuels, 2014)

2.4 Rapid Eye Movement Sleep

Rapid eye movement sleep terjadi sekitar 90 menit setelah tertidur, pada REM terjadi kenaikan aktivitas di otak. Pada EEG didapatkan hasil yang hampir sama dengan keadaan sadar. Tidur REM ditandai kondisi tidur yang aktif dengan adanya gerakan bola mata, denyut dan perpanasan yang meningkat dan pada laki-laki bias terjadi ereksi. Durasi REM akan meningkat sedikit sepanjang siklus tidur sedangkan NREM menurun. Mimpi yang terasa nyata terjadi pada fase ini. Pada EEG didapatkan pola yang mirip pada keadaan sadar (Tortora dan Derrickson, 2014).

Tabel 1. Perbedaan fisiologi sadar, NREM dan REM

Fisiologi	Sadar	NREM	REM
parasimpatik	++	+++	++++
simpatik	++	+	+
Denyut jantung	Nornal	Bradikardi	bradikardi
Tekanan darah	Normal	menurun	Tidak menentu
Respiratory rate	Normal	menurun	Tidak menentu
Motilitas lambung	Normal	menurun	menurun

Sumber: (Chokroverty, 2010)

2.5 Tart Cherry (*Prunus cerasus*)



Gambar 5. Tart Cherry (*Prunus cerasus*)
(Cordeiro, Mar1, et al., 2008)

2.5.1 Taksonomi

Tart cherry merupakan buah yang termasuk genus *Prunus*, buah lain yang termasuk dalam genus ini ialah *blackberry*, *cherry manis* dan *bunga sakura* (*United state deparment of agriculture*,2017)

Tabel 2. Taksonomi Tart Cherry (*Prunus cerasus*)

Klasifikasi	Nama
Kingdom	Plante
Subkingdom	Tracheobionta
Super divisi	Spermatophyta
Divisi	Magnoliophyte
Klass	Magnoliopsida
Sub klass	Rosidae
Ordo	Rosales
Family	Rosaceae
Genus	Prunus
spesies	<i>Prunus cerasus</i>

Sumber: *United state deparment of agriculture*

2.5.3 Morfologi

Tart Cherry (*Prunus cerasus*) termasuk dalam tanaman berkayu sejati, dengan batang pohon berwarna abu-abu sampai coklat yang dapat tumbuh setinggi 10 meter, tetapi pada umumnya dijaga agar hanya sampai 5 meter, bunga Tart Cherry (*Prunus cerasus*) berwarna putih, rata-rata memiliki 5 kelopak yang berbentuk angular. Buah Tart Cherry (*Prunus cerasus*) memiliki ukuran yang lebih kecil dibandingan *sweet cherry*, dengan diameter 1cm sampai 2.5cm, buah Tart Cherry (*Prunus cerasus*) berwarna merah (Cordeiro, Mari, Jesu,*et al.*, 2008).

2.5.4 Kandungan dan Manfaat

Sudah banyak penelitian yang dilakukan terhadap efek Tart Cherry (*Prunus cerasus*) pada artritis, gout, pemulihan kelelahan otot dan rasa nyeri. Tart cherry memiliki berbagai kandungan aktif. Setidaknya terdapat 41 komponen yang ditemukan pada Tart Cherry (*Prunus cerasus*) dan dapat dikelompokan dalam 4 kelompok, yaitu : *antosianin, hydroxycinnamic acids, Flavonols dan Flavons, serta flavan-3-ols*(Wojdylo, Nowicka,

Laskowski,*et al.*, 2014).

Antosianin merupakan pigmen warna yang terdapat pada Tart Cherry (*Prunus cerasus*), *anthocyanis* yang terdapat pada Tart Cherry (*Prunus cerasus*) pada umumnya adalah *cyanidin- 3-O-sophoroside*, *cyanidin-3-O-(2'-glucosyl) rutinoside*, *cyani-din-3-O-glucoside*, *cyanidin-3-O-rutinoside* dan *peonidin-3-O- rutinoside*. Kandungan *antosianin* pada Tart Cherry (*Prunus cerasus*) termasuk tinggi jika dibandingkan dengan tanaman lain seperti *sweet cherry* dan *blackberry*(Cásedas, Les dan Gomez-serranillos, 2016)

Flavan-3-ols dan derivatnya merupakan salah satu flavonoid utama yang ditemukan pada buah-buahan atau sayuran (flavan -3-ols). Senyawa polifenol utama lainnya yang terapat pada Tart Cherry (*Prunus cerasus*) ada *hydrycinamic acids*, *hydrocinnamic acid* bersersta derivatnya banyak terdapat pada sereal, sayuran dan buah-buahan. Derivat *hydrocinnamic acids* yang utama terdapat pada Tart Cherry (*Prunus cerasus*) adalah *neochlorohenic* (47%), *chloronegenic acid* (30) dan *p-coumaroylquinic acid* (19%) (Ferretti, Bacchetti, Neri,*et al.*, 2010).

Selain komponen aktif diatas, Tart Cherry (*Prunus cerasus*) juga kaya akan melatonin, kadar melatonin dalam Tart Cherry (*Prunus cerasus*) merupakan salah satu yang paling tinggi diantara buah lainnya. Kandungan melatonin Tart Cherry (*Prunus cerasus*) antara 2.000-18.000 pg/g,

dibandingkan dengan apel yang memiliki kandungan melatonin 48pg/g, tomat 500-1399pg/g (Korkmaz, Reiter, Tan,*et al.*, 2011).

Tabel 3. Kandungan melatonin dalam buah

Buah	Nama latin	Melatonin (ng/g)
Jeruk	<i>Citrus reticulata</i>	0.15
Nanas	<i>Ananuss comosus Mer.</i>	0.30
Papaya	<i>Carica papaya L.</i>	0.24
Manga	<i>Mangifera indica L.</i>	0.70
Tart Cherry	<i>Prunus cerasus L.</i>	12.30
stroberi	<i>Fragia magna</i>	0.01

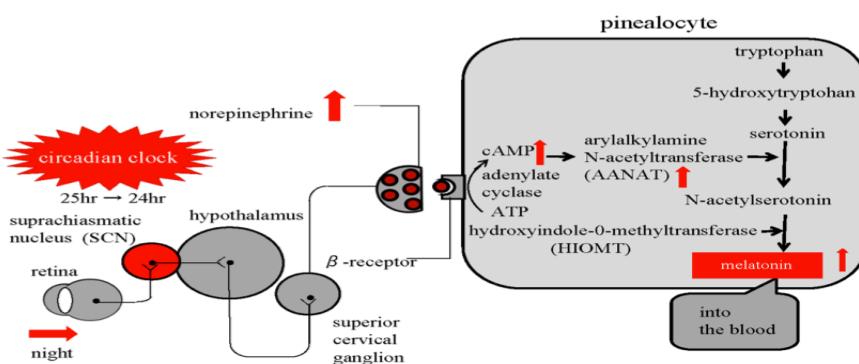
Sssumber: (Feng, Wang, *et al.*, 2014)

Penelitian pigeon *et al.* menunjukan konsumi jus Tart Cherry (*Prunus cerasus*) memiliki efek yang bermanfaat pada lansia insomnia (Pigeon, Carr, Gorman,*et al.*, 2010). Penelitian Howatson*et al.* pada tahun 2011menunjukan konsumsi konsentrat tart terry menunjukan peningkatan melatonin eksogen yang bermanfaat memperbaiki durasi tidur. (Howatson, Bell, Hill,*et al.*, 2012).

2.6 Melatonin

Melatonin atau *N-acetyl-5-methoxy tryptamine* merupakan hormon yang dihasilkan dan diseikresikan oleh kelenjar pineal, selain kelenjar pineal, retina dan usus juga memproduksi melatonin. Prekursor awal melatonin adalah *tyrptohan*. Sintesis melatonin dikontrol baik secara endogen melalui irama sirkadian dan oleh rangsangan cahaya dari luar. Melatonin diproduksi baik dalam keadaan gelap, kenaikan produksi melatonin mulai terjadi 2 jam sebelum tidur dan mencapai puncak produksinya pada jam 2-4 malam (Zhu dan Zee, 2013). Pada siang hari pembentukan melatonin sangat sedikit, saat diproduksi

melatonin tidak disimpan tetapi langsung disekresikan, sehingga kadar melatonin dalam plasma mencerminkan produksi dan sekresi pada kelenjar pineal. Produksi melatonin akan menurun sejalan dengan usia. Melatonin yang dikonsumsi secara eksternal memiliki waktu paruh yang cepat, berkisar 10-60 menit, akan di metabolisme oleh hati dan di sekresikan oleh ginjal dalam bentuk *6-sulphatoxymelatonin* (6-SMT) (Peuhkuri, Sihvola dan Koerpela, 2012).



Gambar 6. Sintesis Melatonin
(Peuhkuri, Sihvola dan Koerpela, 2012)

Melatonin memiliki banyak manfaat terhadap tubuh, melatonin dapat meringankan masalah seperti *jet lag*, insomnia, mengurangi radikal bebas dalam tubuh, meningkatkan sistem imun, anti-inflamasi dan mempunyai efek anti kanker (Peuhkuri, Sihvola dan Koerpela, 2012).

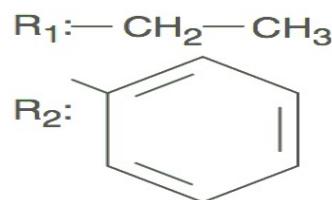
Melatonin sudah dipakai di Eropa sejak tahun 2007 sebagai pengobatan untuk insomnia, penelitian Wadeet al. pada tahun 2010 menunjukan penggunaan *prolonged-release* malaonin dapat berguna untuk pasien dengan insomnia, baik penggunaan jangka panjang maupun jangka pendek, pada penggunaan jangka

panjang tidak ditemukan efek *rebound* dan *witrdrawl* setelah penghentian pemakaian (Wade, Crawford, Laudon, *et al.*, 2011).

Penelitian Kunz dan Mahlberg pada tahun 2008 menunjukkan perbaikan pada pasien *Rapid eye movement sleep behavior disorder* (RBD) yang mengkonsumsi 3 mg melatonin pada malam hari(Kunz dan Mahlberg, 2010). Pada peneliti geijlswijk *et al.* mendapatkan hasil bawah dosis 0.05 mg/kgBB melatonin dapat bermanfaat pada anak yang mengalami insomnia kronik (Geijlswijk, Van Der Heijden, Egberts,*et al.*, 2010).

2.7 Fenobarbital

Fenobarbital merupakan obat golongan barbiturat yang memiliki rumus kimia 5, fenil-5, etil barbiturat. Barbiturat merupakan obat sedatif-hipnotik yang bekerja pada system saraf pusat. Sedatif memiliki arti menghilangkan iritabilitas dan kegadungan, sedangkan hipnotik memliki arti menimbulkan tidur. (Longnecker, Brown, Newman, *et al.*, 2008). Fenobarbital dan pentobarbital merupakan obat golongan barbiturat yang digunakan untuk anastesi binatang pengerat (Gargiulo, Greco, Espasito, *et al.*, 2012).



Gambar 7. Fenobarbital
(Katzung dan Masters, *et al.*, 2012)

2.7.1 Mekanisme kerja.

Fenobarbital dan obat golongan barbiturat lainnya bekerja dengan mempengaruhi reseptor GABA, resptor GABA yang dipengaruhi barbiturat adalah subtipe A (GABA_A) dan B (GABA_B). Barbiturat akan memperpanjang pembukaan kanal ion klorida pada reseptor GABA, yang akan mengakibatkan keadaan hiperpolariasi menjadi lebih panjang sehingga terjadi peningkatan proses inhibisi. Barbiturat dapat mengurangi depolarisasi pada reseptor glutamat. Pada dosis tinggi barbiturat dapat bersifat GABA mimetik, sehingga dapat mengaktifkan reseptor GABA tanpa adanya GABA (Katzung dan Masters 2012).

2.7.2 Farmakokinetik

Fenobarbital dapat diberikan secara peroral maupun secara intravena, fenobarbital terdistribusi secara luas dan dapat melewati sawar otak dan plasenta. Fenobarbital merupakan obat golongan barbiturat dengan waktu paruh terpanjang, waktu paruh fenobarbital pada dewasa adalah 4-5 hari. (Longnecker, Brown, Newman,*et al.*, 2008).

2.8 Mencit

Mencit merupakan hewan yang paling sering digunakan, sebagai hewan percobaan di labolatorium sekitar 59%, walaupun memiliki masa hidup maksimal yang jauh berbeda, mencit 4 tahun sedangkan pada manusia 120 tahun, Mencit memiliki kesamaan dengan manusia dalam patogenesis penyakit, sistem organ dan fisiologi tubuh (Dutta dan Sengupta, 2016).

Tabel 4. Taksonomi mencit

Klasifikasi	Nama
Kingdom	Animalia
Subkingdom	Bilateria
Filum	Chordata
Klass	Mamalia
Sub klass	Theria
Ordo	Rodentia
Family	Muridae
Genus	Mus
spesies	<i>Mus musculus l</i>

Sumber: (Integrated Taxonomic Information System, 2010)

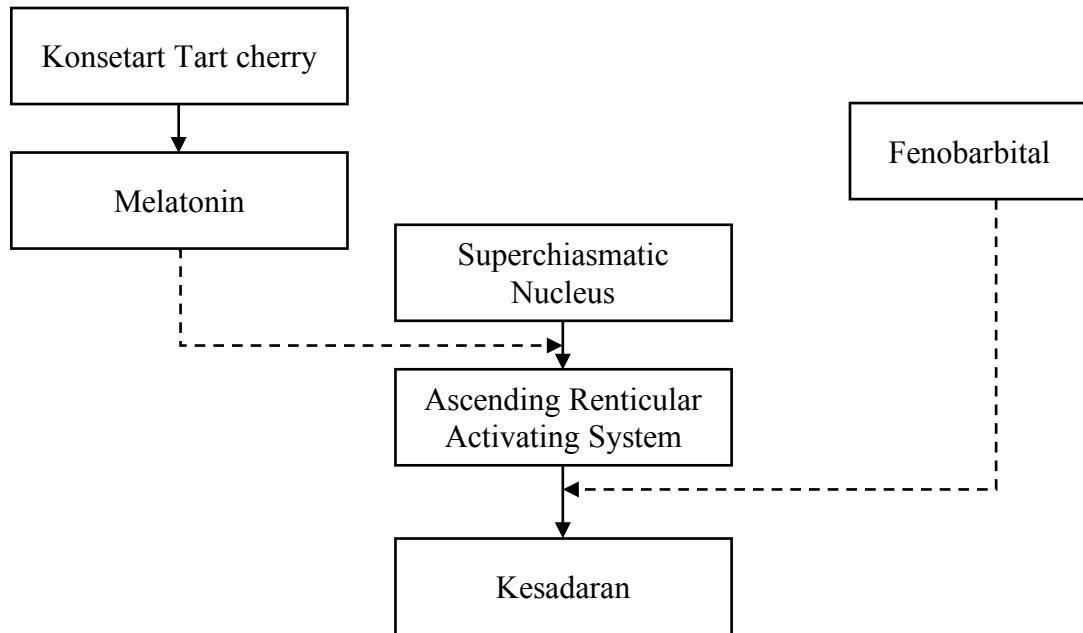
Mencit merupakan hewan penggerat yang memiliki rambut berwarna keabuan atau putih, mata berwarna merah atau hitam, kulit berpigmen dan perut sedikit pucat (Mangkoewidjaya dan Smithm, 1998). Pada saat lahir mencit memiliki berat 1-2 g, saat dewasa berat mencit jantan biasanya diantara 20-30g sedangkan untuk yang betina 18-35g. Mencit dewasa pada umur 8-12 minggu, rata-rata 10 minggu dan rata-rata usia untuk mencit adalah 24 bulan (Dutta dan Sengupta, 2016).

2.9 Righting reflex

Righting reflex atau *labyrinthine righting reflex* merupakan refleks untuk mengembalikan posisi tubuh/orientasi tubuh ke posisi yang normal. Refleks ini diinisiasi oleh reseptor pada labirin pada sistem vestibular yang mendeteksi posisi tubuh tidak pada kondisi yang seharusnya, reflek *righting* akan menghilang jika hewan dalam keadaan tidak sadar (Verhoeven, Gerritzen, Kemp,*et al.*, 2015).

2.9 Kerangka Pemikiran

2.9.1 Kerangka Teori



Gambar 8. Kerangka Teori

Keterangan:

.....→ : Inhibisi

→ : Eksitasi

→ : Menghasilkan

2.9.2 Kerangka Konsep



Gambar 9. Kerangka Konsep

Keterangan : → Memperpanjang

2.10 Hipotesis

Hipotesis penelitian ini adalah pemberian KonsentratTart Cherry (*Prunus cerasus*) pada mencit yang diinduksi fenobarbital akan memperpanjang waktu tidur mencit.

BAB III

METODE PENELITIAN

3.1 Desain Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian analitik komparatif numerik tidak berpasangan. Menggunakan desain rancangan *Post Test Only Controlled Group Design*. Yaitu jenis penelitian yang mengukur pengaruh perlakuan pada kelompok eksperimen dengan cara membandingkan kelompok kontrol.(Notoatmodjo, 2010).

3.2 Tempat dan waktu penelitian

Penelitian ini dilaksanakan di area Laboratorium Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Lampung, untuk proses pemeliharaan akan dilakukan di *Animal House* Fakultas kedokteran Universitas Lampung. Waktu pelaksanaan penelitian dilakukan pada Januari 2018.

3.3. Populasi dan Sampel

3.3.1. Populasi Penelitian

Populasi adalah suatu kelompok yang terdapat disatu wilayah yang mana subjek dan objek penelitian yang memiliki kualitas dan karakteristik tertentu yang ditetapkan oleh peneliti untuk diajari dan

kemudian ditarik kesimpulanya. Populasi penelitian ini adalah Mencit jantan berumur 10 sampai 16 minggu yang diperoleh dari Palembang Tikus Center (PTC).

3.3.2. Sampel Penelitian

Sampel adalah bagian dari populasi yang dipilih dengan cara tertentu sehingga dianggap dapat mewakili populasinya. Jumlah sampel pada penelitian ini ditentukan dengan menggunakan rumus Federer (Federer, 1991).

$$(n-1)(t-1) \geq 15$$

Keterangan:

n = besar sampel tiap kelompok

t = banyak kelompok

Besar sampel yang dibutuhkan untuk tiap kelompok:

$$(n-1)(t-1) \geq 15$$

$$(n-1)3 \geq 15$$

$$3n - 3 \geq 15$$

$$3n \geq 18$$

$$n \geq 6 = 6$$

Berdasarkan perhitungan menggunakan rumus federer maka, dalam percobaan ini digunakan sampel sebanyak enam ekor mencit setiap perlakuan, sehingga jumlah total sampel yang digunakan adalah 24 ekor mencit. Untuk mengantisipasi adanya kriteria eksklusi maka

dilakukan koreksi dengan menambahkan 10% dari jumlah anggota tiap kelompok.

$$10\% \times 6 = 0,6 \text{ perkelompok}$$

Jadi, sampel yang dibutuhkan untuk cadangan sebanyak satu ekor tikus putih perkelompok perlakuan, sehingga tiap kelompok terdapat 7 ekor mencit jantan. Oleh karena itu, penelitian ini menggunakan 28 mencit jantan yang dibagi menjadi empat kelompok. Adapun 4 kelompok perlakuan yaitu:

1. Kelompok kontrol (K): Kelompok kontrol positif, 7 ekor mencit jantan diberikan pakan standar selama 7 hari dan saat perlakuan diberikan fenobarbital IP dengan dosis 40mg/kgBB.
2. Perlakuan satu (P1): Kelompok perlakuan satu, 7 ekor mencit jantan, diberi pakan standar selama 7 hari dan saat perlakuan diberikan konsentrat tart cherry sebanya 0.039 ml, lalu 30 menit setelahnya diberikan fenobarbital IP dengan dosis 40mg/kgBB.
3. Perlakuan dua (P2): Kelompok perlakuan dua, 7 ekor mencit jantan, diberi pakan standar selama 7 hari dan saat perlakuan diberikan konsentrat tart cherry sebanyak 0.078 ml, lalu 30 menit setelahnya diberikan fenobarbital IP dengan dosis 40mg/kgBB.
4. Perlakuan tiga (P3): Kelompok perlakuan tiga, 7 ekor mencit jantan, diberi pakan standar selama 7 hari dan saat perlakuan diberikan konsentrat tart cherry sebanyak 0.156 ml, lalu 30 menit setelahnya diberikan fenobarbital IP dengan dosis 40mg/kgBB.

3.4 Kriteria Penelitian

3.4.1 Kriteria Inklusi

1. Mencit jantan
2. Berusia 10-15 minggu
3. Berat 20-35 gram
4. Kondisi fisik sehat dan tidak nampak cacat secara anatomic
5. Bergerak aktif

3.4.2 Kriteria Eksklusi

1. Mencit tampak sakit sebelum perlakuan (Rambut rontok, kulit kusam)
2. didapatkan penurunan badan sebesar 10% selama masa adaptasi
3. Mati selama perlakuan

3.5 Identifikasi Variabel Penelitian

3.5.1 Variabel Independen

Variabel independen atau varian bebas dalam penelitian ini adalah konsentrasi Tart Cherry (*Prunus cerasus*) berbagai dosis.

3.5.2 Variabel Dependen

Variabel dependen atau variabel terikat dalam penelitian ini adalah waktu tidur mencit.

Tabel 5. Definisi operasional variabel

N o	Variabel	Definisi	Alat Ukur	Hasil Ukur	Skala
1	Konsentrat Tart Cherry (<i>Prunus cerasus</i>)	Konsentrat dari buah tart cherry murni	Mikropipet	ml	numerik
2	Waktu tidur	Diukur dari mencit tidak dapat melakukan <i>righting</i> reflek sampai kembali dapat melakukan <i>righting</i> reflek.	<i>Stopwatch</i>	menit	numerik

3.6. Alat dan Bahan Penelitian

3.6.1 Alat penelitian

Adapun alat yang digunakan pada penelitian ini adalah:

1. Kandang mencit
2. Sonde lambung
3. Gelas ukur
4. Timbangan
5. Stopwatch
6. Sarung tangan karet
7. Tempat makan dan minum tikus
8. Spuit
9. Mikropipet

3.6.2 Bahan Penelitian

Adapun bahan yang digunakan pada penelitian ini adalah:

1. Mencit jantan
2. Konsentrat tart cerry, bahan dari produk adalah tart cherry murni tanpa bahan tambahan yang sudah tersertifikasi.

3. Fenobarbital
4. Pakan standar mencit
5. Air minum mencit

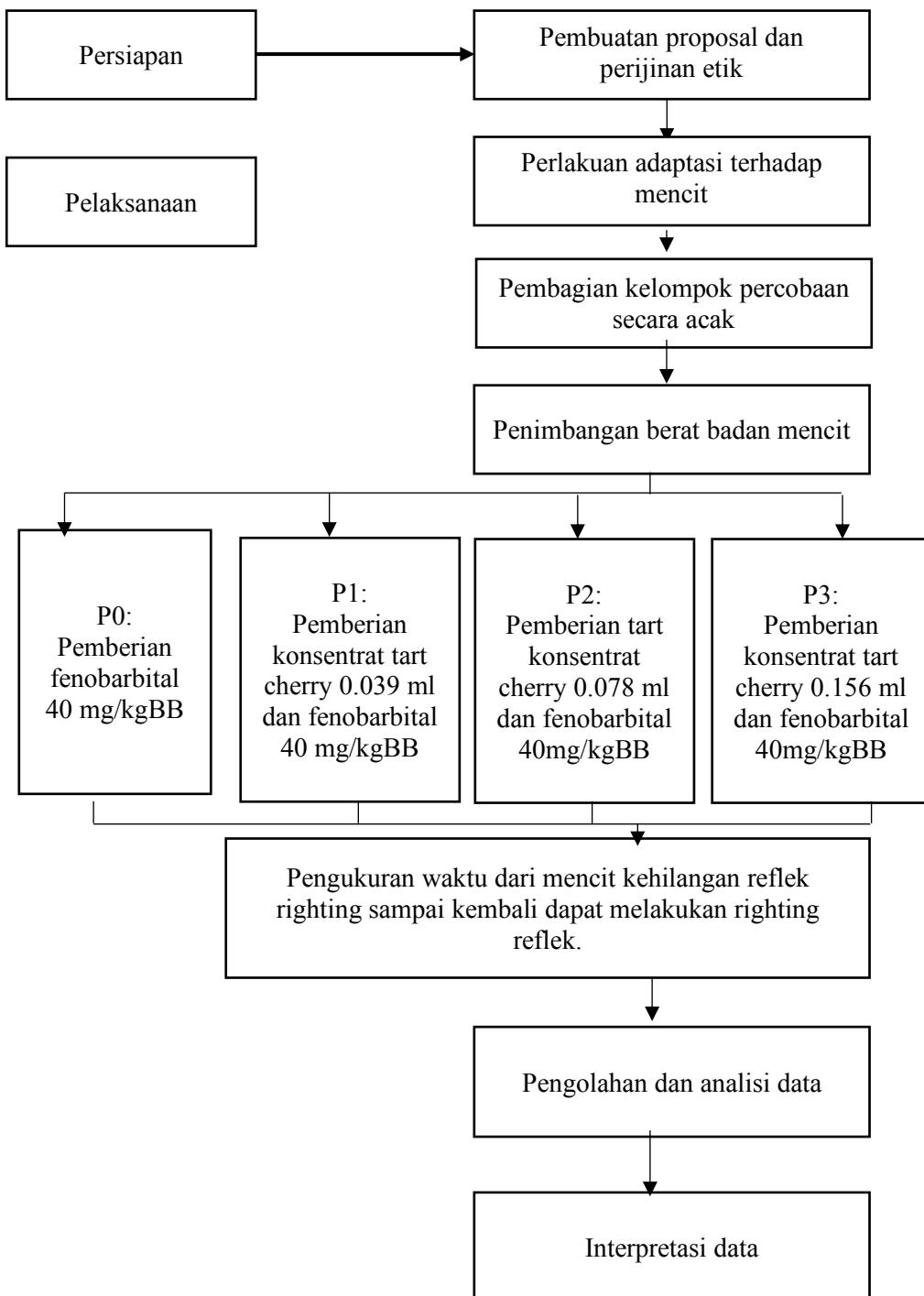
3.6 Prosedur dan Alur Penelitian

3.7.1 Prosedur Penelitian

1. Proses aklamatisasi mencit jantan selama 7 hari yang dilakukan pada *Pet House* Fakultas Kedokteran Univeritas Lampung, selama proses aklamatisasi mencit diberikan pakan standar.
2. Secara *random* hewan percobaan dibagi 4 kelompok, tiap kelompok terdiri dari 7 mencit (kelompok kontrol positif dan 3 kelompok perlakuan dengan dosis bertingkat).
3. Tikus dipuaskan selama 8 jam sebelum dilakukan perlakuan.
4. Bahan coba diberikan peroral dengan sonde lambung, pada K1 diberikan fenobarbital 40 mg/kgBB. Pada perlakuan diberikan esktrak Tart Cherry (*Prunus cerasus*) terlebih dahulu lalu 30 menit kemudian diberikan fenobarbital 40 mg/kgBB. Penelitian Howatson *et al.* menunjukkan bahwa 30 ml konsentrasi tart cherry dapat meningkatkan kualitas tidur pada 10 partisipan penelitian (Howatson, Bell, *et al.*, 2012). Konversi dosis manusia ke mencit menggunakan koefisien 0.0026 (Laurence, Bacharach, 1964). Jadi dosis untuk mencit adalah $30 \text{ ml} \times 0.0026 = 0.078 \text{ ml}$. Pada penelitian digunakan dosis bertingkat $0.078 \times \frac{1}{2} = 0.039 \text{ ml}$, 0.078 ml dan $0.078 \times 2 = 0.156 \text{ ml}$. K1 diberikan konsentrasi tart cherry 0.039 ml, K2 diberikan konsentrasi tart cherry 0.078 ml dan K3 diberikan konsentrasi tart cherry 0.156 ml.

5. Mencatat waktu dari mencit kehilangan *righting* reflek sampai mencit kembali dapat melakukankan *righting* reflek.

3.7.2 Alur Penelitian



Gambar 10. Alur Penelitian

3.8 Rencana Pengolahan dan Analisis Data

3.8.1 Pengolahan Data

Data diolah menggunakan program *software* uji statistik dengan nilai $\alpha=0,05$. Kemudian, proses pengolahan data menggunakan program komputer ini terdiri beberapa langkah:

1. *Coding*, untuk mengkonversikan (menerjemahkan) data yang dikumpulkan selama penelitian kedalam simbol yang cocok untuk keperluan analisis.
2. *Data entry*, memasukkan data kedalam komputer.
3. Verifikasi, pemeriksaan secara visual terhadap data yang telah dimasukkan kedalam komputer.
4. Output komputer, hasil yang telah dianalisis oleh computer kemudian dicetak.

3.8.2 Analisis Data

Analisis statistik menggunakan program statistik dengan 2 macam analisa data, yaitu analisa univariat dan analisa bivariat.

1. Analisa Univariat

Analisa ini digunakan untuk menentukan distribusi frekuensi variabel bebas dan variabel terikat. Analisa univariat ini akan menentukan distribusi dari rerata waktu tidur mencit antara kontrol dan perlakuan.

2. Analisa Bivariat

Analisa yang digunakan dalam penelitian ini adalah (Dahlan, 2014):

a. Uji normalitas data

Uji normalitas dilakukan untuk mengetahui normalitas distribusi dari suatu data. Uji normalitas data yang digunakan berupa uji *Shapiro-Wilk*. Karena besar sampel ≤ 50 (30 sampel). Jika data yang telah ditransformasikan ke dalam bentuk p nilainya di atas 0,05 maka distribusi data dinyatakan bawah hasil data adalah normal dan jika nilainya di bawah 0,05 maka diinterpretasikan sebagai tidak normal.

b. Uji Parametri

Pengujian parametrik dilakukan untuk menguji ada tidaknya perbedaan waktu tidur antara kelompok kontrol dan perlakuan. Dilakukan uji *One-Way ANOVA* diikuti dengan *post hoc Bonferroni*. Bila tidak memenuhi syarat uji parametrik atau data dinyatakan tidak normal maka digunakan uji *kruskal-wallis*.

3.9.Etika Penelitian

Penelitian ini telah diajukan kepada Komite Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Lampung, dan disetujui dengan nomor surat: 205/UN26.8/DL/2018.

BAB V

SIMPULAN

5.1 Simpulan

Kesimpulan dari penelitian yang telah dilakukan adalah sebagai berikut:

1. Pemberian konsentrat tart cherry (*Prunus cerasus*) memperpanjang waktu tidur mencit yang diinduksi fenobarbital.

5.2 Saran

1. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai pengaruh pemberian konsentrat tart cherry (*Prunus cerasus*) terdapat perpanjangan waktu tidur mencit.

DAFTAR PUSTAKA

- Ana Š, Sobo S, Balog T, Ku B. 2009. Improved antioxidant and anti-inflammatory potential in mice consuming sour cherry juice (*Prunus cerasus*). *Plant Foods Hum Nutr.* 64:231–7.
- Bell PG, Gaze DC, Davison GW, George TW, Scotter MJ, Howatson G. 2014. Montmorency tart cherry (*Prunus cerasus* L.) concentrate lowers uric acid, independent of plasma cyanidin-3-O-glucoside. *Journal of Functional Foods.* 11:82–90.
- Brown RE, Basheer R, Mckenna JT, Strecker RE, Robert W. 2013. Control of sleep and wakefulness. *Physiol Rev.* 92(3);1087–187.
- Carley DW, Farabi SS. 2016. Physiology of sleep. *Diabetes Spectrum.* 29(4);5–9.
- Cásedas G, Les F, Gómez-serranillos MP. 2016. Bioactive and functional properties of sour cherry juice (*Prunus cerasus*). *Food & Function.* 7;4675–82.
- Chokroverty S. 2010. Overview of sleep & sleep disorders. *Indian J Med Res.* 13;126–40.
- Chong Y, Fryar CD, Gu Q, Survey E. 2013. Prescription sleep aid use among adults : United States , 2005 – 2010. *NCHS Data Brief.* 127;2005–10.
- Cirelli C, Tononi G. 2008. Is Sleep Essential ?. *PLoS Biology.* 6(8);1605–11.
- Conference C, Nathaniel P, Badr MS, Belenky G, Grandner MA, Kushida C, *et al.* 2015. Recommended amount of sleep for a healthy adult : a joint consensus statement of the american academy of sleep medicine and sleep research society. *Sleep.* 11(6);591–2.
- Cordeiro L, Mari RÆ, Jesu FÆ, Joa A. 2008. Morphological characterization of sweet and sour cherry cultivars in a germplasm bank at Portugal. *Genetic Resources and Crop Evolution.* 55(4);593–601.
- Czeisler CA, Gooley JJ. 2007. Sleep and Circadian Rhythms in Humans. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol.* 72;579–98.

- Departemen Pendidikan Nasional, 2008. Kamus Besar Bahasa Indonesia Pusat Bahasa. Jakarta: PT Gramedia Pustaka Utama.
- Dutta S, Sengupta P. 2016. Men and mice: relating their ages. *Life Sciences*. 152;244–8.
- Emet M, Ozcan H, Ozel L, Yayla M, Halici Z, Hacimuftuoglu A. 2016. A review of melatonin, its receptors and drugs. *Eurasian J Med*. 48;135-41.
- Federer W. 1991. Statistic and society: Data collection and interpretation. New York: Marcel Dekker.
- Feng X, Wang M, Zhao Y, Han P, Dai Y. 2014. Melatonin from different fruit sources , functional roles , and analytical methods. *Trends in Food Science & Technology*. 37;21–31.
- Ferracioli-Oda E, Qawasmi A, Bloch MH. 2013. Meta-analysis: Melatonin for the treatment of primary sleep disorders. *PLOS ONE*. 8(5);1-6
- Ferretti G, Bacchetti T, Belleggia A, Neri D. 2010. Cherry antioxidants: From farm to table. *Molecules*. 15;6993–7005.
- Ferrie JE, Kumari M, Salo P, Singh-manoux A, Kivimäki M. 2013. Sleep epidemiology--a rapidly growing field. *Int J Epidemiol*. 40(6);1431–7.
- Gandhi AV, Mosser EA, Oikonomou G, Prober DA, Gandhi AV, Mosser EA, et al. 2015. Melatonin is required for the circadian regulation of report melatonin is required for the circadian regulation of sleep. *Neuron*. 85(6);1193–9.
- Gargiulo S, Greco A, Gramanzini M, Esposito S, Affuso A, Brunetti A, et al., 2012. Mice anesthesia. *ILAR J*. 53(1);1–13.
- Geijlswijk IM, Van Der Heijden KB, Egberts ACG, Korzilius HPLM, Smits MG. 2010. Dose finding of melatonin for chronic idiopathic childhood sleep onset insomnia: An RCT. *Psychopharmacology*. 212(3);379–91.
- Gnocchi D, Bruscalupi G. 2017. Circadian rhythms and hormonal homeostasis: pathophysiological implications. *Biology (Basel)*. 6(1);1–20.
- Howatson G, Bell PG, Tallent J, Ellis J, Middleton B. 2012. Effect of tart cherry juice (*Prunus cerasus*) on melatonin levels and enhanced sleep quality. *European Journal of Nutrition*. 51;909–16.
- Howatson G, Mchugh MP, Hill JA, Brouner J, Jewell AP, Someren KA, et al. 2010. Influence of tart cherry juice on indices of recovery following marathon running. *Scand J Med Sci Sports*. 20;843–52.
- Integrated Taxonomic Information System, 2010. *Mus musculus*. Available at:

https://www.itis.gov/servlet/SingleRpt/SingleRpt?search_topic=TSN&search_value=180366#null [Accessed January 1, 2017].

- Inutsuka A, Yamanaka A. 2013. The physiological role of orexin / hypocretin neurons in the regulation of sleep / wakefulness and neuroendocrine functions. *frontiers in ENDOCRINOLOGY*. 4;pp.1–10.
- Kakizaki M, Inoue K, Kuriyama S, Sone T, Nakaya N, Fukudo S, et al. 2008. Sleep duration and the risk of prostate cancer : the Ohsaki Cohort Study. *British Journal of Cancer*. 99;176–8.
- Katzung BG, Masters SB, Trevor, AJ. 2012. Basic & clinical pharmacology,
- Kirakosyan A, Seymour EM, Kirakosyan A, Seymour EM, Llanes DEU, Kaufman PB, et al. 2009. Chemical profile and antioxidant capacities of tart cherry products Chemical profile and antioxidant capacities of tart cherry products. *Food Chemistry*. 115(1);20–5.
- Korkmaz A, Reiter RJ, Tan D, Manchester LC. 2011. Melatonin ; from pineal gland to healthy foods melatonin . *Spatula DD*. 1(1);33–6.
- Kuehl KS, Perrier ET, Elliot DL, Chesnutt JC. 2010. Efficacy of tart cherry juice in reducing muscle pain during running : a randomized controlled trial. *JISSN*. 7(17);1–6.
- Kunz D, Mahlberg R. 2010. A two-part, double-blind, placebo-controlled trial of exogenous melatonin in REM sleep behaviour disorder. *Journal of Sleep Research*. 19(4);591–6.
- Laurence DR, Bacharach AL. 1964. Evaluation of drug activities: pharmacometrics. London: Academic Press.
- Leach MJ, Page AT. 2015. Herbal medicine for insomnia : a systematic review and meta-analysis. *Sleep Medicine Reviews*. 24;1–12.
- Longnecker DE, Brown DL, Newman MF, Zapol WM. 2008. *ANESTHESIOLOGY*. singapore: Mc Graw Hill.
- Losso JN, Finley JW, Karki N, Liu AG, Prudente A, Tipton R. Pilot study of the tart cherry juice for the treatment of insimnia and investigation of mechanism. *Am J Ther*.1(1):1-8
- Luyster FS, Zee PC, Walsh J, 2012. Sleep : A Health Imperative. *SLEEP*. 35(6);727–34.
- Mangkoewidjaya S, Smithm JB. 1998. Pemeliharaan Pembiakan dan Penggunaan Hewan Percobaan di daerah Tropis I. Jakarta: Universitas Indonesia Press.

- Mansfield DR, Hillman DR, Antic NA, McEvoy RD, Rajartnam SMW. 2013. Sleep loss and sleep disorders. *MJA*. 199(8);5–6.
- Moore RY. 2007. Suprachiasmatic nucleus in sleep – wake regulation. *Sleep Medicine*. 8;27–33.
- Notoatmodjo S. 2010. Metodologi Penelitian Kesehatan. Jakarta: Rineka Cipta.
- Peuhkuri K, Sihvola N, Korpela R. 2012. Dietary factors and fluctuating levels of melatonin. *Food & Nutrition Research*. 56;1–9.
- Pigeon WR, Carr M, Gorman C, PerlisML. 2010. Effects of a tart cherry juice beverage on the sleep of older adults with insomnia: a pilot study. *J Med Food*. 13(3);579–83.
- Ropper AH, Samuels MA, Klein JP. 2014. Adams and Victor's: Principles of Neurology. Singapore.
- Schwartz JRL, Roth T. 2008. Neurophysiology of sleep and wakefulness: basic science and clinical implications. *Current Neuropharmacology*. 6(4);367–78.
- Silverthorn D. 2010. *Human Physiology*, Available at: http://library.wur.nl/WebQuery/clc/1836027%5Cnhttps://bb.tulsacc.edu/bbcswebdav/institution/Syllabus/archives/20092/Metro/Science-Math/BIO_2154_106_30426_20092.doc.
- Stevenson A. 2010. Oxford Dictionary of english. Oxford: Oxford University Press.
- Sukohar A.2014. Buku ajar farmakologi: neufarmakologi asetilkolin dan norefinerin. Bandar Lampung:Fk UNILA.
- Szabadi E. 2015. Neuronal networks regulating sleep and arousal : effect of drugs. Springer.
- Taskinen, M.-R., Borén, J., 2015. *New insights into the pathophysiology of dyslipidemia in type 2 diabetes.*, Elsevier Ltd. Available at: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S002191501500088X>.
- Tortora, G.J., Derrickson, B., 2014. *Principles of Anatomy & Physiology 14th Edition*. Singapore: McGraw-Hill
- USDA, Classification. Available at: <https://plants.usda.gov/java/ClassificationServlet?source=display&classid=Apiaceae> [Accessed March 20, 2017].
- Verhoeven MTW, Gerritzen MA, Hellebrekers LJ, Kemp B. 2015. Indicators used in livestock to assess unconsciousness after stunning: a review. *Animal*. 9(2);

320–30.

- Vyazovskiy VV, Delogu A. 2014. NREM and REM Sleep : Complementary Roles in Recovery after Wakefulness. *The Neuroscientist*. 20(3);203–19.
- Wade AG, Crawford G, Laudon M, Ford I, McConnachie A, Nir T, *et al.* 2011. Prolonged release melatonin in the treatment of primary insomnia : evaluation of the age cut-off for short- and long-term response. *Current Medical Research & Opinion*. 27(1);87–98.
- Wang L, Stoner GD. 2009. Anthocyanins and their role in cancer prevention. *Cancer LETT*. 269(2);281–90.
- Waterhouse J, Fukuda Y, Morita T. 2012. Daily rhythms of the sleep-wake cycle. *Journal of Physiological anthropology*. 31(5);1–14.
- Watson CJ, Baghdoyan HA, Lydic R. 2010. Neuropharmacology of sleep and wakefulness. *Sleep Medicine Clinics*. 5(4);513–28.
- Wojdylo A, Nowicka P, Laskowski P, Oszmianski J. 2014. Evaluation of sour cherry (*Prunus cerasus* L.) fruits for their polyphenol content, antioxidant properties, and nutritional components. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 62(51);12332–45.
- Zawilska JB, Skene DJ, Arendt J. 2009. Physiology and pharmacology of melatonin in relation to biological rhythms. *Pharmacological Reports*. 61;383-410.
- Zhang Y, Neogi T, Chen C, Chaisson C, Hunter DJ, Choi HK. 2012. Cherry consumption and decreased risk of recurrent gout attacks. *Arthritis and Rheumatism*. 64(12);4004–11.
- Zhu L, Zee PC. 2013. Circadian rhythm sleep disorders. *Neurol Clin*. 30(4);1167–91.