

SKRIPSI

**EFIKASI EKSTRAK KAYU MANIS (*Cinnamomum burmannii*)
TERHADAP KADAR SEROTONIN PADA TIKUS PUTIH
GALUR WISTAR MODEL INSOMNIA**



DESSY AGUSTINI

04011281823155

PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS SRIWIJAYA

2021

SKRIPSI
EFIKASI EKSTRAK KAYU MANIS (*Cinnamomum burmannii*)
TERHADAP KADAR SEROTONIN PADA TIKUS PUTIH
GALUR WISTAR MODEL INSOMNIA

Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat memperoleh gelar
Sarjana Kedokteran (S.Ked)



DESSY AGUSTINI
04011281823155

PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS SRIWIJAYA
2021

HALAMAN PENGESAHAN

**EFIKASI EKSTRAK KAYU MANIS (*Cinnamomum burmannii*)
TERHADAP KADAR SEROTONIN PADA TIKUS PUTIH
GALUR WISTAR MODEL INSOMNIA**

Oleh:

DESSY AGUSTINI

04011281823155

SKRIPSI

Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat guna memperoleh gelar
Sarjana Kedokteran

Pembimbing I

dr. Rachmat Hidayat, M.Sc

NIP. 198705212012121002

Pembimbing II

Rara Inggarsih, S.ST, M.Kes

NIP. 198908052019032017

Penguji I

Dra. Lusya Havati, M.Sc

NIP. 195706301985032001

Penguji II

dr. Evi Lusiana, M.Biomed

NIP. 198607112015042004

.....
.....
.....
.....

Mengetahui,

Ketua Program Studi

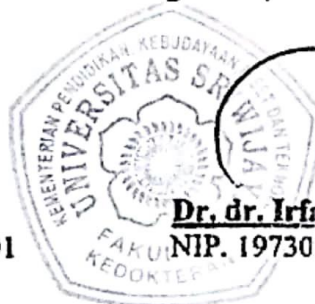
dr. Susilawati, M.Kes

NIP. 197802272010122001

Wakil Dekan I

Dr. dr. Irfannuddin, Sp.KO., M.Pd.Ked

NIP. 197306131999031001



HALAMAN PERSETUJUAN

Karya tulis ilmiah berupa Laporan Akhir Skripsi ini dengan judul "Efikasi Ekstrak Kayu Manis (*Cinnamomum burmannii*) terhadap Kadar Serotonin pada Tikus Putih Galur Wistar Model Insomnia" telah dipertahankan di hadapan Tim Penguji Karya Tulis Ilmiah Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya pada tanggal 6 Desember 2021

Indralaya, 21 Desember 2021

Tim Penguji Karya tulis ilmiah berupa Laporan Akhir Skripsi

Pembimbing I

dr. Rachmat Hidavat, M.Sc

NIP. 198705212012121002

Pembimbing II

Rara Inggarsih, S.ST, M.Kes

NIP. 198908052019032017

Penguji I


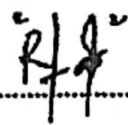

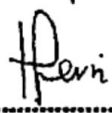
Dra. Lusfa Hayati, M.Sc

NIP. 195706301985032001

Penguji II

dr. Evi Lusiana, M.Biom ed

NIP. 198607112015042001


.....

.....

.....

.....

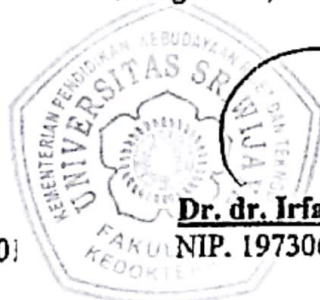
Ketua Program Studi



dr. Susilawati, M.Kes

NIP. 197802272010122001

Mengetahui,



Wakil Dekan I



Dr. dr. Irfanuddin, Sp.KO., M.Pd.Ked

NIP. 197306131999031001

HALAMAN PERNYATAAN

Saya yang bertanda-tangan di bawah ini dengan ini menyatakan bahwa:

1. Karya tulis saya, skripsi ini adalah asli dan belum pernah diajukan untuk mendapatkan gelar akademik (sarjana, ~~magister dan/atau doktor~~), baik di Universitas Sriwijaya maupun di perguruan tinggi lainnya.
2. Karya tulis ini murni gagasan, rumusan dan penelitian Saya sendiri, tanpa bantuan pihak lain, kecuali arahan verbal Tim Pembimbing.
3. Dalam karya tulis ini tidak terdapat karya atau pendapat yang telah ditulis atau dipublikasikan orang lain, kecuali secara tertulis dengan dicantumkan sebagai acuan dalam naskah dengan disebutkan nama pengarang dan dicantumkan dalam daftar pustaka.

Pernyataan ini Saya buat dengan sesungguhnya dan apabila dikemudian hari terdapat penyimpangan dan ketidakbenaran dalam pernyataan ini, maka Saya bersedia menerima sanksi akademik atau sanksi lainnya sesuai dengan norma yang berlaku di perguruan tinggi ini.

Palembang, 6 Desember 2021

Yang membuat pernyataan



Dessy Agustini

Mengetahui,

Pembimbing I



dr. Rachmat Hidayat, M.Sc

NIP. 198705212012121002

Pembimbing II



Rara Inggarsih, S.ST, M.Kes

NIP. 198908052019032017

ABSTRAK

Insomnia merupakan gangguan tidur yang menimbulkan konsekuensi pada berbagai aspek kehidupan, baik fisik, psikis, hingga sosioekonomi. Penelitian telah menunjukkan berbagai neurotransmitter yang terlibat dalam pengaturan tidur dan bangun, salah satunya adalah serotonin (5-HT). Penurunan konsentrasi serotonin akibat stres oksidatif dan inflamasi kronik menyebabkan tidur berkurang sehingga restorasi kadar serotonin menjadi sebuah target dalam pengobatan insomnia. Kayu manis kaya akan antioksidan yang dapat memblokir reaksi oksidatif dan mempertahankan neuron penghasil serotonin. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efikasi ekstrak kayu manis terhadap kadar serotonin pada insomnia. Tiga puluh tikus Wistar jantan diperoleh dari Eureka Research Laboratory, Palembang, Indonesia. Simplisia kayu manis diperoleh dari B2P2TOOT, Tawangmangu, Jawa Tengah, Indonesia. Tikus diinduksi dengan PCPA 300 mg/kgBB melalui injeksi intraperitoneal untuk memperoleh model insomnia. Setelah induksi selama dua hari, tikus dibagi ke dalam enam kelompok, yaitu kelompok kontrol normal (K1), kelompok kontrol negatif (K2), kelompok kontrol positif (estazolam 0,1 mg/kgBB) (K3), serta kelompok EKM 25 mg/kgBB (K4), EKM 50 mg/kgBB (K5), dan EKM 100 mg/kgBB (K6). Tikus selanjutnya dieuthanasia dan dilakukan evakuasi otak untuk analisis serotonin menggunakan *enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA). Rerata kadar serotonin pada setiap kelompok dalam ng/mL secara berturut-turut: $6,42 \pm 0,15$; $3,28 \pm 0,13$; $6,18 \pm 0,08$; $7,22 \pm 0,08$; $7,68 \pm 0,08$; $7,90 \pm 0,12$. EKM pada dosis 25 mg/kgBB, 50 mg/kgBB, dan 100 mg/kgBB menunjukkan potensi untuk meningkatkan kadar serotonin di hipotalamus bila dibandingkan dengan kelompok kontrol normal, kontrol negatif, dan kontrol positif ($p < 0,05$). EKM berefikasi dalam merestorasi kadar serotonin hipotalamus pada tikus putih galur Wistar model insomnia.

Kata kunci: *Cinnamomum burmannii*, Insomnia, Serotonin


Pembimbing I



dr. Rachmat Hidayat, M.Sc

NIP. 198705212012121002

Pembimbing II



Rara Inggarsih, S.ST, M.Kes

NIP. 198908052019032017

ABSTRACT

Insomnia is a sleep disorder that has consequences on various aspects of life, including physically, psychologically, and socioeconomically. Studies have shown that various neurotransmitters involved in the regulation of sleep and wakefulness, one of which is serotonin (5-HT). Decreased serotonin concentration due to oxidative stress and chronic inflammation leads to reduced sleep so that restoration of serotonin levels becomes a target in the treatment of insomnia. Cinnamon (*Cinnamomum burmannii*) is rich in antioxidants that can block oxidative reactions and maintain serotonin-producing neurons. This study aims to determine the efficacy of cinnamon extracts on serotonin levels in insomnia. Thirty male Wistar rats were obtained from the Eureka Research Laboratory, Palembang, Indonesia. Cinnamon simplicia was obtained from B2P2TOOT, Tawangmangu, Central Java, Indonesia. The rats were induced with 300 mg/kgBW PCPA via intraperitoneal injection to obtain a model of insomnia. After PCPA administration for two days, the rats were divided into six groups, namely the normal control group (K1), the negative control group (K2), the positive control group (estazolam 0.1 mg/kgBW) (K3), CE 25 mg/kgBW (K4), CE 50 mg/kgBW (K5), and CE 100 mg/kgBW (K6). The rats were then euthanized and the brains were evacuated for serotonin analysis using enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). The mean serotonin levels in each group in ng/mL respectively: 6.42±0.15; 3.28±0.13; 6.18±0.08; 7.22±0.08; 7.68±0.08; 7.90±0.12. CE at the doses of 25 mg/kgBW, 50 mg/kgBW, and 100 mg/kgBW showed the potential to increase serotonin levels in the hypothalamus when compared to normal control, negative control, and positive control ($p<0.05$). CE possessed an efficacy to restore hypothalamic serotonin levels in insomniac model Wistar rats.

Keywords: *Cinnamomum burmannii*, Insomnia, Serotonin

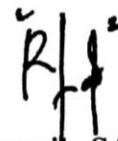
1st Advisor



dr. Rachmat Hidayat, M.Sc

NIP. 198705212012121002

2nd Advisor



Rara Inggarsih, S.ST, M.Kes

NIP. 198908052019032017

KATA PENGANTAR

Penulis menyampaikan puji dan syukur kepada Tuhan Yang Maha Esa karena atas segala berkat-Nya, penulis dapat menyelesaikan penelitian dan laporan akhir skripsi berjudul “Efikasi Ekstrak Kayu Manis (*Cinnamomum burmanii*) terhadap Kadar Serotonin pada Tikus Putih Galur Wistar Model Insomnia” dengan baik dan tepat waktu. Penulis mendapat banyak dukungan dalam penulisan usulan ini sehingga pada kesempatan ini, penulis hendak menyampaikan rasa terima kasih kepada pihak-pihak tersebut.

Penulis menyampaikan rasa terima kasih kepada keluarga atas doa dan dukungannya setiap saat, kepada dosen pembimbing yaitu dr. Rachmat Hidayat, M.Sc dan Ibu Rara Inggarsih, S.ST, M.Kes atas segala bimbingannya dalam proses pengerjaan usulan penelitian skripsi ini sehingga dapat terselesaikan dengan baik dan lancar, serta kepada Ibu Dra. Lusia Hayati, M.Sc dan dr. Evi Lusiana, M.Biomed atas saran dan masukan yang diberikan sehingga penelitian ini dapat menjadi lebih baik. Terakhir, saya hendak menyampaikan terima kasih dan semangat kepada keluarga, sahabat, *partner* penelitian, serta teman seperjuangan PSPD FK Unsri 2018. Semoga kita semua dapat memperoleh hasil yang terbaik.

Penulis menyadari bahwa laporan akhir skripsi ini masih memiliki banyak kekurangan. Oleh karena itu, penulis siap menerima kritik dan saran yang membangun demi perbaikan karya ini maupun karya lain di masa yang akan datang. Sekian dan terima kasih.

Palembang, 6 Desember 2021



Dessy Agustini

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PENGESAHAN	ii
HALAMAN PERSETUJUAN.....	iii
HALAMAN PERNYATAAN	iv
HALAMAN PERNYATAAN INTEGRITAS	v
HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI SKRIPSI UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS	vi
ABSTRAK.....	vii
ABSTRACT.....	viii
RINGKASAN	ix
SUMMARY	x
KATA PENGANTAR	xi
DAFTAR ISI.....	xii
DAFTAR TABEL.....	xv
DAFTAR GAMBAR	xvi
DAFTAR LAMPIRAN.....	xviii
DAFTAR SINGKATAN	xix
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 Khusus	3
1.4. Hipotesis	3
1.5. Manfaat Penelitian.....	3
1.5.1. Manfaat Teoritis.....	3
1.5.2. Manfaat Tatalaksana	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	5

2.1.	Kayu manis (<i>Cinnamomum burmanii</i>)	5
2.1.1.	Taksonomi.....	5
2.1.2.	Morfologi	5
2.1.3.	Kandungan Kayu Manis.....	6
2.2.	Pengaturan Tidur dan Bangun pada Manusia.....	11
2.2.1.	Tidur sebagai Perilaku dan sebagai Proses Fisiologis.....	11
2.2.2.	Tahapan Tidur dan Bangun.....	12
2.2.3.	Bagian Otak yang Berperan dalam Pengaturan Tidur dan Bangun	13
2.2.4.	Molekul yang Berhubungan dengan Pengaturan Tidur-Bangun.....	16
2.3.	Insomnia	20
2.3.1.	Patofisiologi	20
2.3.2.	Klasifikasi	29
2.3.3.	Diagnosis.....	30
2.3.4.	Tatalaksana.....	30
2.4.	Serotonin (5-Hidroksitriptamin; 5-HT)	34
2.4.1.	Sintesis Serotonin.....	34
2.4.2.	Peran Serotonin dalam Pengaturan Tidur	35
2.4.3.	Serotonin, Neuroinflamasi, dan Insomnia.....	36
2.5.	Tikus Laboratorium	38
2.5.1.	Taksonomi.....	38
2.5.2.	Anatomi.....	40
2.5.3.	Tikus model insomnia.....	42
2.6.	Kerangka Teori	45
2.7.	Kerangka Konsep	49
BAB III METODE PENELITIAN		50
3.1.	Jenis Penelitian	50
3.2.	Waktu dan Tempat Penelitian.....	50
3.3.	Populasi dan Sampel Penelitian.....	50
3.3.1.	Subjek Penelitian.....	50
3.3.2.	Kriteria Inklusi dan Eksklusi.....	51
3.4.	Variabel Penelitian.....	51

3.4.1.	Variabel Tergantung.....	51
3.4.2.	Variabel Bebas	51
3.4.3.	Variabel Universal	51
3.5.	Definisi Operasional	51
3.6.	Cara Pengumpulan Data	52
3.6.1.	Alat dan Bahan.....	52
3.6.2.	Persiapan dan Aklimatisasi Hewan Uji.....	52
3.6.3.	Preparasi Ekstrak Kayu Manis (<i>Cinnamomum burmanii</i>)	52
3.6.4.	Induksi Insomnia pada Hewan Uji.....	53
3.6.5.	Perhitungan Dosis	53
3.6.6.	Pengumpulan Data	54
3.7.	Cara Pengolahan dan Analisis Data.....	55
3.8.	Alur Kerja Penelitian	56
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN		57
4.1.	Hasil.....	57
4.2.	Pembahasan	59
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN		65
5.1.	Kesimpulan.....	65
5.2.	Saran	65
DAFTAR PUSTAKA		66
LAMPIRAN.....		76
RIWAYAT HIDUP		90

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 2.1. Fitokimia teridentifikasi dalam ekstrak metanol <i>C. burmanii</i> menggunakan UPLC-HRMS. Identifikasi tersebut berdasarkan pada perbandingan terhadap senyawa referensi atau pada kasus prosianidin juga melihat dimer, trimer, dan tetramer serta nilai m/z dan dibandingkan dengan data pada literatur. ²⁴	8
Tabel 2.2. Kadar senyawa yang dipilih (dalam µg/g material kering) dalam ekstrak metanol <i>C. burmanii</i> yang disiapkan melalui ekstraksi tradisional dan ultrasonik. Tanda (*) berarti terdapat perbedaan signifikan antara metode ekstraksi pada 0.05 <i>student's t-test</i> . ²⁴	9
Tabel 2.3. Nilai IC ₅₀ oleoresin <i>C. burmanii</i> yang ditentukan melalui DPPH <i>assay</i> dan disiapkan menggunakan berbagai pelarut dan metode. ²⁴	10
Tabel 2.4. Fisiologi <i>R. norvegicus</i> secara umum. ⁷⁷	39
Tabel 2.5. Parameter reproduksi <i>R. norvegicus</i> . ⁷⁷	40
Tabel 3.1. Definisi operasional	51
Tabel 4.1. Uji normalitas dan homogenitas rerata kadar serotonin dalam hipotalamus. (*) menunjukkan hasil uji normalitas menggunakan uji Shapiro-Wilk, sedangkan (**) menunjukkan hasil uji homogenitas menggunakan <i>Levene Test</i> . $\alpha = 0,05$	57
Tabel 4.2. Uji kesesuaian dosis ekstrak kayu manis terhadap kadar serotonin pada hipotalamus. (*) berarti <i>p value</i> untuk uji <i>one way ANOVA</i> dan (**) berarti <i>p value</i> untuk uji post-hoc Bonferroni. $\alpha = 0,05$	58

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 2.1. Gulungan kayu manis ¹⁸	5
Gambar 2.2. Proses yang berkaitan dengan fisiologi tidur. ³¹	12
Gambar 2.3. Contoh gambaran aktivitas kelistrikan yang terekam pada kondisi bangun dan tidur. Kotak biru menunjukkan spindle tidur, sedangkan kotak hijau menggambarkan kompleks k. Aktivitas kelistrikan pada tidur REM serupa dengan pada kondisi bangun ataupun tidur NREM tahap 1, tetapi terdapat penurunan aktivitas motorik pada elektromiogram (EMG). ³¹	13
Gambar 2.4. Hipnogram, melacak jumlah waktu yang dihabiskan untuk tiap tahapan tidur sepanjang malam. ³¹	13
Gambar 2.5. Diagram rangkuman sistem neurotransmitter cepat yang paling banyak berperan dalam pengaturan tidur-bangun berdasarkan hasil lesi, aktivasi, dan inhibisi optogenetik serta kemogenetik. Gambar 2.5. (a) bertugas mempromosikan kondisi terjaga, sedangkan Gambar 2.6. (b) mempromosikan kondisi tidur. ³⁵	16
Gambar 2.6. Model patofisiologi insomnia. SNP = polimorfisme nukleotida tunggal dan GABA = asam γ -aminobutirat. ⁴⁰	24
Gambar 2.7. Skema yang menunjukkan aktivasi mikroglia melalui sistem saraf simpatik dan aksis HPA. Aktivasi dan inhibisi mikroglia diinduksi oleh noradrenalin (NA; norepinefrin) dan glukokortikoid (GC). Garis berwarna hitam berarti stimulasi, sedangkan garis putus-putus berwarna merah berarti inhibisi. ⁶²	28
Gambar 2.8. Biosintesis dan katabolisme serotonin. Serotonin merupakan prekursor hormon melatonin yang dipengaruhi oleh siklus terang-gelap oleh jam endogen SCN di hipotalamus. Melatonin memberikan isyarat waktu sirkadian dan musiman dan tidak hanya berfungsi untuk pengaturan irama biologis, tetapi juga pada gangguan afektif dan tidur. ⁷⁰	35
Gambar 2.9. Jalur kynurenine yang dimediasi oleh enzim indolamine 2,3-dioksigenase (IDO) dan triptofan 2,3-dioksigenase (TDO) yang memetabolisme TRY menjadi KYN. KYN kemudian dikonversi menjadi metabolit yang memiliki	

efek modulasi terhadap neurotransmisi glutamatergik, baik eksitotoksik maupun neuroprotektif. ⁷⁴	37
Gambar 2.10. Tikus putih galur Wistar. ⁷⁹	39
Gambar 2.11. Bidang anatomi untuk mendeskripsikan anatomi tikus. ⁸¹	40
Gambar 2.12. Ilustrasi otak tikus dari tampak lateral. ⁸²	41
Gambar 2.13. Potongan parasagital otak tikus. ⁸²	41
Gambar 2.14. Kerangka teori	45
Gambar 2.15. Kerangka konsep	49
Gambar 3.1. Kerangka operasional	56
Gambar 4.1. Antioksidan flavonoid memiliki berbagai aktivitas neuroprotektif. Senyawa flavonoid secara langsung menangkal radikal bebas dan ROS, meningkatkan konsentrasi intraseluler GSH dan molekul antioksidan, memodulasi jalur sinyal NF-kB untuk mengurangi apoptosis, dan mengurangi influx Ca ²⁺ intraseluler yang dimediasi glutamat. Tindakan flavonoid ini secara langsung meningkatkan jalur glioksalase. ⁹⁴	61
Gambar 4.2. Sifat antioksidan katekin. SOD-superoxide dismutase, CAT-catalase, GSH-glutathione peroxidase, NADPH-oxidase-nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase. ⁹⁵	62

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran 1. <i>Draft</i> artikel ilmiah	76
Lampiran 2. Sertifikat etik	83
Lampiran 3. Lembar Persetujuan Skripsi	84
Lampiran 4. Lembar Konsultasi Skripsi	85
Lampiran 5. Data hasil penelitian	86
Lampiran 6. Analisis data SPSS	87
Lampiran 7. Dokumentasi penelitian	89

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Tidur merupakan hal yang penting bagi kesehatan dan kesejahteraan manusia sehingga gangguan tidur dapat bermanifestasi dalam berbagai bentuk, dapat mengurangi kualitas hidup, hingga menjadi faktor risiko terjadinya penyakit penyerta dari kondisi medis yang sudah terlebih dahulu dialami.^{1,2} Mengingat tingginya prevalensi gangguan tidur yang tidak terdiagnosis hingga tidak terobati, terdapat potensi dampak sosial yang sangat signifikan dalam hal penurunan produktivitas di sekolah maupun di tempat kerja. Lebih lanjut, gangguan tidur yang berkorelasi dengan masalah kesehatan jangka panjang telah terbukti secara signifikan meningkatkan beban pada sistem pelayanan kesehatan.²

Keluhan tidur yang paling sering ditemukan adalah insomnia.³ Insomnia dicirikan dengan kurangnya kualitas tidur, kemampuan memulai maupun mempertahankan tidur, disertai dengan distress substansial dan gangguan fungsi pada siang hari.⁴ Beragam studi di dunia telah menunjukkan prevalensi insomnia pada angka 10-30% dari populasi hingga 50-60%.⁵ Sementara itu, sebuah penelitian di RS Cipto Mangunkusumo menunjukkan bahwa penderita insomnia di Indonesia mencapai angka 10%.⁶ Kejadian insomnia meningkat pada kelompok perempuan, usia lanjut, orang dengan penyakit komorbid (baik medis maupun psikiatri), tingkat aktivitas fisik, status sosioekonomi.⁷

Insomnia menimbulkan konsekuensi pada berbagai aspek kehidupan, baik fisik, psikis, hingga sosioekonomi. Dari aspek fisik, pasien dengan insomnia dapat mengalami penurunan kesadaran, kelelahan, kantuk pada siang hari, penurunan performa dan kognitif, serta peningkatan risiko penyakit kardiovaskular. Dari aspek psikis, insomnia meningkatkan risiko terjadinya depresi hingga keinginan untuk mengakhiri hidup. Terakhir, dari aspek sosioekonomi, terdapat hubungan signifikan antara insomnia dengan kemungkinan kebutuhan akan layanan kesehatan yang mana dapat menyebabkan pasien harus mengambil cuti dari pekerjaannya sehingga turut berdampak pada penurunan performa dalam bekerja⁷ maupun

terjadinya kecelakaan saat bekerja.⁸ Peningkatan kebutuhan akan layanan kesehatan dalam enam bulan yang terkait dengan insomnia diperkirakan lebih dari US\$ 1.000 per pasien,⁷ sedangkan pada penelitian oleh America Insomnia Survey menunjukkan bahwa total biaya yang dibutuhkan sebagai akibat dari kesalahan dan kecelakaan terkait insomnia lebih tinggi dibandingkan oleh sebab lain dengan nilai perbedaan sebesar US\$ 20.976 per kejadian.⁸

Penelitian telah menunjukkan berbagai neurotransmitter yang terlibat dalam pengaturan tidur dan bangun, salah satunya adalah serotonin (5-HT).⁹ Stres oksidatif akibat oksidan merupakan inisiator inflamasi yang berperan penting dalam kematian sel. Inflamasi kronis menyebabkan aktivasi kaskade inflamasi, mengaktifkan reseptor kematian sel, hingga akhirnya menyebabkan aktivasi kaspase protein dan apoptosis pada neuron, termasuk neuron penghasil serotonin.¹⁰ Penurunan konsentrasi serotonin kemudian menyebabkan tidur turut berkurang.¹¹ Oleh karena itu, restorasi kadar serotonin menjadi sebuah target dalam pengobatan insomnia.

American College of Physicians (ACP) menetapkan terapi non-farmakologis berupa terapi perilaku kognitif (*cognitive behavioral therapy*; CBT) sebagai tatalaksana lini pertama untuk insomnia.¹² Meskipun CBT diketahui menunjukkan efikasi yang baik dan lebih dipilih pasien, terapi ini masih menghadapi tantangan berupa cara untuk menjadikannya tersedia dan bisa diakses populasi yang membutuhkan mengingat terbatasnya jumlah terapis dan biaya operasionalnya.¹³ Sementara itu, The United States Food and Drug Administration (FDA) telah menyetujui sejumlah opsi tatalaksana farmakologis untuk insomnia, seperti dengan antihistamin, benzodiazepin, agonis reseptor benzodiazepin, antidepresan trisiklik, hingga agonis melatonin. Meski begitu, golongan obat tersebut menimbulkan berbagai reaksi obat yang merugikan dengan profil efikasi yang terbatas.¹⁴ Oleh karena itu, tatalaksana mutakhir yang efektif dan efisien dengan menggunakan bahan alam sangat dibutuhkan dalam penanganan insomnia.

Kayu manis (*Cinnamomum burmannii*) merupakan bahan alam berwujud rempah-rempah yang dibudidayakan secara luas di Indonesia.¹⁵ Kayu manis kaya akan antioksidan berupa sinamaldehyd yang dapat memblokir reaksi oksidatif

sehingga menghalangi terjadinya apoptosis neuron penghasil serotonin dan neurotransmitter serotonin pun dapat dioptimisasi.¹⁶ Dengan demikian, penelitian ini dilakukan untuk menguji efikasi ekstrak kayu manis terhadap kadar serotonin pada tikus putih galur Wistar model insomnia.

1.2. Rumusan Masalah

Bagaimana efikasi ekstrak kayu manis terhadap kadar serotonin pada tikus putih galur Wistar model insomnia?

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Mengetahui efikasi ekstrak kayu manis terhadap kadar serotonin pada tikus putih galur Wistar model insomnia.

1.3.2. Tujuan Khusus

1.3.2.1. Mengetahui rerata kadar serotonin pada berbagai kelompok perlakuan yang dinilai menggunakan *enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA).

1.3.2.2. Mengetahui efikasi ekstrak kayu manis terhadap kadar serotonin yang dinilai menggunakan *enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA).

1.4. Hipotesis

H₀: Ekstrak kayu manis tidak menunjukkan efikasi terhadap kadar serotonin pada tikus putih galur Wistar model insomnia.

H₁: Ekstrak kayu manis menunjukkan efikasi terhadap kadar serotonin pada tikus putih galur Wistar model insomnia.

1.5. Manfaat Penelitian

1.5.1. Manfaat Teoritis

1.5.1.1. Penelitian ini diharapkan dapat menjadi sebuah referensi bagi mahasiswa dan peneliti dalam bidang herbal, khususnya terkait penanganan insomnia.

- 1.5.1.2. Penelitian ini diharapkan dapat menjadi sumber kajian ilmiah mengenai efikasi ekstrak kayu manis terhadap kadar serotonin pada tikus putih galur Wistar model insomnia sehingga dapat diwujudkan dalam bentuk obat herbal yang teruji secara klinis dan terstandarisasi.

1.5.2. Manfaat Tatalaksana

- 1.5.2.1. Ekstrak kayu manis diharapkan dapat digunakan sebagai agen terapi insomnia bila terbukti efektivitasnya melalui uji klinis.
- 1.5.2.2. Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi acuan bagi uji klinis mengenai efikasi ekstrak kayu manis terhadap kadar serotonin tikus putih galur Wistar model insomnia.

DAFTAR PUSTAKA

1. Rémi J, Pollmächer T, Spiegelhalder K, Trenkwalder C, Young P. Sleep-Related Disorders in Neurology and Psychiatry. *Dtsch Arztebl Int*. 2019;116(41):681–8.
2. Huyett P, Siegel N, Bhattacharyya N. Prevalence of Sleep Disorders and Association With Mortality: Results From the NHANES 2009–2010. *Laryngoscope*. 2021;131(3):686–9.
3. Duncan C, Sheppard K. Implications and recommendations for addressing insomnia disorder. *Nurse Pract*. 2019;44(1):19–25.
4. Zhou ES, Gardiner P, Bertisch SM. Integrative Medicine for Insomnia. *Med Clin North Am* [Internet]. 2017;101(5):865–79. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mcna.2017.04.005>
5. Bhaskar S, Hemavathy D, Prasad S. Prevalence of chronic insomnia in adult patients and its correlation with medical comorbidities. *J Family Med Prim Care*. 2016;5(4):780-784. Doi:10.4103/2249-4863.201153
6. Susanti L. Faktor-Faktor Yang Mempengaruhi Kejadian Insomnia di Poliklinik Saraf RS DR. M. Djamil Padang. *J Kesehat Andalas*. 2015;4(3):951–6.
7. Deak MC, Winkelman JW. Insomnia. *Neurol Clin*. 2012;30(4):1045–66.
8. Prescott J, Zangari D, Delmendo I, Mroz D, Burawski L, Pigeon T, et al. Examining the Clinical and Economic Impact of Insomnia in Older Adults in the United States. *Am J Manag Care* [Internet]. 2019;6–8. Available from: <https://www.ajmc.com/view/examining-the-clinical-and-economic-impact-of-insomnia-in-older-adults-in-the-united-states>
9. Yan Y, Li Q, Du HZ, Shen CX, Li AP, Pei XP, et al. Determination of five neurotransmitters in the rat brain for the study of the hypnotic effects of Ziziphi Spinosae Semen aqueous extract on insomnia rat model by UPLC-MS/MS. *Chin J Nat Med* [Internet]. 2019;17(7):551–60. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1875-5364\(19\)30077-9](http://dx.doi.org/10.1016/S1875-5364(19)30077-9)

10. Parisa N, Hidayat R, Maritska Z, Prananjaya BA. Antidepressant effect of cinnamon (*Cinnamomum burmannii*) bark extract in chronic stress-induced rats. *Open Access Maced J Med Sci.* 2020;8(A):273–7.
11. Hu Y, Wang YN, Zhang GQ, Dong XZ, Liu WW, Liu P. Gan-Dan-Liang-Yi-Tang alleviates p-chlorophenylalanine-induced insomnia through modification of the serotonergic and immune system. *Exp Ther Med.* 2016;12(5):3087–92.
12. Koffel E, Bramoweth AD, Ulmer CS. Increasing access to and utilization of cognitive behavioral therapy for insomnia (CBT-I): a narrative review. *J Gen Intern Med.* 2018;33(6):955–62.
13. Zachariae R, Lyby MS, Ritterband LM, O’Toole MS. Efficacy of internet-delivered cognitive-behavioral therapy for insomnia – A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Sleep Med Rev [Internet].* 2016;30:1–10. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.smrv.2015.10.004>
14. Janto K, Prichard JR, Pusalavidyasagar S. An update on dual orexin receptor antagonists and their potential role in insomnia therapeutics. *J Clin Sleep Med.* 2018;14(8):1399–408.
15. Huda N, Dwiyantri RD, Thuraidah A. Effectiveness of Cinnamon (*Cinnamomum burmannii*) Ethanol Extract Against *Staphylococcus aureus* Growth. *Trop Heal Med Res.* 2019;1(2):39–43.
16. Hidayat R, Wulandari P, Marchira CR, Pratiti B. Efficacy of Cinnamon Extract (*Cinnamomum burmannii*) as Supplementation in Lir-psychoactive-induced Rats through Oxidative Stress Regulation in Neuronal Cells. *Open Access Maced J Med Sci.* 2021;9(A):177–82.
17. Ervina M, Lie HS, Diva J, Caroline, Tewfik S, Tewfik I. Optimization of water extract of *Cinnamomum burmannii* bark to ascertain its in vitro antidiabetic and antioxidant activities. *Biocatal Agric Biotechnol [Internet].* 2019;19(February):101152. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bcab.2019.101152>
18. Idris H, Mayura E. *Teknologi Budidaya Dan Pasca Panen Kayu Manis.* Kementerian Pertanian, Balai Penelit Tanam Rempah dan Obat. 2019;1.

19. Al-Dhubiab BE. Pharmaceutical applications and phytochemical profile of *Cinnamomum burmannii*. *Pharmacogn Rev.* 2012;6(12):125–31.
20. Kusuma SAF, Rusmiati D, Asyanti AL, Rukayadi Y. Antistaphylococcal spectrum activity of *Cinnamomum burmannii* stem bark extract. *Drug Invent Today.* 2019;11(6):1287–91.
21. Lusiana E, Tamzil NS, Oktarina D. Efficacy of cinnamon (*Cinnamomum burmannii*) extract to decrease serum creatinine in acute kidney injury induced male Wistar rats. *Biosci Med J Biomed Transl Res.* 2019;3(4):29–38.
22. Dwitiyanti ., Dewanti E, Rachmania RA. Anti-hyperuricemia Effect of Water Fraction Cinnamon (*Cinnamomum burmannii* (Ness & T. Ness) Blume) on White Male Rats. *Proc 1st Muhammadiyah Int Conf Heal Pharm Dev (MICH-PhD 2018).* 2019;102–6.
23. Budiastuti, Utami R, Effendi MH, Plumeriastuti H. Effect of cinnamon (*Cinnamomum burmannii*) 68ar koil on pancreatic histopathology of white rats (*rattus norvegicus*) induced with streptozotocin. *Indian J Forensic Med Toxicol.* 2020;14(4):844–50.
24. Muhammad DRA, Tuenter E, Patria GD, Foubert K, Pieters L, Dewettinck K. Phytochemical composition and antioxidant activity of *Cinnamomum burmannii* Blume extracts and their potential application in white chocolate. *Food Chem.* 2021;340(December 2019):127983.
25. Panickar KS, Polansky MM, Anderson RA. Cinnamon polyphenols attenuate cell swelling and mitochondrial dysfunction following oxygen-glucose deprivation in glial cells. *Exp Neurol [Internet].* 2009;216(2):420–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.expneurol.2008.12.024>.
26. Roussel AM, Hininger I, Benaraba R, Ziegenfuss TN, Anderson RA. Antioxidant effects of a cinnamon extract in people with impaired fasting glucose that are overweight or obese. *J Am Coll Nutr.* 2009;28(1):16–21.
27. Yulug B, Kilic E, Altunay S, Ersavas C, Orhan C, Dalay A, et al. Cinnamon Polyphenol Extract Exerts Neuroprotective Activity in Traumatic Brain Injury in Male Mice. *CNS Neurol Disord – Drug Targets.* 2018;17(6):439–47.

28. Mirmosayyeb O, Tanhaei A, Sohrabi HR, Martins RN, Tanhaei M, Najafi MA, et al. Possible role of common spices as a preventive and therapeutic agent for Alzheimer's disease. *Int J Prev Med*. 2017;8(5):1–8.
29. Mehraein F, Zamani M, Negahdar F, Shojaee A. Cinnamaldehyde attenuates dopaminergic neuronal loss in substantia nigra and induces midbrain catalase activity in a mouse model of Parkinson's disease. *J Basic Clin Pathophysiol*. 2018;6(1):9–16.
30. Ahmad M, Lim CP, Akowuah GA, Ismail NN, Hashim MA, Hor SY, et al. Safety assessment of standardised methanol extract of *Cinnamomum burmannii*. *Phytomedicine* [Internet]. 2013;20(12):1124–30. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.phymed.2013.05.005>
31. Tubbs AS, Dollish HK, Fernandez F, Grandner MA. The basics of sleep physiology and behavior [Internet]. *Sleep and Health*. Elsevier Inc.; 2019. 3–10 p. Available from: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-815373-4.00001-0>
32. Troynikov O, Watson C, Nawaz N. Sleep environments and sleep physiology : A review. *J Therm Biol*. 2018;78:192–203.
33. Ono D, Yamanaka A. Hypothalamic regulation of the sleep/wake cycle. *Neurosci Res* [Internet]. 2017;118:74–81. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neures.2017.03.013>
34. Oh JY, Petersen C, Walsh CM, Bittencourt JC, Neylan TC, Grinberg LT. The role of co-neurotransmitters in sleep and wake regulation. *Mol Psychiatry*. 2019;24(9):1284–95.
35. Saper CB, Fuller PM. Wake–sleep circuitry: an overview. *Curr Opin Neurobiol* [Internet]. 2017;44:186–92. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.conb.2017.03.021>
36. Holst SC, Landolt HP. Sleep-Wake Neurochemistry. *Sleep Med Clin*. 2018;13(2):137–46.
37. Grima NA, Bei B, Mansfield D. Insomnia theory and assessment. *Aust J Gen Pract*. 2019;48(4):193–7.
38. Limandri BJ. Insomnia: Will Medication Bring Rest? *J Psychosoc Nurs*. 2018;56(7):9–14.

39. Morin CM, Drake CL, Harvey AG, Krystal AD, Manber R, Riemann D, et al. Insomnia disorder. *Nat Rev Dis Prim.* 2015;1:1–18.
40. Levenson JC, Kay DB, Buysse DJ. The pathophysiology of insomnia. *Chest.* 2015;147(4):1179–92.
41. Tähkämö L, Partonen T, Pesonen AK. Systematic review of light exposure impact on human circadian rhythm. *Chronobiol Int [Internet].* 2019;36(2):151–70. Available from: <https://doi.org/10.1080/07420528.2018.1527773>
42. Shechter A, Kim EW, St-Onge MP, Westwood AJ. Blocking nocturnal blue light for insomnia: A randomized controlled trial. *J Psychiatr Res.* 2018;96:196–202.
43. Grivas TB, Savvidou OD. Melatonin the “light of night” in human biology and adolescent idiopathic scoliosis. *Scoliosis.* 2007;2(1):1–14.
44. Prayag AS, Najjar RP, Gronfier C. Melatonin suppression is exquisitely sensitive to light and primarily driven by melanopsin in humans. *J Pineal Res.* 2019;66(4):1–8.
45. Stauch B, Johansson LC, Cherezov V. Structural insights into melatonin receptors. *FEBS J.* 2020;287(8):1496–510.
46. Cardinali DP, Srinivasan V, Brzezinski A, Brown GM. Melatonin and its analogs in insomnia and depression. *J Pineal Res.* 2012;52(4):365–75.
47. Lee JG, Woo YS, Park SW, Seog D, Seo MK, Bahk W-M. The Neuroprotective Effects of Melatonin: Possible Role in the Pathophysiology of Neuropsychiatric Disease. *Brain Sci.* 2019;9(285):1–12.
48. Liu J, Clough SJ, Hutchinson AJ, Adamah-Biassi EB, Popovska-Gorevski M, Dubocovich ML. MT1 and MT2 Melatonin Receptors: A Therapeutic Perspective. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2016;56(October 2015):361–83.
49. Ma MA, Morrison EH. Neuroanatomy, Nucleus Suprachiasmatic. [Updated 2020 Jul 31]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK546664/>
50. Stahl SM. *Stahl’s Essential Psychopharmacology.* 4th ed. Cambridge: Cambridge University Press; 2013.

51. Thakkar MM. Histamine in the regulation of wakefulness [Internet]. Vol. 15, Sleep Medicine Reviews. NIH Public Access; 2011. P. 65–74. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3016451/>
52. Flik G, Folgering JHA, Cremers TIHF, Westerink BHC, Dremencov E. Interaction Between Brain Histamine and Serotonin, Norepinephrine, and Dopamine Systems: In Vivo Microdialysis and Electrophysiology Study. *J Mol Neurosci*. 2015;56(2):320–8.
53. Schmid A, Meili D, Salathe M. Soluble adenylyl cyclase in health and disease. *Biochim Biophys Acta – Mol Basis Dis* [Internet]. 2014;1842(12):2584–92. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbadis.2014.07.010>
54. Neves S. G protein Signaling G protein pathways. *Science* (80-). 2002;296(5573):1636–9.
55. Wimmer ME, Rosa C, Blackwell JM, Abel T. Cyclic AMP response element-binding protein is required in excitatory neurons in the forebrain to sustain wakefulness. *Sleep*. 2020;zsaa267:1–27.
56. Li S Bin, de Lecea L. The hypocretin (oreksin) system: from a neural circuitry perspective. *Neuropharmacology* [Internet]. 2020;167(November 2019):107993. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2020.107993>
57. Liyanarachchi K, Ross R, Debono M. Human studies on hypothalamo-pituitary-adrenal (HPA) axis. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2017;31(5):459–73. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.beem.2017.10.011>
58. Klumpers UMH, Veltman DJ, Van Tol MJ, Kloet RW, Boellaard R, Lammertsma AA, et al. Neurophysiological effects of sleep deprivation in healthy adults, a pilot study. *PloS One*. 2015;10(1):1–16.
59. Song HT, Sun XY, Yang TS, Zhang LY, Yang JL, Bai J. Effects of sleep deprivation on serum cortisol level and mental health in servicemen. *Int J Psychophysiol* [Internet]. 2015;96(3):169–75. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2015.04.008>

60. Koch CE, Leinweber B, Drengberg BC, Blaum C, Oster H. Interaction between circadian rhythms and stress. *Neurobiol Stress* [Internet]. 2017;6:57–67. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ynstr.2016.09.001>
61. Si Y, Wang L, Lan J, Li H, Guo T, Chen X, et al. *Lilium davidii* extract alleviates p-chlorophenylalanine-induced insomnia in rats through modification of the hypothalamic-related neurotransmitters, melatonin and homeostasis of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Pharm Biol* [Internet]. 2020;58(1):915–24. Available from: <https://doi.org/10.1080/13880209.2020.1812674>
62. Sugama S, Kakinuma Y. Stress and brain immunity: Microglial homeostasis through hypothalamus-pituitary-adrenal gland axis and sympathetic nervous system. *Brain, Behav Immun – Heal* [Internet]. 2020;7(April):100111. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bbih.2020.100111>
63. Buckley TM, Schatzberg AF. Review: On the interactions of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis and sleep: Normal HPA axis activity and circadian rhythm, exemplary sleep disorders. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(5):3106–14.
64. Huang CT, Chiang RPY, Chen CL, Tsai YJ. Sleep deprivation aggravates median nerve injury-induced neuropathic pain and enhances microglial activation by suppressing melatonin secretion. *Sleep*. 2014;37(9):1513–23.
65. Ren X, Wang Q, Zhang X, Wang G, Liu T, Deng N, et al. Establishment of a rat model with ageing insomnia induced by D-galactose and para-chlorophenylalanine. *Exp Ther Med*. 2020;20:3228–36.
66. Sutton EL. Insomnia. *Med Clin North Am*. 2014;98(3):565–81.
67. Maslim R. *Diagnosis Gangguan Jiwa, Rujukan Ringkas PPDGJ-III dan DSM-5*. Cetakan II. Jakarta: Bagian Ilmu Kedokteran Jiwa FK Unika Atma Jaya; 2013.
68. Riemann D, Baglioni C, Bassetti C, Bjorvatn B, Dolenc Groselj L, Ellis JG, et al. European guideline for the diagnosis and treatment of insomnia. *J Sleep Res*. 2017;26(6):675–700.
69. Olivier B. Serotonin: A never-ending story. *Eur J Pharmacol*. 2015;753:2–18.

70. Hensler JG. Serotonin. *Basic Neurochem.* 2012;300–22.
71. Nautiyal KM, Hen R. Serotonin receptors in depression: From A to B. *F1000Research.* 2017;6:1–12.
72. Cespuglio R. Serotonin: its place today in sleep preparation, triggering or maintenance. *Sleep Med [Internet].* 2018;49:31–9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2018.05.034>
73. Bacqué-cazenave J, Bharatiya R, Barrière G, Delbecque JP, Bouguiyou N, Di Giovanni G, et al. Serotonin in animal cognition and behavior. *Int J Mol Sci.* 2020;21(5):1–23.
74. Troubat R, Barone P, Leman S, Desmidt T, Cressant A, Atanasova B, et al. Neuroinflammation and depression: A review. *Eur J Neurosci.* 2021;53(1):151–71.
75. Barré-Sinoussi F, Montagutelli X. Animal models are essential to biological research: Issues and perspectives. *Futur Sci OA.* 2015;1(4):4–6.
76. Saleh MI, Hidayat R. *Panduan Penggunaan Hewan Coba & Model Hewan Coba dalam Penelitian Kedokteran & Kesehatan.* Palembang: NoerFikri; 2017.
77. Sengupta P. The laboratory rat: Relating its age with human's. *Int J Prev Med.* 2013;4(6):624–30.
78. Hedrich HJ. *Taxonomy and Stocks and Strains.* Dalam: Suckow MA, Weisbroth SH, Franklin CL, editors. *The Laboratory Rat.* Massachusetts: Elsevier Academic Press; 2005. P. 71.
79. Das S. Hepatoprotective activity of methanol extract of Fenugreek seeds on rats. *Int J Pharm Sci Res.* 2014;5(4):1506–13.
80. Koolhaas JM. *The Laboratory Rat.* Dalam: Hubrecht R, Kirkwood J, editors. *The UFAW Handbook on The Care and Management of Laboratory and Other Research Animals.* Singapore: Blackwell Publishing; 2010. P. 311-326.
81. Maynard RL, Downes N. *Anatomy and Histology of the Laboratory Rat in Toxicology and Biomedical Research.* London: Elsevier; 2019.
82. Snyder JM, Hagan CE, Bolon B, Keene CD. *Nervous System.* Dalam: Treuting PM, Dintzis SM, Montine KS (editors). *Comparative Anatomy and Histology: A Mouse, Rat, and Human Atlas.* Philadelphia: Elsevier; 2018. P. 403-444.

83. Sun Y, Zhang N, Qu Y, Cao Y, Li J, Yang Y, et al. Shuangxia decoction alleviates p-chlorophenylalanine induced insomnia through the modification of serotonergic and immune system. *Metab Brain Dis.* 2020;35(2):315–25.
84. Tang NN, Wu CW, Chen MQ, Zeng XA, Wang XF, Zhang Y, et al. Therapeutic effects of jiaotai pill on rat insomnia via regulation of GABA signal pathway. *Trop J Pharm Res.* 2017;16(9):2135–40.
85. Van Gastel A. Drug-Induced Insomnia and Excessive Sleepiness. *Sleep Med Clin.* 2018;13(2):147–59.
86. Datta S, MacLean RR. Neurobiological mechanisms for the regulation of mammalian sleep-wake behavior: Reinterpretation of historical evidence and inclusion of contemporary cellular and molecular evidence. *Neurosci Biobehav Rev.* 2007;31(5):775–824.
87. Hirotsu C, Tufik S, Andersen ML. Interactions between sleep, stress, and metabolism: From physiological to pathological conditions. *Sleep Sci [Internet].* 2015;8(3):143–52. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.slsci.2015.09.002>
88. Ciurleo R, Bramanti P, Calabrò RS. Pharmacotherapy for disorders of consciousness: Are “Awakening” drugs really a possibility? *Drugs.* 2013;73(17):1849–62.
89. Hidayat R, Adelia Safitri RA, Umar TP, Maretzka A. The Efficacy of *Sauropus androgynus* Leaves Extract To Improve Cognitive Function in Wistar Rats Induced Alzheimer’s. *Biosci Med J Biomed Transl Res.* 2018;2(3):35–44.
90. Nair A, Jacob S. A simple practice guide for dose conversion between animals and human. *J Basic Clin Pharm.* 2016;7(2):27–31.
91. Ren X, Wang G, Zhang X, Wang Q, Peng Z-P. Sedative and Hypnotic Effects and Transcriptome Analysis of *Polygala tenuifolia* in Aged Insomnia Rats. *Chin J Integr Med.* 2020;26(6):434–41.
92. Tang Q, Xiong J, Wang J, Cao Z, Liao S, Xiao Y, et al. Queen bee larva consumption improves sleep disorder and regulates gut microbiota in mice with PCPA-induced insomnia. *Food Biosci [Internet].* 2021;43(July):101256. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.fbio.2021.101256>

93. Stavinoha RC, Vатtem DA. Review Potential neuroprotective effects of cinnamon. *Int J Appl Res Nat Prod.* 2015;8(3):24–46.
94. Frandsen JR, Narayanasamy P. Neuroprotection through flavonoid: Enhancement of the glyoxalase pathway. *Redox Biol.* 2018;14(September 2017):465–73.
95. Bernatoniene J, Kopustinskiene DM. The Role of Catechins in Cellular Responses to Oxidative Stress. *Molecules.* 2018;23(965):1–11.
96. Kambe D, Kotani M, Yoshimoto M, Kaku S. Effects of quercetin on the sleep – wake cycle in rats: Involvement of gamma-aminobutyric acid receptor type A in regulation of rapid eye movement sleep. *Brain Res [Internet].* 2010;1330:83–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.brainres.2010.03.033>
97. Ren J, Lu Y, Qian Y, Chen B, Wu TAO, Ji G. Recent progress regarding kaempferol for the treatment of various diseases (Review). *Exp Ther Med.* 2019;18:2759–76.
98. Emamghoreishi M, Farrokhi MR, Amiri A, Keshavarz M. The neuroprotective mechanism of cinnamaldehyde against amyloid- β in neuronal SHSY5Y cell line : The role of N-methyl-D-aspartate , ryanodine , and adenosine receptors and glycogen synthase kinase- 3β . *Avicenna J od Phytomedicine.* 2019;9(3):271–80.
99. Zhao J, Zhang X, Dong L, Wen Y. Cinnamaldehyde inhibits in fl ammation and brain damage in a mouse model of permanent cerebral ischaemia. *Br J Pharmacol.* 2015;172:5009–23.
100. Said MM, Rabo MMA. Neuroprotective effects of eugenol against aluminium-induced toxicity in the rat brain. *Arh Hig Rada Toksikol.* 2017;68(1):27–37.
101. Bubols GB, Vianna D da R, Medina-remón A, Poser G von, Lamuela-Raventos RM, Eifler-Lima VL, et al. The Antioxidant Activity of Coumarins and Flavonoids. *Mini-Reviews Med Chem.* 2013;13:318–34.
102. Skalicka-woźniak K, Orhan IE, Cordell GA, Nabavi SM, Budzyńska B. Implication of coumarins towards Central Nervous System disorders. *Elsevier Ltd.* 2016;103:188–203.