

**SKRIPSI**

**PENGARUH FRAKSI NONPOLAR KAYU MANIS  
(*Cinnamomum burmannii*) TERHADAP KADAR  
MELATONIN TIKUS PUTIH MODEL  
INSOMNIA**



**LEO VERNADESLY**

**04011181924007**

**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER**

**FAKULTAS KEDOKTERAN**

**UNIVERSITAS SRIWIJAYA**

**2022**

**SKRIPSI**

**PENGARUH FRAKSI NONPOLAR KAYU MANIS  
(*Cinnamomum burmannii*) TERHADAP KADAR  
MELATONIN TIKUS PUTIH MODEL  
INSOMNIA**

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



**LEO VERNADESLY**

**04011181924007**

**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER**

**FAKULTAS KEDOKTERAN**

**UNIVERSITAS SRIWIJAYA**

**2022**

## HALAMAN PENGESAHAN

# PENGARUH FRAKSI NONPOLAR KAYU MANIS (*Cinnamomum burmannii*) TERHADAP KADAR MELATONIN TIKUS PUTIH MODEL INSOMNIA

## LAPORAN AKHIR SKRIPSI

Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat memperoleh gelar Sarjana  
Kedokteran di Universitas Sriwijaya

Oleh:

Leo Vernadesly

04011181924007

Palembang, 15 Desember 2022  
Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya

Pembimbing I

dr. Rachmat Hidayat, M.Sc.

NIP. 19870521201221002

Pembimbing II

Rara Inggarsih, S.ST., M.Kes

NIP. 198908052019032017

Penguji I

dr. Ziske Maritska, M.Si.Med

NIP. 198403262010122004

Penguji II

dr. Siti Sarahdeaz Fazzaura Putri, M. Biomed

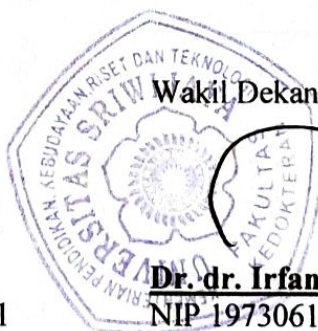
NIP. 198901122020122009

Mengetahui,  
Ketua Program Studi  
Pendidikan Dokter

dr. Susilawati, M.Kes.  
NIP 19780227 201012 001

Wakil Dekan I

Dr. dr. Irfannuddin, Sp.KO., M.Pd.Ked.  
NIP 19730613 199903 001



## HALAMAN PERSETUJUAN

Karya tulis ilmiah berupa Laporan Akhir Skripsi ini dengan judul “Pengaruh Fraksi Nonpolar Kayu Manis (*Cinnamomum burmannii*) terhadap Kadar Melatonin Tikus Putih Model Insomnia” telah dipertahankan di hadapan Tim Penguji Karya Tulis Ilmiah Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya pada tanggal 09 Desember 2022.

Palembang, 15 Desember 2022

Tim Penguji Karya Ilmiah berupa Laporan Akhir Skripsi

Pembimbing I

**dr. Rachmat Hidayat, M.Sc.**  
NIP. 19870521201221002

Pembimbing II

**Rara Inggarsih, S.ST., M.Kes.**  
NIP. 198908052019032017

Penguji I

**dr. Ziske Maritska, M.Si.Med**  
NIP. 198403262010122004

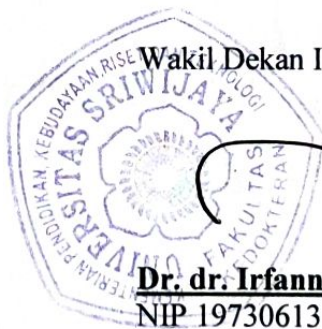
Penguji II

**dr. Siti Sarahdeaz Fazzaura Putri, M. Biomed**  
NIP. 198901122020122009

Mengetahui,  
Ketua Program Studi  
Pendidikan Dokter

**dr. Susilawati, M.Kes.**  
NIP 19780227 201012 001

Wakil Dekan I



**Dr. dr. Irfannuddin, Sp.KO., M.Pd.Ked.**  
NIP 19730613 199903 001

## HALAMAN PERNYATAAN INTEGRITAS

Yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama : Leo Vernadesly  
NIM : 04011181924007  
Judul : Pengaruh Fraksi Nonpolar Kayu Manis (*Cinnamomum burmannii*) terhadap Kadar Melatonin Tikus Putih Model Insomnia

Menyatakan bahwa Skripsi saya merupakan hasil karya sendiri didampingi tim pembimbing dan bukan hasil penjiplakan/*plagiat*. Apabila ditemukan unsur penjiplakan/*plagiat* dalam Skripsi ini, maka saya bersedia menerima sanksi akademik dari Universitas Sriwijaya sesuai aturan yang berlaku.

Demikian, pernyataan ini saya buat dalam keadaan sadar dan tanpa ada paksaan dari siapapun.



Palembang, 5 Desember 2022



Leo Vernadesly

## ABSTRAK

# PENGARUH FRAKSI NONPOLAR KAYU MANIS (*Cinnamomum burmannii*) TERHADAP KADAR MELATONIN TIKUS PUTIH MODEL INSOMNIA

(Leo Vernadesly, 5 Desember 2022, 119 halaman)

Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya

**Latar Belakang:** Insomnia merupakan gangguan tidur yang menurunkan kualitas hidup dan kadar melatonin akibat inflamasi kronik, tetapi terapi yang ada masih belum efektif. Kayu manis merupakan tanaman yang kaya senyawa antiinflamasi dan antioksidan. Studi ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh fraksi nonpolar kayu manis terhadap kadar melatonin.

**Metode:** Studi ini merupakan studi eksperimental *in vivo post-test only* dengan kontrol normal di Eureka Research Laboratory. Tiga puluh ekor tikus Wistar jantan dibagi ke dalam enam kelompok perlakuan: kontrol normal, kontrol negatif (Na-CMC 0,5%), kontrol positif (estazolam 0,1 mg/kgBB), dan kelompok fraksi nonpolar kayu manis (FNKM) 5 mg/kgBB, 10 mg/kgBB, dan 20 mg/kgBB. FNKM didapatkan melalui metode corong pisah dengan pelarut n-heksana dari simplisia kayu manis yang dimaserasi dengan etanol 96%. Selain kontrol normal, tikus diinduksi insomnia dengan pemberian intraperitoneal 300 mg/kgBB p-klorofenilalanin (PCPA) selama dua hari. Pemberian FNKM dan Na-CMC 0,5% dilakukan dengan sonde intragastrik selama 14 hari dan setelahnya tikus dieutanasia serta diambil jaringan hipotalamusnya untuk diukur kadar melatonin dengan *enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA). Data kemudian dianalisis dengan bantuan *software* SPSS secara univariat, bivariat, dan multivariat dengan kemaknaan statistik  $p < 0,05$ .

**Hasil:** Setiap kelompok yang mendapatkan FNKM memiliki kadar melatonin yang lebih tinggi dibandingkan kontrol negatif. Peningkatan kadar melatonin pada kelompok yang mendapatkan FNKM semuanya bermakna secara statistik dan dosis 20 mg/kgBB memberikan kadar melatonin yang lebih tinggi dibandingkan kontrol normal.

**Kesimpulan:** FNKM berpengaruh dalam meningkatkan kadar melatonin hipotalamus tikus putih model insomnia yang diinduksi PCPA.

**Kata Kunci:** Fraksi nonpolar, *Cinnamomum burmannii*, Insomnia, Melatonin



## ABSTRACT

### THE EFFECT OF NONPOLAR FRACTION OF CINNAMON (*Cinnamomum burmannii*) ON MELATONIN LEVELS IN INSOMNIA-INDUCED ALBINO RAT

(Leo Vernadesly, December 5<sup>th</sup> 2022, 119 pages)

Faculty of Medicine, Universitas Sriwijaya

**Background:** Insomnia is a sleep disorder that decreases quality of life and melatonin level due to chronic inflammatory, but the current treatment is still not effective. Cinnamon is rich in anti-inflammatory and antioxidants compounds. This study aims to determine the effect of the cinnamon nonpolar fraction on melatonin levels.

**Methods:** This study is an experimental study in vivo post-test only control group at Eureka Research Laboratory. Thirty male Wistar rats were divided into six treatment groups: normal control, negative control (Na-CMC 0.5%), positive control (estazolam 0,1 mg/kgBW), and cinnamon nonpolar fraction group (CNF) 5 mg/kgBW, 10 mg/kgBW, and 20 mg/kgBW. CNF was obtained through separation funnel with n-hexane solvent from macerated cinnamon simplicia with 96% ethanol. Except normal control, rats were induced insomnia with intraperitoneal administration of 300 mg/kgBW p-chlorophenylaline (PCPA) for two days. The administration of experiment materials were performed with intragastric sonde for 14 days and after that the rats were euthanized and their hypothalamic tissue was taken to measure the melatonin level with enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). The data were then analyzed with SPSS by univariate, bivariate, and multivariate manner with a statistical significance of  $p < 0.05$ .

**Results:** Every CNF group has higher melatonin levels than negative control. The increase of melatonin level in the groups that got CNF was all statistically meaningful and the CNF dose of 20 mg/kgBB provided melatonin levels that exceeded normal control levels.

**Conclusion:** CNF had an effect in increasing hypothalamic melatonin levels in PCPA-induced insomnia rats.

**Keywords:** Nonpolar fraction, *Cinnamomum burmannii*, Insomnia, Melatonin

## RINGKASAN

### PENGARUH FRAKSI NONPOLAR KAYU MANIS (*Cinnamomum burmannii*) TERHADAP KADAR MELATONIN TIKUS PUTIH MODEL INSOMNIA

Karya tulis ilmiah berupa Skripsi, 5 Desember 2022

Leo Vernadesly; dibimbing oleh dr. Rachmat Hidayat, M.Sc. dan Rara Inggarsih, S.ST., M.Kes.

Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Sriwijaya

xx + 119 halaman, 10 tabel, 23 gambar, 6 lampiran

Insomnia merupakan salah satu gangguan tidur yang menurunkan kualitas hidup dan menjadi faktor risiko penyakit, seperti obesitas, diabetes, depresi, hingga keganasan. Salah satu patofisiologi insomnia yang kompleks adalah inflamasi kronik yang menyebabkan penurunan kadar melatonin. Melatonin pada suplemen yang beredar dan digunakan untuk mengatasi insomnia masih belum efektif untuk mengatasi insomnia. Oleh karena diperlukan modalitas alternatif baru, kayu manis (*Cinnamomum burmannii*) yang kaya akan antioksidan dan antiinflamasi dapat menjadi pilihan. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh fraksi nonpolar kayu manis terhadap kadar melatonin.

Penelitian ini merupakan studi eksperimental *in vivo post-test only control group* di Eureka Research Laboratory. Tiga puluh ekor tikus putih Wistar jantan dibagi ke dalam enam kelompok perlakuan berupa kontrol normal, kontrol negatif (Na-CMC 0,5%), kontrol positif (estazolam 0,1 mg/kgBB), dan yang mendapatkan dosis fraksi nonpolar kayu manis (FNKM) 5 mg/kgBB, 10 mg/kgBB, dan 20 mg/kgBB. FNKM didapatkan melalui metode corong pisah dengan pelarut n-heksana dari simplisia kayu manis yang dimaserasi dengan etanol 96%. Selain kontrol normal, tikus diinduksi insomnia dengan pemberian intraperitoneal 300 mg/kgBB p-klorofenilalanin (PCPA) selama dua hari. Pemberian FNKM, estazolam, dan Na-CMC 0,5% dilakukan dengan sonde intragastrik selama 14 hari dan setelahnya tikus dieutanasia dan diambil jaringan hipotalamusnya untuk diukur kadar melatonin dengan *enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA). Data kemudian dianalisis dengan bantuan *software* SPSS secara univariat, bivariat, dan multivariat dengan kemaknaan statistik  $p < 0,05$ .

Secara berurutan, rerata kadar melatonin setiap kelompok dalam pg/mL adalah:  $6,50 \pm 0,547$ ;  $3,62 \pm 0,037$ ;  $5,60 \pm 0,031$ ;  $5,16 \pm 0,060$ ;  $5,96 \pm 0,024$ ;  $7,02 \pm 0,037$ . Peningkatan kadar melatonin pada kelompok yang mendapatkan FNKM semuanya bermakna secara statistik ( $p < 0,05$ ) dan semakin tinggi dosis FNKM, maka kadar melatonin semakin tinggi. Dosis FNKM 10 mg/kgBB dan 20 mg/kgBB lebih efektif dibandingkan estazolam 0,1 mg/kgBB dalam meningkatkan kadar melatonin, bahkan FNKM dengan dosis 20 mg/kgBB memberikan kadar melatonin yang melampaui kadar pada kontrol normal dan hal ini tidak dijumpai pada kelompok



yang mendapatkan estazolam. Fraksi nonpolar kayu manis memiliki kandungan *trans-cinnamaldehyde*. *Trans-cinnamaldehyde* merupakan senyawa dengan gugus fenol sehingga dapat berperan sebagai antioksidan. *Trans-cinnamaldehyde* juga mampu menekan sekresi sitokin proinflamasi sehingga mencegah kematian neuron serotonergik dan pinealosit tetap mampu mensintesis melatonin. Oleh karena itu, didapatkan kesimpulan bahwa fraksi nonpolar kayu manis bermanfaat dalam meningkatkan kadar melatonin tikus putih model insomnia yang diinduksi PCPA.

**Kata Kunci:** Fraksi nonpolar, *Cinnamomum burmannii*, Insomnia, Melatonin

## SUMMARY

### THE EFFECT OF NONPOLAR FRACTION OF CINNAMON (*Cinnamomum burmannii*) ON MELATONIN LEVELS IN INSOMNIA-INDUCED ALBINO RAT

Scientific Paper in the form of Skripsi, December 5<sup>th</sup>, 2022

Leo Vernadesly; supervised by dr. Rachmat Hidayat, M.Sc. and Rara Inggarsih, S.ST., M.Kes.

Medical Science Department, Faculty of Medicine, Universitas Sriwijaya

xx + 119 pages, 10 tables, 23 pictures, 6 attachments

Insomnia is one of the sleep disorders that decreases the quality of life and risk factor for obesity, diabetes, depression, even malignancy. One of the complex pathophysiologies of insomnia is chronic inflammation that causes a decrease in melatonin levels. Melatonin supplementations sold in the market are still not effective to restore sleep quality. Due to the need for a new alternative modality, cinnamon (*Cinnamomum burmannii*) which is rich in antioxidants and anti-inflammatories can be an option. This study aims to determine the effect of the nonpolar fraction of cinnamon on melatonin levels.

This study is an experimental study with in vivo post-test only control group at Eureka Research Laboratory. Thirty male Wistar white rats were divided into six treatment groups in the form of normal control, negative control (Na-CMC 0.5%), positive control (estazolam 0.1 mg/kgBW), and those who received doses of nonpolar fraction of cinnamon (NFC) 5 mg/kgBW, 10 mg/kgBW, and 20 mg/kgBW. NFC was obtained through a split funnel method with n-hexane solvent from cinnamon simplicia macerated with 96% ethanol. In addition to normal control, rats induced insomnia with intraperitoneal administration of 300 mg/kgBW p-chlorophenylaline (PCPA) for two days. Administration of NFC and Na-CMC 0.5% was performed with intragastric sonde for 14 days and after which the rats were euthanized and their hypothalamic tissue were taken as samples for *enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA) to measure melatonin level. The datas were then analyzed with the help of SPSS software univariately, bivariately, and multivariately with a statistical significance of  $p < 0.05$ .

Sequentially, the mean melatonin levels of each group in pg/mL were:  $6.50 \pm 0.547$ ;  $3.62 \pm 0.037$ ;  $5.60 \pm 0.031$ ;  $5.16 \pm 0.060$ ;  $5.96 \pm 0.024$ ;  $7.02 \pm 0.037$ . The increase in melatonin levels in the group that got NFC was all statistically significant ( $p < 0.05$ ) and the higher the dose of NFC, the higher the melatonin level. NFC doses of 10 mg/kgBW and 20 mg/kgBW were more effective than estazolam 0.1 mg/kgBW in increasing melatonin levels. 20 mg/kgBW NFC provided melatonin levels that exceeded normal control levels. This finding was not found in the group that got estazolam. The nonpolar fraction of cinnamon has trans-cinnamaldehyde. Trans-cinnamaldehyde is a compound with a phenol group so it can act as an antioxidant.

Trans-cinnamaldehyde is also capable to suppress the secretion of proinflammatory cytokines therefore preventing the death of serotonergic neurons and pinealocytes are still able to synthesize melatonin.

As a conclusion, the nonpolar fraction of cinnamon is beneficial in increasing melatonin levels in PCPA-induced insomnia albino rats.

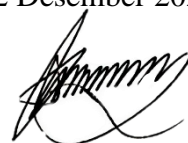
**Keywords :** Nonpolar fraction, *Cinnamomum burmannii*, Insomnia, Melatonin

## KATA PENGANTAR

Puji dan syukur kepada Tuhan Yang Maha Esa karena dengan kehendak-Nya, karya tulis yang berjudul “Pengaruh Fraksi Nonpolar Kayu Manis (*Cinnamomum burmannii*) terhadap Kadar Melatonin Tikus Putih Model Insomnia” dapat diselesaikan. Karya tulis ini dibuat sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar sarjana kedokteran (S.Ked) pada Program Studi Pendidikan Dokter Umum, Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya. Penulis menyadari penyusunan karya tulis ini melibatkan segala doa, bimbingan, saran serta semangat dari berbagai pihak. Maka dari itu, penulis ingin menyampaikan rasa terima kasih kepada:

1. dr. Ziske Maritska, M.Si.Med selaku dosen penguji 1 dan dr. Siti Sarahdeaz Fazzaura Putri, M.Biomed selaku dosen penguji 2 yang telah memberikan masukan, saran, dan kritik yang membangun agar karya tulis ini dapat menjadi lebih baik.
2. dr. Rachmat Hidayat, M.Sc. selaku dosen pembimbing 1 dan Ibu Rara Inggarsih, S.ST., M.Kes selaku dosen pembimbing 2 yang telah menyediakan waktunya untuk membimbing, memberikan arahan, saran, serta semangat sehingga karya tulis ini dapat tersusun.
3. Staf dan dosen Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya yang telah menyediakan bantuan selama proses pendidikan.
4. Keluarga, sahabat perjuangan kuliah (Abdul, Adi, Aidi, Barian, Delviana, dan Farhan), kakak tingkat (ce Dessy dan kak Zakiyyah), Najla Khairunissa dan teman-teman lainnya yang tidak bisa disebutkan satu per satu yang selalu memberi semangat, bantuan, dan masukan.

Palembang, 12 Desember 2022



Leo Vernadesly

## HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI

Yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama : Leo Vernadesly

NIM : 0401118294007

Judul : Pengaruh Fraksi Nonpolar Kayu Manis (*Cinnamomum burmannii*) terhadap Kadar Melatonin Tikus Putih Model Insomnia

Memberikan izin kepada Pembimbing dan Universitas Sriwijaya untuk mempublikasikan hasil penelitian saya untuk kepentingan akademik apabila dalam waktu 1 (satu) tahun tidak mempublikasikan karya penelitian saya. Dalam kasus ini saya setuju untuk menempatkan Pembimbing sebagai penulis korespondensi (*Corresponding author*).

Demikian, pernyataan ini saya buat dalam keadaan sadar dan tanpa ada paksaan dari siapapun.

Palembang, 12 Desember 2022



Leo Vernadesly

## DAFTAR ISI

	<b>Halaman</b>
HALAMAN SAMPUL.....	i
HALAMAN PENGESAHAN.....	ii
HALAMAN PERSETUJUAN.....	iii
HALAMAN PERNYATAAN INTEGRITAS.....	iv
ABSTRAK .....	v
<i>ABSTRACT</i> .....	vi
RINGKASAN .....	vii
<i>SUMMARY</i> .....	ix
KATA PENGANTAR .....	xi
HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI.....	xii
DAFTAR ISI.....	xiii
DAFTAR TABEL.....	xvi
DAFTAR GAMBAR .....	xvii
DAFTAR LAMPIRAN.....	xviii
DAFTAR SINGKATAN .....	xix
BAB 1 PENDAHULUAN .....	1
1.1 Latar Belakang .....	1
1.2 Rumusan Masalah .....	4
1.3 Tujuan Penulisan .....	4
1.3.1 Tujuan Umum .....	4
1.3.2 Tujuan Khusus .....	4
1.4 Hipotesis Penelitian .....	5
1.5 Manfaat Penelitian.....	5
1.5.1 Manfaat Teoritis .....	5
1.5.2 Manfaat Tata Laksana .....	5
1.5.3 Manfaat Masyarakat.....	5
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA .....	6
2.1 Melatonin dan Regulasi Siklus Bangun-Tidur pada Manusia.....	6

2.1.1	Melatonin .....	6
2.1.2	Fase Tidur NREM dan REM .....	7
2.1.3	Mekanisme Keterjagaan dari Stimulasi Cahaya dan Noncahaya.....	9
2.1.4	Homeostasis Siklus Bangun-Tidur.....	11
2.2	Proses Pengolahan Bahan Alam.....	12
2.2.1	Tahap Preekstraksi .....	13
2.2.2	Tahap Ekstraksi .....	16
2.2.3	Tahap Fraksinasi .....	30
2.3	Kayu Manis ( <i>Cinnamomum burmannii</i> ).....	38
2.3.1	Taksonomi dan Morfologi <i>Cinnamomum burmannii</i> .....	38
2.3.2	Simplisia dan Ekstrak Kental Kayu Manis ( <i>Cinnamomum burmannii</i> ) .....	40
2.3.3	Metabolit Sekunder Kayu Manis .....	41
2.4	Insomnia .....	45
2.4.1	Definisi dan Klasifikasi Insomnia.....	45
2.4.2	Asesmen Klinis dan Kriteria Diagnosis Insomnia .....	45
2.4.3	Patofisiologi Insomnia .....	48
2.4.4	Tata Laksana Insomnia .....	51
2.5	Tikus Eksperimen.....	55
2.5.1	Perilaku Tikus Eksperimen .....	56
2.5.2	Morfoanatomi Tikus Eksperimen .....	57
2.5.3	Jenis Tikus Eksperimen Albino .....	62
2.5.4	Metode Induksi Insomnia.....	64
2.6	Kerangka Teori.....	71
2.7	Kerangka Konsep .....	72
<b>BAB 3</b>	<b>METODE PENELITIAN .....</b>	<b>73</b>
3.1	Jenis Penelitian .....	73
3.2	Waktu dan Tempat Penelitian .....	73
3.3	Populasi dan Sampel Penelitian .....	73
3.3.1	Subjek Penelitian.....	73
3.3.2	Kriteria Eksklusi dan Inklusi.....	74
3.4	Variabel Penelitian .....	74



3.4.1	Variabel Kontrol (Universal) .....	74
3.4.2	Variabel Bebas (Independen).....	75
3.4.3	Variabel Terikat (Dependen).....	75
3.5	Definisi Operasional.....	75
3.6	Prosedur Pengumpulan Data .....	76
3.6.1	Alat dan Bahan.....	76
3.6.2	Persiapan dan Aklimatisasi Hewan Uji.....	76
3.6.3	Preparasi Fraksi Nonpolar Kayu Manis ( <i>Cinnamomum burmanii</i> ) 76	
3.6.4	Induksi Insomnia pada Hewan Uji.....	77
3.6.5	Perhitungan Dosis .....	77
3.6.6	Pengumpulan Data .....	78
3.6.7	Protokol Pengukuran Kadar Melatonin dengan ELISA <i>kit</i> .....	79
3.7	Teknik Pengolahan dan Penganalisisan Data .....	80
3.8	Kerangka Operasional .....	80
BAB 4	HASIL DAN PEMBAHASAN .....	81
4.1	Hasil.....	81
4.1.1	Hasil Rerata Kadar Melatonin, Pengujian Normalitas, dan Homogenitas Data.....	81
4.1.2	Hasil Pengujian Kesesuaian Dosis Fraksi Nonpolar Kayu Manis ..	82
4.2	Pembahasan .....	83
BAB 5	KESIMPULAN DAN SARAN .....	88
5.1	Kesimpulan.....	88
5.2	Saran.....	88
	DAFTAR PUSTAKA .....	90
	LAMPIRAN.....	107
	BIODATA.....	119

## DAFTAR TABEL

	<b>Halaman</b>
2.1 Karakteristik, keuntungan, dan kerugian pelarut dalam proses ekstraksi. ....	20
2.2 Tingkat polaritas berbagai pelarut.....	21
2.3 Ringkasan singkat berbagai metode ekstraksi.....	22
2.4 Tingkatan taksonomi <i>Cinnamomum burmannii</i> .....	39
2.5 Hasil GC-MS fraksi nonpolar dengan pelarut hexana dari ekstrak <i>Cinnamomum burmannii</i> .....	42
2.6 Rekomendasi aktivitas <i>sleep hygiene</i> .....	52
3.1 Definisi operasional dalam penelitian.....	75
3.2 Tabel pengelompokan sampel.....	78
4.1 Nilai kadar serta hasil uji normalitas dan homogenitas rerata kadar melatonin dalam hipotalamus. ....	81
4.2 Uji kesesuaian dosis fraksi nonpolar kayu manis terhadap kadar melatonin pada hipotalamus. ....	82

## DAFTAR GAMBAR

	<b>Halaman</b>
2.1 Langkah biosintesis melatonin.....	6
2.2 Tiga proses tidur sebagai perilaku sehat .....	7
2.3 Fitur elektroensefalografi (EEG) dan progresivitas tahap tidur dan bangun ....	8
2.4 Homeostasis siklus bangun tidur.....	12
2.5 Proses perkolasi.....	25
2.6 Ekstraksi Soxhlet.....	27
2.7 Ilustrasi metode <i>separation funnel</i> .....	31
2.8 Kromatografi lapis tipis .....	36
2.9 Proses kromatografi kolom .....	37
2.10 Ilustrasi HPLC.....	38
2.11 Kayu manis ( <i>Cinnamomum burmannii</i> ).....	40
2.12 Makroskopis dan mikroskopis simplisia kulit kayu manis ( <i>Cinnamomum burmannii</i> ).....	41
2.13 Mekanisme transfer elektron via kehilangan proton sekuensial .....	44
2.14 Model 3P dalam penyakit.....	46
2.15 Interaksi parakrin antara astrosit dengan pinealosit. ....	50
2.16 Kadar melatonin plasma dalam persentase <i>area under curve</i> (AUC).....	54
2.17 Perbedaan seks tikus .....	58
2.18 Tikus Long-Evans sebagai salah satu model tikus eksperimen .....	59
2.19 Bidang anatomi tikus .....	60
2.20 Bidang parasagittal otak tikus. ....	61
2.21 Kerangka teori. ....	71
2.22 Kerangka konsep.....	72
3.1 Kerangka operasional.....	80

## DAFTAR LAMPIRAN

	<b>Halaman</b>
1. Sertifikat Kelayakan Etik .....	107
2. Lembar Bimbingan Skripsi .....	108
3. Dokumentasi Proses Penelitian .....	109
4. Hasil Pengukuran Kadar Melatonin Setiap Kelompok Penelitian .....	111
5. Hasil Analisis dengan SPSS .....	112
6. <i>Draft</i> Manuskrip .....	114

## DAFTAR SINGKATAN

°C	: derajat Celcius
5-HT	: <i>5-hydroxytryptamine</i>
ACTH	: <i>adenocorticotropic hormone</i>
ARBZ	: agonis reseptor benzodiazepin
AUC	: <i>area under curve</i>
b/v%	: persentase berat volume
cAMP	: <i>cyclic Adenosine Monophosphate</i>
CBT-I	: <i>cognitive behavioral therapy for insomnia</i>
CREB	: <i>cAMP response element-binding protein</i>
CRH	: <i>corticotropin releasing hormone</i>
DSM-V-TR	: <i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Fifth Edition Text Revision</i>
EDTA	: <i>ethylenediaminetetraacetic acid</i>
EEG	: elektroensefalografi
ELISA	: <i>enzyme-linked immunosorbent assay</i>
FDA	: <i>Food and Drug Administration</i>
FNKM	: fraksi nonpolar kayu manis
GABA	: <i>gamma-aminobutyric acid</i>
HCl	: asam klorida
HPA	: <i>hypothalamus-pituitary-adrenal</i>
ICSD	: <i>International Classification of Sleep Disorders</i>
IL	: interleukin
iNOS	: <i>inducible nitric oxide synthase</i>
ipRGC	: <i>intrinsically photosensitive retinal ganglion cell</i>
kgBB	: kilogram berat badan
KLT	: kromatografi lapis tipis
Na-CMC	: natrium-karboksimetil selulosa
NREM	: <i>non-rapid eye movement</i>

PCPA	: <i>para-chlorophenylalanine</i>
PDB	: produk domestik bruto
PGE <sub>2</sub>	: prostaglandin E <sub>2</sub>
PPDGJ	: Pedoman Penggolongan dan Diagnosis Gangguan Jiwa
PRM	: <i>prolonged-release</i> melatonin
REM	: <i>rapid eye movement</i>
SCN	: <i>suprachiasmatic nucleus</i>
SSP	: sistem saraf pusat
TNF	: <i>Tumor Necrosis Factor</i>

# BAB 1

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Tidur merupakan fundamental dari kesehatan fisik dan emosional seseorang dalam mencapai kualitas hidup yang baik.<sup>1,2</sup> Berdasarkan konsensus yang dilakukan *American Academy of Sleep Medicine* dan *Sleep Research Society*, durasi tidur minimal yang direkomendasikan untuk orang dewasa sehat adalah tujuh jam.<sup>3</sup> Penurunan durasi tidur merupakan salah satu faktor risiko penyakit obesitas, diabetes, penyakit kardiovaskular, depresi, sepsis, serta neoplasma ganas yang dapat menciptakan beban pelayanan yang berat untuk sistem kesehatan.<sup>1,2</sup> Bahkan bagi negara adidaya, seperti Amerika Serikat, kurangnya tidur dapat menyebabkan kerugian sekitar 411 miliar Dollar Amerika Serikat setiap tahunnya atau setara dengan 2,27% dari Produk Domestik Bruto (PDB)-nya serta mengurangi produktivitas pekerja melalui hilangnya 1,2 juta hari kerja setiap tahunnya.<sup>4</sup> Salah satu penyebab durasi tidur berkurang adalah insomnia.<sup>5-7</sup>

Definisi insomnia bukan hanya terbatas pada masalah durasi tidur, melainkan juga mencakup persepsi subjektif terkait masalah menginisiasi tidur, konsolidasi, serta kualitas tidur yang didapatkan sehingga tidak merasa berenergi ketika bangun atau beraktivitas meskipun terdapat kesempatan yang cukup dan baik untuk tertidur.<sup>8,9</sup> Diagnosis insomnia umumnya ditegakkan dengan kriteria yang disusun oleh *American Psychiatric Association* dalam *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Fifth Edition Text Revision* (DSM-V-TR) atau *International Classification of Sleep Disorders (ICSD) Third Edition*.<sup>5,6</sup> Prevalensi insomnia sangat bergantung pada populasi yang diteliti. Dari hasil studi lintas negara di dunia, didapatkan bahwa sepertiga orang dewasa melaporkan gejala insomnia dengan rata-rata 10% di antaranya memenuhi kriteria diagnosis insomnia.<sup>6</sup> Dari hasil studi *cross sectional* pada *Indonesia Family Life Survey* yang terdiri atas 31.432 Warga Negara Indonesia (WNI) berusia 15 tahun ke atas, didapatkan 11% di antaranya menderita insomnia yang signifikan.<sup>10</sup>



Angka kejadian insomnia semakin meningkat pada kelompok usia lanjut (> 60 tahun), jenis kelamin perempuan, serta kelompok yang menderita gangguan mental seperti kecemasan dan depresi, alkoholik, obesitas, atau hipertensi.<sup>5,8,11</sup> Akan tetapi, besar angka kejadian insomnia tidak diikuti dengan deteksi dini dan pengobatan yang sesuai pada penderitanya karena dirasakan belum mengganggu aktivitas sehari-hari sehingga mayoritas kasus yang ditemukan di fasilitas kesehatan telah menjadi insomnia kronik.<sup>12,13</sup> Insomnia dikategorikan kronik ketika gejalanya dirasakan minimal tiga kali seminggu selama tiga bulan atau lebih.<sup>6</sup> Patofisiologi insomnia kronik yang kompleks mulai dari aspek molekuler hingga perilaku mengakibatkan sulitnya pengobatan sehingga berpotensi menurunkan kualitas hidup fisik dan psikologis penderitanya.<sup>12</sup> Bila ditinjau dari segi fisik, insomnia dapat meningkatkan risiko penyakit kardiovaskular<sup>14</sup>, disfungsi motorik dan kantuk pada siang hari, iritabilitas dan risiko kecelakaan kendaraan bermotor hingga menurunkan performa kerja ataupun akademik<sup>15</sup>, sedangkan dari segi psikologis, insomnia meningkatkan risiko seseorang menderita depresi, ansietas, bahkan bunuh diri.<sup>16</sup> Sementara itu dari aspek ekonomi, diperlukan dana sekitar 1200 Dollar Amerika Serikat per pasien di Amerika Serikat setiap tahunnya untuk mengobati insomnia.<sup>17</sup>

Pengobatan insomnia terbagi menjadi nonfarmakologis berupa *sleep hygiene* dan *cognitive behavioral therapy*, serta farmakologis berupa penggunaan obat, seperti benzodiazepin, agonis nonbenzodiazepin, antihistamin, agonis melatonin, dan antidepresan trisiklik.<sup>11,18</sup> *Cognitive behavioral therapy* direkomendasikan sebagai pengobatan lini pertama insomnia karena efikasi yang superior dibandingkan terapi farmakologis, lebih etis, dan spesifik sesuai dengan kebutuhan pasien, tetapi memiliki kendala pelaksanaan berupa biaya operasional, jumlah terapis yang terbatas, kepatuhan pasien mengikuti terapi hingga penolakan dari pasien yang lebih memilih terapi farmakologis.<sup>7,18,19</sup> Akan tetapi, penggunaan terapi farmakologis memiliki berbagai reaksi obat dengan efikasi terbatas serta rentan disalahgunakan khususnya dari golongan benzodiazepine yang dapat menyebabkan depresi nafas, bahkan kematian.<sup>18,20</sup>

Melatonin yang dihasilkan oleh kelenjar pineal (melatonin endogen) merupakan hormon yang berperan paling utama dalam siklus bangun-tidur dimana produksinya meningkat saat malam hari sehingga menciptakan tidur yang sehat dan membantu mengatur ritme sirkadian tubuh. Selain disintesis secara endogen, melatonin dapat pula diciptakan dalam bentuk sintetis (eksogen).<sup>21</sup> Melatonin eksogen merupakan salah satu modalitas terapi insomnia yang lebih mudah ditoleransi oleh tubuh bahkan konsumsi dosis oral besar (20–100 mg/hari) tidak memberikan perubahan signifikan pada pengukuran fisiologis atau biokimia, serta berpotensi rendah dalam menciptakan ketergantungan bila dibandingkan obat tidur lainnya. Suplementasi melatonin terbukti aman dan efektif untuk meningkatkan latensi onset, durasi, dan kualitas tidur pada anak-anak, remaja, dewasa, dan wanita postmenopause, serta konsumsi melatonin yang konsisten memiliki laju *rebound* yang sangat rendah.<sup>1</sup>

Akan tetapi dalam kondisi penyimpanan tertentu, melatonin eksogen bersifat tidak stabil sehingga terdapat degradasi atau modifikasi isi melatonin pada berbagai suplemen. Dari suatu hasil studi, didapatkan bahwa sediaan melatonin yang dijual memiliki variabilitas kadar melatonin yang tinggi dengan rentang -83% sampai +478% bila dibandingkan dengan angka yang tertera di label kemasan. Aspek yang perlu dikritisi dari hasil temuan ini adalah tingginya kadar melatonin dari angka pada label. Salah satu kemungkinan penyebabnya adalah usaha produsen dalam memastikan produk tersebut bekerja sesuai klaim label dengan asumsi nilai pada label adalah nilai minimum. Selain mengandung melatonin, 8 dari 30 sampel suplemen yang diteliti mengandung serotonin (1,21 µg/ml–74,27 µg/ml). Serotonin merupakan substansi yang dikontrol ketat dan tidak bisa dibeli dalam bentuk suplemen karena dosis kecilnya dapat menimbulkan overdosis dan sindrom serotonin yang fatal. Oleh karena itu, diperlukan modalitas terapi baru yang mampu meningkatkan kadar melatonin dengan tetap memastikan konsistensi dan keamanan suplemen.<sup>22</sup>

Indonesia merupakan negara yang kaya akan kayu manis (*Cinnamomum burmannii*), tetapi mayoritas pemanfaatannya masih sebatas penyedap makanan dan minuman.<sup>23</sup> Penelitian mengenai efek minyak esensial kulit kayu manis

terhadap kesehatan semakin sering dilakukan karena banyak studi yang mengatakan bahwa kayu manis berperan positif dalam menjaga kesehatan ataupun mengobati penyakit. Berdasarkan hasil studi, komponen minyak esensial kulit kayu manis mengandung fraksi nonpolar lipofilik, seperti *trans-cinnamaldehyde* yang memiliki efek antimikrobal, antikanker, antiobesitas, antihiperlipidemik, dan antiinflamasi.<sup>24,25</sup> Efek antiinflamasi kayu manis memberikan hasil yang terbaik ketika dibandingkan dengan 115 herbal lain, seperti jahe, kelapa, dan alpukat.<sup>26</sup> Efek antiinflamasi dari *trans-cinnamaldehyde* dipercaya mampu menghambat kaskade inflamasi sehingga mencegah penurunan neurogenesis bahkan kematian neuron serotonergik sebagai penghasil prekursor melatonin yang penting dalam menjaga ritme sirkadian.<sup>27</sup> Dengan mempertimbangkan efek antiinflamasi yang dimiliki oleh kayu manis dan ketersediaannya yang melimpah dengan harga yang murah di Indonesia, timbul ketertarikan untuk menguji pengaruh fraksi nonpolar kayu manis (*Cinnamomum burmannii*) terhadap kadar melatonin pada tikus putih model insomnia.

## **1.2 Rumusan Masalah**

Bagaimana pengaruh fraksi nonpolar kayu manis (*Cinnamomum burmannii*) terhadap kadar melatonin tikus putih model insomnia?

## **1.3 Tujuan Penulisan**

### **1.3.1 Tujuan Umum**

Mengetahui pengaruh fraksi nonpolar kayu manis (*Cinnamomum burmannii*) terhadap kadar melatonin tikus putih model insomnia.

### **1.3.2 Tujuan Khusus**

- 1.3.2.1 Mengetahui rata-rata kadar melatonin pada masing-masing kelompok perlakuan dengan metode *enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA).
- 1.3.2.2 Menganalisis beda hasil rata-rata kadar melatonin pada masing-masing kelompok perlakuan.

## **1.4 Hipotesis Penelitian**

Terdapat pengaruh pemberian fraksi nonpolar kayu manis terhadap kadar melatonin tikus putih model insomnia.

## **1.5 Manfaat Penelitian**

### **1.5.1 Manfaat Teoritis**

1.5.1.1 Menjadi referensi bagi sejawat terkait penemuan pengobatan baru untuk insomnia menggunakan kayu manis pada penelitian selanjutnya.

1.5.1.2 Memacu eksplorasi lebih jauh terkait potensi kayu manis dalam bidang kesehatan.

### **1.5.2 Manfaat Tata Laksana**

1.5.2.1 Bila dilakukan uji klinis, diharapkan fraksi nonpolar kayu manis dapat digunakan sebagai terapi alternatif insomnia yang efektif.

1.5.2.2 Menjadi referensi uji klinis terkait fraksi nonpolar kayu manis terhadap kadar melatonin tikus putih model insomnia.

### **1.5.3 Manfaat Masyarakat**

1.5.3.1 Masyarakat menjadi lebih sadar untuk meningkatkan pemanfaatan kayu manis selain menjadi bumbu dapur.

1.5.3.2 Masyarakat mampu memperoleh pengobatan insomnia yang aman serta efektif dengan harga yang terjangkau.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Xie Z, Chen F, Li WA, Geng X, Li C, Meng X, et al. A review of sleep disorders and melatonin. *Neurol Res* [Internet]. 2017;39(6):559–65. Available from: <http://dx.doi.org/10.1080/01616412.2017.1315864>
2. Chattu VK, Manzar MD, Kumary S, Burman D, Spence DW, Pandi-Perumal SR. The global problem of insufficient sleep and its serious public health implications. *Healthc*. 2019;7(1):1–16.
3. Watson NF, Badr MS, Belenky G, Bliwise DL, Buxton OM, Buysse D, et al. Recommended amount of sleep for a healthy adult: A joint consensus statement of the American Academy of Sleep Medicine and Sleep Research Society. *J Clin Sleep Med*. 2015;11(6):591–2.
4. Hafner M, Stepanek M, Taylor J, Troxel WM, Stolk C Van. *Why Sleep Matters - The Economic Costs of Insufficient Sleep: A Cross-country Comparative Analysis*. Santa Monica: RAND Corporation; 2016.
5. Sateia MJ. International classification of sleep disorders-third edition highlights and modifications. *Chest* [Internet]. 2014;146(5):1387–94. Available from: <http://dx.doi.org/10.1378/chest.14-0970>
6. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Fifth Edition, Text Revision*. Washington DC: American Psychiatric Association Publishing; 2022.
7. Davidson JR, Dickson C, Han H. Cognitive behavioural treatment for insomnia in primary care : *Br J Gen Pract*. 2019;69(686):e657–64.
8. Bhaskar S, Hemavathy D, Prasad S. Prevalence of Chronic Insomnia in Adult Patients and Its Correlation with Medical Comorbidities. *J Fam Med Prim Care*. 2016;5(4):780–4.
9. Attarian HP, editor. *Clinical Handbook of Insomnia Third Edition*. Switzerland: Springer International Publishing; 2017.
10. Peltzer K, Pengpid S. Prevalence, and social and health correlates of insomnia among persons 15 years and older in Indonesia. *Psychol Heal Med*.

- 2019;24(9):1–12.
11. Gehrman P, Ancoli-Israel S. Insomnia in the elderly. *Insomnia Diagnosis Treat.* 2016;224–34.
  12. Ishak WW, Bagot K, Thomas S, Magakian N, Bedwani D, Larson D, et al. Quality of life in patients suffering from insomnia. *Innov Clin Neurosci.* 2012;9(10):13–26.
  13. Perlis ML, Pigeon WR, Grandner MA, Bishop TM, Riemann D, Ellis JG, et al. Why Treat Insomnia? *J Prim Care Community Heal.* 2021;12.
  14. Javaheri S, Redline S. Insomnia and Risk of Cardiovascular Disease. *Chest* [Internet]. 2017;152(2):435–44. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.chest.2017.01.026>
  15. Kaur H, Spurling BC, Bollu PC. Chronic Insomnia [Internet]. StatPearls Publishing. 2022 [cited 2022 Jul 2]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK526136/>
  16. Fernandez-Mendoza J, Vgontzas AN. Insomnia and its impact on physical and mental health. *Curr Psychiatry Rep.* 2013;15(12):1–14.
  17. Taddei-Allen P. Economic Burden and Managed Care Considerations for the Treatment of Insomnia. *Am J Manag Care* [Internet]. 2020;26:S91–6. Available from: <https://www.ajmc.com/view/economic-burden-and-managed-care-considerations-for-the-treatment-of-insomnia>
  18. 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.
  19. Chand SP, Kuckel DP, Huecker MR. Cognitive Behavior Therapy [Internet]. StatPearls Publishing. 2022 [cited 2022 Jul 3]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470241/>
  20. Madari S, Golebiowski R, Mansukhani MP, Kolla BP. Pharmacological Management of Insomnia. *Neurotherapeutics.* 2021;18:44–52.
  21. Suni E, Dimitriu A. Melatonin and Sleep [Internet]. Sleep Foundation. 2022 [cited 2022 Aug 1]. Available from: <https://www.sleepfoundation.org/melatonin>

22. Erland LAE, Saxena PK. Melatonin Natural Health Products and Supplements: Presence of serotonin and significant variability of melatonin content. *J Clin Sleep Med*. 2017;13(2):275–81.
23. Walangitan J, Lily L, Meilany D. Efek Pemberian Ekstrak Kayu Manis (*Cinnamomum burmannii*) terhadap Gambaran Histopatologi Lambung Tikus Wistar yang Diberi Aspirin. *e-Biomedik*. 2014;2(2):489–95.
24. Kim ME, Na JY, Lee JS. Anti-inflammatory effects of trans-cinnamaldehyde on lipopolysaccharide-stimulated macrophage activation via MAPKs pathway regulation. *Immunopharmacol Immunotoxicol* [Internet]. 2018;40(3):219–24. Available from: <https://doi.org/10.1080/08923973.2018.1424902>
25. National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Summary for CID 637511, Cinnamaldehyde [Internet]. 2022 [cited 2022 Jul 3]. Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Cinnamaldehyde>
26. Gunawardena D, Shanmugam K, Low M, Bennett L, Govindaraghavan S, Head R, et al. Determination of anti-inflammatory activities of standardised preparations of plant- and mushroom-based foods. *Eur J Nutr*. 2014;53(1):335–43.
27. 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.
28. Cardinali DP, Srinivasan V, Brzezinski A, Brown GM. Melatonin and its analogs in insomnia and depression. *J Pineal Res*. 2012;52(4):365–75.
29. Zhao D, Yu Y, Shen Y, Liu Q, Zhao Z, Sharma R, et al. Melatonin synthesis and function: Evolutionary history in animals and plants. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10(APR):1–16.
30. Tubbs AS, Dollish HK, Fernandez F, Grandner MA. The basics of sleep physiology and behavior. In: *Sleep and Health* [Internet]. Philadelphia: Elsevier; 2019. p. 3–10. Available from: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-815373-4.00001-0>



31. Patel AK, Reddy V, Araujo JF. Physiology, Sleep Stages - StatPearls - NCBI Bookshelf [Internet]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK526132/>
32. Carley DW, Farabi SS. Physiology of sleep. *Diabetes Spectr*. 2016;29(1):5–9.
33. Okechukwu CE. The neurophysiologic basis of the human sleep–wake cycle and the physiopathology of the circadian clock: a narrative review. *Egypt J Neurol Psychiatry Neurosurg* [Internet]. 2022;58(1). Available from: <https://doi.org/10.1186/s41983-022-00468-8>
34. Jan Stenvers D, Van Dorp R, Foppen E, Mendoza J, Opperhuizen AL, Fliers E, et al. Dim light at night disturbs the daily sleep-wake cycle in the rat. *Sci Rep* [Internet]. 2016;6(May):4–15. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/srep35662>
35. Mure LS. Intrinsically Photosensitive Retinal Ganglion Cells of the Human Retina. *Front Neurol*. 2021;12(March):1–10.
36. Jagannath A, Hughes S, Abdelgany A, Potheary CA, Di Pretoro S, Pires SS, et al. Isoforms of Melanopsin Mediate Different Behavioral Responses to Light. *Curr Biol* [Internet]. 2015;25(18):2430–4. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cub.2015.07.071>
37. Jagannath A, Peirson SN, Foster RG. Sleep and circadian rhythm disruption in neuropsychiatric illness. *Curr Opin Neurobiol* [Internet]. 2013;23(5):888–94. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.conb.2013.03.008>
38. Wang Y, Yang W, Zhang P, Ding Z, Wang L, Cheng J. Effects of light on the sleep-wakefulness cycle of mice mediated by intrinsically photosensitive retinal ganglion cells. *Biochem Biophys Res Commun* [Internet]. 2022;592:93–8. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2022.01.023>
39. Piorz V, Tam SKE, Hughes S, Potheary CA, Jagannath A, Hankins MW, et al. Melanopsin Regulates Both Sleep-Promoting and Arousal-Promoting Responses to Light. *PLoS Biol*. 2016;14(6):1–24.
40. Grivas TB, Savvidou OD. Melatonin the “light of night” in human biology and adolescent idiopathic scoliosis. *Scoliosis*. 2007;2(1):1–14.

41. Stauch B, Johansson LC, Cherezov V. Structural insights into melatonin receptors. *FEBS J.* 2020;287(8):1496–510.
42. 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.
43. Doghramji K. Melatonin and its receptors: A new class of sleep-promoting agents. *J Clin Sleep Med.* 2007;3(5 SUPPL.).
44. Cheng J, Wu F, Zhang M, Ding D, Fan S, Chen G, et al. The Interaction Between the Ventrolateral Preoptic Nucleus and the Tuberomammillary Nucleus in Regulating the Sleep-Wakefulness Cycle. *Front Neurosci.* 2020;14(December):1–9.
45. Ma MA, Morrison EH. Neuroanatomy, Nucleus Suprachiasmatic - StatPearls - NCBI Bookshelf [Internet]. 2021 [cited 2022 Jul 11]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK546664/>
46. Li S Bin, de Lecea L. The hypocretin (orexin) system: from a neural circuitry perspective. *Neuropharmacology* [Internet]. 2020;167(January):107993. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2020.107993>
47. Holst SC, Landolt HP. Sleep-Wake Neurochemistry. *Sleep Med Clin.* 2018;13(2):137–46.
48. Levenson JC, Kay DB, Buysse DJ. The pathophysiology of insomnia. *Chest.* 2015;147(4):1179–92.
49. Thakkar MM. Histamine in the regulation of wakefulness. *Sleep Med Rev* [Internet]. 2011;15(1):65–74. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.smr.2010.06.004>
50. De Oliveira PG, Ramos MLS, Amaro AJ, Dias RA, Vieira SI. Gi/O-protein coupled receptors in the aging brain. *Front Aging Neurosci.* 2019;11(APR):1–24.
51. Mathiesen JM, Vedel L, Bräuner-Osborne H. CAMP biosensors applied in molecular pharmacological studies of G protein-coupled receptors. *Methods Enzymol.* 2013;522:191–207.
52. Zhao J, Deng Y, Jiang Z, Qing H. G protein-coupled receptors (GPCRs) in

- Alzheimer's disease: A focus on BACE1 related GPCRs. *Front Aging Neurosci.* 2016;8(MAR):1–15.
53. Guo H, Cheng Y, Wang C, Wu J, Zou Z, Niu B, et al. FFPM, a PDE4 inhibitor, reverses learning and memory deficits in APP/PS1 transgenic mice via cAMP/PKA/CREB signaling and anti-inflammatory effects. *Neuropharmacology* [Internet]. 2017;116:260–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuropharm.2017.01.004>
  54. Wang H, Xu J, Lazarovici P, Quirion R, Zheng W. cAMP Response Element-Binding Protein (CREB): A Possible Signaling Molecule Link in the Pathophysiology of Schizophrenia. *Front Mol Neurosci.* 2018;11(August):1–14.
  55. Wimmer ME, Cui R, Blackwell JM, Abel T. Cyclic AMP response element-binding protein is required in excitatory neurons in the forebrain to sustain wakefulness. *Sleep.* 2021;44(6):1–11.
  56. Grinder MH, Jessu R, Kabir R. Physiology, Action Potential - StatPearls - NCBI Bookshelf [Internet]. 2021 [cited 2022 Jul 11]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538143/>
  57. 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.
  58. 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>
  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. Waterhouse J, Fukuda Y, Morita T. Daily rhythms of the sleep-wake cycle. *J Physiol Anthropol* [Internet]. 2012;31(1):1–14. Available from: <http://www.jphysiolanthropol.com/content/31/1/5>
62. Sarker SD, Nahar L. An introduction to natural products isolation. In: *Natural Product Isolation*. 2012.
63. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. *Farmakope Herbal Indonesia*. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia; 2017.
64. Abubakar AR, Haque M. Preparation of Medicinal Plants : Basic Extraction and Fractionation Procedures for Experimental Purposes. *J Pharm Bioallied Sci*. 2020;12(1).
65. Zhang QW, Lin LG, Ye WC. Techniques for extraction and isolation of natural products: A comprehensive review. *Chinese Med (United Kingdom)* [Internet]. 2018;13(1):1–26. Available from: <https://doi.org/10.1186/s13020-018-0177-x>
66. Romanik G, Gilgenast E, Przyjazny A, Kamiński M. Techniques of preparing plant material for chromatographic separation and analysis. *J Biochem Biophys Methods*. 2007;70(2):253–61.
67. Brielmann HL, Kaufman PB, Kirakosyan A, Cseke LJ, Warber SL, Duke JA. *Natural Products from Plants*, second edition. 2nd ed. Boca Raton: Taylor & Francis; 2016.
68. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. *Farmakognisi dan Fitokimia*. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia; 2016.
69. Houghton PJ, Raman A. *Laboratory Handbook for the Fractionation of Natural Extracts*. Laboratory Handbook for the Fractionation of Natural Extracts. 1998.
70. De Monte C, Carradori S, Granese A, Di Pierro GB, Leonardo C, De Nunzio C. Modern extraction techniques and their impact on the pharmacological profile of *Serenoa repens* extracts for the treatment of lower urinary tract symptoms. *BMC Urol*. 2014;14(1):1–11.
71. RI D. *Parameter Standar Umum Ekstrak Tumbuhan Obat*. 2000;

72. Altemimi A, Lakhssassi N, Baharlouei A, Watson DG, Lightfoot DA. Phytochemicals: Extraction, isolation, and identification of bioactive compounds from plant extracts. *Plants*. 2017;6(4).
73. Gupta A, Naraniwal M, Kothari V. Modern Extraction Methods for Preparation of Bioactive Plant Extracts. 2012;1(1):8–26.
74. Bjørnstad T. Introduction to Liquid-liquid Extraction - Lecture Compendium. Oslo: Institute of Chemistry University of Oslo; 2018.
75. Sasidharan S, Chen Y, Saravanan D, Sundram KM, Latha LY. Extraction, Isolation, and Characterization of Bioactive Compounds from Plants' Extracts. *Afr J Tradit Complement Altern Med [Internet]*. 2011;8(1):1–10. Available from: [http://link.springer.com/10.1007/978-3-540-69153-2\\_6](http://link.springer.com/10.1007/978-3-540-69153-2_6)
76. Rahardjo AP, Fauzantoro A, Gozan M. Fractionation and characterization of semi polar and polar compounds from leaf extract *Nicotiana tabaccum L.* reflux ethanol extraction results. *AIP Conf Proc*. 2018;1933(April).
77. Ervina M, Nawu YE, Esar SY. Comparison of in vitro antioxidant activity of infusion, extract and fractions of Indonesian Cinnamon (*Cinnamomum burmannii*) bark. *Int Food Res J*. 2016;23(3):1346–50.
78. Prasad KN, Yang B, Dong X, Jiang G, Zhang H, Xie H, et al. Flavonoid contents and antioxidant activities from *Cinnamomum* species. *Innov Food Sci Emerg Technol [Internet]*. 2009;10(4):627–32. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ifset.2009.05.009>
79. Menggala SR, Damme P V. Improving *Cinnamomum Burmannii* Blume Value Chains for Farmer Livelihood in Kerinci, Indonesia. *Eur J Med Nat Sci*. 2018;2(1):23.
80. Idris H, Mayura E. *Teknologi Budidaya dan Pasca Panen Kayu Manis*. Bogor: Balai Penelitian Tanaman Rempah dan Obat; 2019. 1–15 p.
81. Integrated Taxonomic Information System. *Cinnamomum burmannii* (Nees & T. Nees) Blume [Internet]. 2022 [cited 2022 Jul 4]. Available from: [https://www.itis.gov/servlet/SingleRpt/SingleRpt?search\\_topic=TSN&search\\_value=501525#null](https://www.itis.gov/servlet/SingleRpt/SingleRpt?search_topic=TSN&search_value=501525#null)
82. Erb M, Kliebenstein DJ. Plant Secondary Metabolites as Defenses,

- Regulators, and Primary Metabolites: The Blurred Functional Trichotomy. *Plant Physiol* [Internet]. 2020;184(1):39–52. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7479915/>
83. Pott DM, Osorio S, Vallarino JG. From central to specialized metabolism: An overview of some secondary compounds derived from the primary metabolism for their role in conferring nutritional and organoleptic characteristics to fruit. *Front Plant Sci*. 2019;10(June).
  84. Averagesch NJH, Krömer JO. Metabolic engineering of the shikimate pathway for production of aromatics and derived compounds-Present and future strain construction strategies. *Front Bioeng Biotechnol*. 2018;6(MAR).
  85. Budiastuti, Andini YW, Cahyasari IA, Primaharinastiti R, Sukardiman. Standardization Bark of *Cinnamomum burmannii* Nees Ex Bl. From five areas of Indonesia. *Pharmacogn J*. 2020;12(3):578–88.
  86. Mishra R, Verma S, Pandey P, Khan F. Evaluation of Antifungal Efficacy of *Cinnamomum zeylanicum* Bark Oil. *Ambient Sci*. 2021;8(1).
  87. 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.
  88. Utcharyakiat I, Surassmo S, Jaturanpinyo M, Khuntayaporn P, Chomnawang MT. Efficacy of cinnamon bark oil and cinnamaldehyde on anti-multidrug resistant *Pseudomonas aeruginosa* and the synergistic effects in combination with other antimicrobial agents. *BMC Complement Altern Med* [Internet]. 2016;16(1):1–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s12906-016-1134-9>
  89. Al-Dhubiab BE. Pharmaceutical applications and phytochemical profile of *Cinnamomum burmannii*. *Pharmacogn Rev*. 2012;6(12):125–31.
  90. Beji RS, Khemir S, Wannes WA, Ayari K, Ksouri R. Antidiabetic, antihyperlipidemic and antioxidant influences of the spice cinnamon (*Cinnamomum zeylanicum*) in experimental rats. *Brazilian J Pharm Sci*. 2018;54(2):2–9.
  91. Budiastuti B, Sukardiman S, Primaharinastiti R, Nurcholida R. Anti-

- Inflammatory Activity of Cinnamon Bark Oil (*Cinnamomum Burmannii* (Nees & T. Nees) Blume) From Kerinci Regency of Indonesia. 2021;(October).
92. Hidayat R, Wulandari P, Marchira CR, Pratiti B. Efficacy of cinnamon extract (*Cinnamomum burmannii*) as supplementation in lir-psychotic-induced rats through oxidative stress regulation in neuronal cells. *Open Access Maced J Med Sci*. 2021;9(A):177–82.
  93. Bellettato CM, Scarpa M. Possible strategies to cross the blood–brain barrier. *Ital J Pediatr*. 2018;44(S2).
  94. Wei L, Lin M, Han B, Deng X, Hou W, Liao Q, et al. The Comparison of Cinnamomi Cortex and *Cinnamomum burmannii* Blume Using <sup>1</sup>H NMR and GC-MS Combined with Multivariate Data Analysis. *Food Anal Methods*. 2016;9(9):2419–28.
  95. Mutha RE, Tatiya AU, Surana SJ. Flavonoids as natural phenolic compounds and their role in therapeutics: an overview. *Futur J Pharm Sci [Internet]*. 2021 Dec 20;7(1):25. Available from: <https://fjps.springeropen.com/articles/10.1186/s43094-020-00161-8>
  96. Velásquez-Jiménez D, Corella-Salazar DA, Zuñiga-Martínez BS, Domínguez-Avila JA, Montiel-Herrera M, Salazar-López NJ, et al. Phenolic compounds that cross the blood–brain barrier exert positive health effects as central nervous system antioxidants. *Food Funct [Internet]*. 2021;12(21):10356–69. Available from: <http://xlink.rsc.org/?DOI=D1FO02017J>
  97. Sánchez-Martínez JD, Valdés A, Gallego R, Suárez-Montenegro ZJ, Alarcón M, Ibañez E, et al. Blood–Brain Barrier Permeability Study of Potential Neuroprotective Compounds Recovered From Plants and Agri-Food by-Products. *Front Nutr [Internet]*. 2022 Jun 16;9. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnut.2022.924596/full>
  98. Zeb A. Concept, mechanism, and applications of phenolic antioxidants in foods. *J Food Biochem*. 2020;44(9):1–22.
  99. 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;2017(FEBRUARY).
100. 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.
  101. Wu J rong, Zhong W jie, Chen Z dong, Zhu B qi, Jiang Y yun, Wierzbicki PM. The protective impact of Trans-Cinnamaldehyde (TCA) against the IL-1b induced inflammation in in vitro osteoarthritis model by regulating PI3K/AKT pathways. *Folia Histochem Cytobiol [Internet].* 2020 Dec 30;58(4):264–71. Available from: [https://journals.viamedica.pl/fovia\\_histochemica\\_cytobiologica/article/view/70641](https://journals.viamedica.pl/fovia_histochemica_cytobiologica/article/view/70641)
  102. Kim DH, Kim CH, Kim MS, Kim JY, Jung KJ, Chung JH, et al. Suppression of age-related inflammatory NF- $\kappa$ B activation by cinnamaldehyde. *Biogerontology.* 2007;8(5):545–54.
  103. Ma YY, Huo HR, Li CH, Zhao BS, Li LF, Sui F, et al. Effects of cinnamaldehyde on PGE2 release and TRPV4 expression in mouse cerebral microvascular endothelial cells induced by interleukin-1 $\beta$ . *Biol Pharm Bull.* 2008;31(3):426–30.
  104. Liao BC, Hsieh CW, Lin YC, Wung BS. The glutaredoxin/glutathione system modulates NF- $\kappa$ B activity by glutathionylation of p65 in cinnamaldehyde-treated endothelial cells. *Toxicol Sci.* 2010;116(1):151–63.
  105. Bollu PC, Kaur H. *Sleep Medicine: Insomnia and Sleep.* Mo Med. 2019;116(1):68–75.
  106. Sadock BJ, Sadock VA, Ruiz P. *Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry.* Philadelphia: Wolters Kluwer; 2021.
  107. Krystal AD, Prather AA, Ashbrook LH. The assessment and management of insomnia: an update. *World Psychiatry.* 2019;18(3):337–52.
  108. Bonnet MH, Arand DL. *Clinical Handbook of Insomnia.* Clin Handb Insomnia. 2017;41–57.
  109. Wright CD, Tiani AG, Billingsley AL, Steinman SA, Larkin KT, McNeil



- DW. A Framework for Understanding the Role of Psychological Processes in Disease Development, Maintenance, and Treatment: The 3P-Disease Model. *Front Psychol.* 2019;10(November):1–15.
110. Maslim R. *Buku Saku Diagnosis Gangguan Jiwa Rujukan Ringkas dari PPDGJ-III, DSM-5, ICD-11.* Jakarta: Bagian Ilmu Kedokteran Jiwa FK Unika Atma Jaya Jakarta; 2019.
  111. Morin CM, Drake CL, Harvey AG, Krystal AD, Manber R, Riemann D, et al. Insomnia disorder. *Nat Rev Dis Prim* [Internet]. 2015;1:1–18. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrdp.2015.26>
  112. Kumar A, Rinwa P, Kaur G, MacHawal L. Stress: Neurobiology, consequences and management. *J Pharm Bioallied Sci.* 2013;5(2):91–7.
  113. Zisapel N. New perspectives on the role of melatonin in human sleep, circadian rhythms and their regulation. *Br J Pharmacol.* 2018;175(16):3190–9.
  114. 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-galactosef and para-chlorophenylalanine. *Exp Ther Med.* 2020;3228–36.
  115. Liu X, Yuan Z, Zeng C, Huang Y, Xu X, Guo W, et al. Role of the Volatile Components in the Anti-insomnia Effect of Jiao-Tai-Wan in PCPA-induced Insomnia Rats. *Clin Complement Med Pharmacol* [Internet]. 2022;2(1):100023. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ccmp.2022.100023>
  116. 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.
  117. 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.
  118. Kritis AA, Stamoula EG, Paniskaki KA, Vavilis TD. Researching glutamate – induced cytotoxicity in different cell lines: A comparative/collective analysis/study. *Front Cell Neurosci.* 2015;9(March):1–18.

119. Villela D, Atherino VF, Lima LDS, Moutinho AA, Amaral FG Do, Peres R, et al. Modulation of pineal melatonin synthesis by glutamate involves paracrine interactions between pinealocytes and astrocytes through NF- $\kappa$ B Activation. *Biomed Res Int*. 2013;2013.
120. Kalmbach DA, Cuamatzi-Castelan AS, Tonnu C V., Tran KM, Anderson JR, Roth T, et al. Hyperarousal and sleep reactivity in insomnia: Current insights. *Nat Sci Sleep*. 2018;10:193–201.
121. 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.
122. Germany Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG). Cognitive Behavioral Therapy [Internet]. 2016 [cited 2022 Jul 7]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279297/>
123. Dutta SD, Patel DK, Ganguly K, Lim KT. Effects of GABA/ $\beta$ -glucan supplements on melatonin and serotonin content extracted from natural resources. *PLoS One* [Internet]. 2021;16(3 March 2021):1–15. Available from: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0247890>
124. Frohlich J. Rats and Mice. Ferrets, Rabbit Rodents [Internet]. 2020;345–67. Available from: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/en/mdl-20203177951%0Ahttp://dx.doi.org/10.1038/s41562-020-0887-9%0Ahttp://dx.doi.org/10.1038/s41562-020-0884-z%0Ahttps://doi.org/10.1080/13669877.2020.1758193%0Ahttp://serisc.org/journals/index.php/IJAST/article>
125. Liu E, Fan J. *Fundamentals of Laboratory Animal Science*. Boca Raton: CRC Press; 2018.
126. Olson E, Graham D. Animal Models in Pharmacogenomics. In: *Handbook of Pharmacogenomics and Stratified Medicine* [Internet]. Elsevier Inc.; 2014. p. 73–87. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-386882-4.00005-0>
127. Koolhaas JM. The Laboratory Rat. In: *The UFAW Handbook on the Care and Management of Laboratory and Other Research Animals: Eighth Edition*.

2010. p. 311–26.
128. Colby LA, Nowland MH, Kennedy LH. *Clinical Laboratory Animal Medicine : An Introduction* [Internet]. Hoboken: Wiley-Blackwell; 2020. Available from: [https://www.researchgate.net/publication/269107473\\_What\\_is\\_governance/link/548173090cf22525dcb61443/download%0Ahttp://www.econ.upf.edu/~reynal/Civil\\_wars\\_12December2010.pdf%0Ahttps://think-asia.org/handle/11540/8282%0Ahttps://www.jstor.org/stable/41857625](https://www.researchgate.net/publication/269107473_What_is_governance/link/548173090cf22525dcb61443/download%0Ahttp://www.econ.upf.edu/~reynal/Civil_wars_12December2010.pdf%0Ahttps://think-asia.org/handle/11540/8282%0Ahttps://www.jstor.org/stable/41857625)
  129. Hofstetter J, Suckow MA, Hickman DL. Morphophysiology. In: *The Laboratory Rat*. 2006. p. 93–125.
  130. Maynard RL, Downes N. *Anatomy and Histology of the Laboratory Rat in Toxicology and Biomedical Research*. Philadelphia: Elsevier; 2019.
  131. Snyder JM, Hagan CE, Bolon B, Keene CD. Nervous System. In: Treuting PM, Dintzis SM, Montine KS, editors. *Comparative Anatomy and Histology: A Mouse, Rat, and Human Atlas*. Philadelphia: Elsevier; 2018.
  132. McCormick DL. Preclinical Evaluation of Carcinogenicity Using Standard-Bred and Genetically Engineered Rodent Models [Internet]. Second Edi. *A Comprehensive Guide to Toxicology in Nonclinical Drug Development*. Elsevier Inc.; 2017. 273–292 p. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-803620-4.00012-8>
  133. Carere C, Maestriperi D. *Animal Personalities Behavior Physiology, and Evolution*. Chicago: The University of Chicago Press; 2013.
  134. Pawlyk AC, Morrison AR, Ross RJ, Brennan FX. Stress-induced changes in sleep in rodents: Models and mechanisms. *Neurosci Biobehav Rev*. 2008;32(1):99–117.
  135. Galef BG. Norway Rats. *Encycl Anim Behav*. 2009;573–8.
  136. Toth LA, Bhargava P. Animal models of sleep disorders. *Comp Med*. 2013;63(2):91–104.
  137. Revel FG, Gottowik J, Gatti S, Wettstein JG, Moreau JL. Rodent models of insomnia: A review of experimental procedures that induce sleep disturbances. *Neurosci Biobehav Rev*. 2009;33(6):874–99.

138. Cano G, Mochizuki T, Saper CB. Neural circuitry of stress-induced insomnia in rats. *J Neurosci*. 2008;28(40):10167–84.
139. 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.
140. Zhao Q, Luo L, Qiao Y, Zhang J. Effects of Evodia rutaecarpa Acupoint Sticking Therapy on Rats with Insomnia Induced by Para-Chlorophenylalanine in 5-HT1A and 5-HT2A Gene Expressions. *Brazilian Arch Biol Technol*. 2022;65.
141. Xiao-juan R, Guan-ying W, Xing-ping Z, Qing-quan W, Zhi-peng P. Sedative and Hypnotic Effects and Transcriptome Analysis of *Polygala tenuifolia* in Aged Insomnia Rats. *Chinese Journal Integr Med*. 2020;26(6):434–41.
142. 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>
143. Murray NM, Buchanan GF, Richerson GB. Insomnia Caused by Serotonin Depletion is Due to Hypothermia. *Sleep*. 2015;38(12):1985–93.
144. 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>
145. 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>
146. Liu T, Zhang L, Joo D, Sun SC. NF- $\kappa$ B signaling in inflammation. *Signal*

- Transduct Target Ther. 2017;2(April).
147. Xue Q, Yan Y, Zhang R, Xiong H. Regulation of iNOS on immune cells and its role in diseases. *Int J Mol Sci.* 2018;19(12).
  148. López DE, Ballaz SJ. The Role of Brain Cyclooxygenase-2 (Cox-2) Beyond Neuroinflammation: Neuronal Homeostasis in Memory and Anxiety. *Mol Neurobiol.* 2020;57(12):5167–76.
  149. Huang ZL, Sato Y, Mochizuki T, Okada T, Qu WM, Yamatodani A, et al. Prostaglandin E2 activates the histaminergic system via the EP4 receptor to induce wakefulness in rats. *J Neurosci.* 2003;23(14):5975–83.
  150. 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* [Internet]. 2018 Dec 6;2(3):35–44. Available from: <https://bioscmed.com/index.php/bsm/article/view/61>
  151. Amin M, Saleh I, Hidayat R. The Anticancer Activity of Srikaya Leaves Fraction (*Annona squamosa* L.): An In Vitro Study. *Biosci Med J Biomed Transl Res.* 2019;3(4):39–44.
  152. Mubaroq H, Hidayat R, Marwoto J. Efikasi Ekstrak Kayu Manis (*Cinnamomum burmannii*) terhadap Kadar Melatonin pada Tikus Putih Galur Wistar Model Insomnia [Internet]. Universitas Sriwijaya; 2021. Available from: <https://repository.unsri.ac.id/59716/>
  153. Nair A, Jacob S. A simple practice guide for dose conversion between animals and human. *J Basic Clin Pharm* [Internet]. 2016;7(2):27. Available from: <http://www.jbclinpharm.org/text.asp?2016/7/2/27/177703>
  154. Tang N na, Wu C wen, Chen M qi, Zeng X ai, Wang X feng, Zhang Y, et al. Therapeutic effects of Jiaotai pill on rat insomnia via regulation of GABA signal pathway. *Trop J Pharm Res* [Internet]. 2017 Oct 4;16(9):2135. Available from: <https://www.ajol.info/index.php/tjpr/article/view/161845>
  155. Hidayat R, Wulandari P, Reagan M. The Potential of Cinnamon Extract (*Cinnamomum burmanii*) as Anti-insomnia Medication through Hypothalamus Pituitary Adrenal Axis Improvement in Rats. *Acta Med Acad.*

- 2022;51(2):79.
156. 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;7:100111. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bbih.2020.100111>
  157. 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.