

SKRIPSI

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



AIDI ALIFIA PUTRI

04011281924097

PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS SRIWIJAYA

2022

SKRIPSI

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

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



AIDI ALIFIA PUTRI

04011281924097

PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS SRIWIJAYA

2022

HALAMAN PENGESAHAN

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

LAPORAN AKHIR SKRIPSI

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

Oleh:

AIDI ALIFIA PUTRI
04011281924097

Palembang, 09 Desember 2022
Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya

Pembimbing I

dr. Rachmat Hidayat, M. Sc
NIP. 198705212012121002

Pembimbing II

Senti Purnamasari, S. ST, M. Bm4
NIP. 198909152019032022

Penguji I

dr. Zieke Maritska, M. Si, Mcd
NIP. 198403262010122004

Penguji II

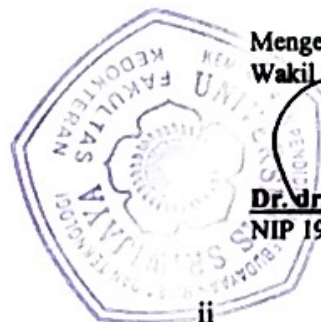
dr. Nita Parisa, M. Bmd
NIP. 198812132014042001

Koordinator Program Studi
Pendidikan Dokter

dr. Susilawati, M.Kes
NIP 197802272010122001

Mengetahui,
Wakil Dekan I

Dr. dr. Irfannuddin, Sp.KO., M.Pd.Ked
NIP 197306131999031001



HALAMAN PERSETUJUAN

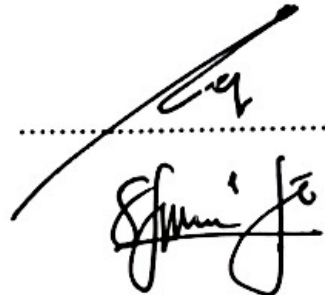
Karya tulis ilmiah berupa Laporan Akhir Skripsi ini dengan judul "Pengaruh Fraksi Nonpolar Kayu Manis (*Cinnamomum burmannii*) terhadap Kadar GABA Tikus Putih Model Insomnia" telah dipertahankan di hadapan Tim Penguji Karya Tulis Ilmiah Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas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

Palembang, 15 Desember 2022

Tim Penguji Karya Tulis Ilmiah berupa Laporan Akhir Skripsi

Pembimbing I

dr. Rachmat Hidayat, M. Sc
NIP. 198705212012121002



Pembimbing II

Septi Purnamasari, S. ST, M. Bmd
NIP. 198909152019032022



Penguji I

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



Penguji II

dr. Nita Parisa, M. Bmd
NIP. 198812132014042001




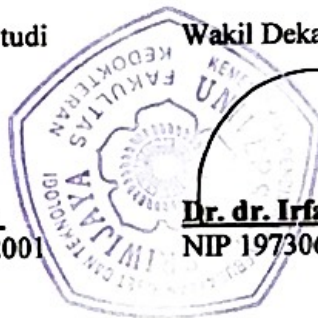
Mengetahui,

Koordinator Program Studi
Pendidikan Dokter


dr. Susilawati, M.Kes
NIP 197802272010122001

Wakil Dekan I


Dr. dr. Irfannuddin, Sp.KO., M.Pd.Ked.
NIP 19730613199903001



HALAMAN PERNYATAAN INTEGRITAS

Yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : Aidi Alifia Putri

NIM : 04011281924097

Judul : Pengaruh Fraksi Nonpolar Kayu Manis (*Cinnamomum burmannii*) terhadap Kadar GABA 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, 05 Desember 2022



Aidi Alifia Putri

ABSTRAK

PENGARUH FRAKSI NONPOLAR KAYU MANIS (*Cinnamomum burmanii*) TERHADAP KADAR GABA TIKUS PUTIH MODEL INSOMNIA

(Aidi Alifia Putri, 05 Desember 2022, 106 halaman)

Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya

Latar belakang: Insomnia merupakan gangguan tidur yang berdampak buruk bagi kesehatan dan kualitas hidup. Terapi menggunakan agonis reseptor GABA-A memiliki berbagai efek samping. Kayu manis mengandung senyawa antiinflamasi dan antioksidan. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh fraksi nonpolar kayu manis (FNKM) terhadap kadar GABA.

Metode: Penelitian ini merupakan penelitian eksperimen *in vivo post-test only* dengan kelompok kontrol. Tiga puluh ekor tikus Wistar jantan dibagi menjadi enam kelompok perlakuan yaitu kelompok kontrol normal, kontrol negatif (PCPA + Na-CMC 0,5%), kontrol positif (PCPA + estazolam 0,1 mg/kgBB), dan yang mendapat dosis FNKM 5 mg/kgBB, 10 mg/kgBB, dan 20 mg/kgBB. FNKM diperoleh melalui metode corong pisah dengan pelarut n-heksana dari simplisia kayu manis yang dimaserasi dengan etanol 96%. Induksi insomnia pada tikus dilakukan dengan pemberian *p-chlorophenylalanine* (PCPA) 300 mg/kgBB melalui injeksi intraperitoneal selama dua hari. Pemberian FNKM dan Na-CMC 0,5% dilakukan dengan sonde intragastrik selama 14 hari. Setelah itu, tikus dieuthanasia dan diambil jaringan hipotalamusnya untuk diukur kadar GABA dengan ELISA. Semua analisis statistik, baik univariat, bivariat, maupun univariat dilakukan dengan menggunakan IBM SPSS *Statistics* 26.

Hasil: Semua kelompok FNKM memiliki kadar GABA lebih tinggi daripada kontrol negatif. Peningkatan kadar GABA pada semua kelompok yang diberikan FNKM bermakna secara statistik ($p\text{ val} < 0,05$). FNKM dosis 10 mg/kgBB dan 20 mg/kgBB memiliki efek yang lebih baik dalam meningkatkan kadar GABA hewan uji dibandingkan estazolam 0,1 mg/kgBB.

Kesimpulan: FNKM berpengaruh dalam meningkatkan kadar GABA di hipotalamus tikus putih pada model insomnia.

Kata Kunci: Fraksi nonpolar, *Cinnamomum burmanii*, insomnia, GABA

ABSTRACT

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

(Aidi Alifia Putri, December 5th, 2022, 106 pages)

Faculty of Medicine, Sriwijaya University

Background: Insomnia is a sleep disorder that adversely affects health and quality of life. Therapy using GABA-A receptor agonists has a variety of side effects. Cinnamon contains anti-inflammatory and antioxidant compounds. This study aims to determine the effect of cinnamon nonpolar fraction (CNF) on GABA levels.

Methods: This study is an experimental study *in vivo* post-test only with a control group. Thirty male Wistar rats were divided into six treatment groups, namely the normal control group, negative control (PCPA + Na-CMC 0.5%), positive control (PCPA + estazolam 0.1 mg/kgBW), and those who received CNF doses of 5 mg/kgBW, 10 mg/kgBW, and 20 mg/kgBW. CNF was obtained through a separation funnel method with n-hexane solvent from cinnamon simplicia that macerated with 96% ethanol. Induction of insomnia in rats was carried out by administration of p-chlorophenylalanine (PCPA) 300 mg/kgBW via intraperitoneal injection for two days. Administration of CNF and Na-CMC 0.5% was performed with intragastric sonde for 14 days. After that, the rats were euthanized and their hypothalamic tissue was taken to measure GABA levels with ELISA. All statistical analyses, whether univariate, bivariate, or univariate, were performed using IBM SPSS Statistics 26.

Results: All CNF groups had higher GABA levels than negative controls. The increase in GABA levels in all groups given CNF was statistically meaningful (p val <0.05). CNF doses of 10 mg/kgBW and 20 mg/kgBW had a better effect in increasing GABA levels of test animals compared to estazolam 0.1 mg/kgBW.

Conclusion: CNF had an effect in increasing GABA levels in the hypothalamus of white rats in a model of insomnia.

Keywords: nonpolar fraction, *Cinnamomum burmannii*, insomnia, GABA

RINGKASAN

PENGARUH FRAKSI NONPOLAR KAYU MANIS (*Cinnamomum burmanni*) TERHADAP KADAR GABA TIKUS PUTIH MODEL INSOMNIA

Karya tulis ilmiah berupa skripsi, 05 Desember 2022

Aidi Alifia Putri, dibimbing oleh dr. Rachmat Hidayat, M. Sc, dan Septi Purnamasari, S. ST., M. Bmd.

Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Sriwijaya

xx + 106 halaman, 6 tabel, 22 gambar, 6 lampiran

Insomnia merupakan suatu kondisi gangguan tidur yang berefek buruk pada kesehatan dan kualitas hidup. GABA merupakan salah satu neurotransmitter yang memegang peran penting dalam regulasi kondisi insomnia. Hal ini dibuktikan dengan penggunaan obat golongan *benzodiazepine* yang bekerja pada reseptor GABA-A sebagai modalitas terapi insomnia. Meskipun memiliki banyak manfaat jangka pendek, pengobatan dengan golongan *benzodiazepine* memiliki berbagai macam efek samping. Oleh karena itu, dibutuhkan alternatif lain yang dapat digunakan, seperti kayu manis (*Cinnamomum burmannii*) yang banyak mengandung senyawa antiinflamasi dan antioksidan. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh fraksi nonpolar kayu manis terhadap kadar GABA.

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental laboratorium secara *in vivo* tipe *post-test only* dengan kelompok kontrol. Tiga puluh ekor tikus putih jantan galur Wistar dibagi ke dalam enam kelompok perlakuan, yaitu 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 diperoleh melalui metode *separation funnel* dengan pelarut n-heksana dari simplisia kayu manis yang dimaserasi dengan etanol 96%. Induksi insomnia pada tikus dilakukan dengan pemberian *p-chlorophenylalanine* (PCPA) 300 mg/kgBB melalui injeksi intraperitoneal selama dua hari. Pemberian FNKM dan Na-CMC 0,5% dilakukan dengan sonde intragastrik selama 14 hari. Setelah itu, tikus dieuthanasia dan diambil jaringan hipotalamusnya untuk diukur kadar GABA dengan *enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA). Proses analisis statistik, baik univariat, bivariat, dan multivariat dilakukan dengan menggunakan *software IBM SPSS Statistic 26*.

Rerata kadar GABA setiap kelompok dalam ng/mL secara berurutan adalah $12,760 \pm 0,114$; $6,820 \pm 0,083$; $8,480 \pm 0,08$; $7,200 \pm 0,100$; $8,960 \pm 0,054$; $10,080 \pm 0,238$. Peningkatan kadar GABA pada semua kelompok yang diberikan FNKM bermakna secara statistik ($p \text{ val} < 0,05$). Dosis FNKM 10 mg/kgBB dan 20 mg/kgBB memberikan pengaruh yang lebih baik dalam meningkatkan kadar GABA hewan uji dibandingkan estazolam 0,1 mg/kgBB.

FNKM berpengaruh dalam meningkatkan kadar GABA hipotalamus tikus putih model insomnia.

Kata Kunci: Fraksi nonpolar, *Cinnamomum burmannii*, insomnia, GABA

SUMMARY

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

Scientific Paper in the form of Undergraduate Thesis, December 5th, 2022

Aidi Alifia Putri: supervised by dr. Rachmat Hidayat, M. Sc and Septi Purnamasari, S. ST., M. Bmd.

Medical Science Department, Faculty of Medicine, Sriwijaya University

xx + 106 pages, 6 tables, 22 pictures, 6 attachments

Insomnia is a condition of sleep disturbance that has a negative effect on health and quality of life. GABA is a neurotransmitter that plays an important role in the regulation of insomnia. This is evidenced by the use of benzodiazepine drugs that act on GABA-A receptors as a therapeutic modality for insomnia. Despite having many short-term benefits, treatment with the benzodiazepine class has a variety of side effects. Therefore, other alternatives are needed that can be used, such as cinnamon (*Cinnamomum burmannii*) which contains many anti-inflammatory and antioxidant compounds. This study aims to determine the effect of the nonpolar fraction of cinnamon on GABA levels.

This study was an in vivo laboratory experimental study with a post-test only type with a control group. Thirty male white rats of the Wistar strain were divided into six treatment groups, namely normal control, negative control (0.5% Na-CMC), positive control (0.1 mg/kgBW estazolam), and those receiving a dose of cinnamon nonpolar fraction (CNF) 5 mg/kgBW, 10 mg/kgBW, and 20 mg/kgBW. CNF was obtained through the separation funnel method with n-hexane solvent from cinnamon simplicia macerated with 96% ethanol. Induction of insomnia in rats was carried out by administering p-chlorophenylalanine (PCPA) 300 mg/kgBW via intraperitoneal injection for two days. Administration of CNF and 0.5% Na-CMC was carried out with an intragastric tube for 14 days. After that, the rats were euthanized and their hypothalamus tissue was taken to measure GABA levels by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). The process of statistical analysis, start from univariate, bivariate and multivariate was carried out using IBM SPSS Statistics 26 software.

The mean GABA levels of each group in ng/mL respectively were 12.760 ± 0.114 ; 6.820 ± 0.083 ; 8.480 ± 0.08 ; 7.200 ± 0.100 ; 8.960 ± 0.054 ; 10.080 ± 0.238 . The increase in GABA levels in all groups given CNF was statistically significant (p val <0.05). The doses of CNF 10 mg/kgBW and 20 mg/kgBW had a better effect on increasing the GABA levels of the test animals than estazolam 0.1 mg/kgBW.

FNKM has an effect on increasing hypothalamic GABA levels in the insomnia model of white rats.

Keywords: Nonpolar fraction, *Cinnamomum burmannii*, insomnia, GABA

KATA PENGANTAR

Bismillah, segala puji bagi Allah *subhanahu wa ta'ala* karena atas izin, kemudahan, dan pertolongan-Nya penulis dapat menyelesaikan tugas akhir yang berjudul “Pengaruh Fraksi Nonpolar Kayu Manis (*Cinnamomum burmannii*) terhadap Kadar GABA Tikus Putih Model Insomnia”. Tidak akan sempurna rasa syukur penulis kepada Allah tanpa berterimakasih kepada seluruh pihak yang telah berkontribusi dalam penyelesaian tugas akhir ini. Oleh karena itu, penulis mengucapkan terimakasih kepada:

1. dr. Rachmat Hidayat, M. Sc. dan Ibu Septi Purnamasari S. ST, M. Bmd selaku dosen pembimbing 1 dan II yang telah menyediakan waktunya untuk membimbing, memberikan arahan, saran serta semangat dalam proses penyusunan tugas akhir ini.
2. dr. Ziske Maritska, M. Si, Med dan dr. Nita Parisa, M. Bmd selaku dosen penguji I dan II yang telah memberikan arahan, saran, dan masukan dalam proses penyusunan tugas akhir ini.
3. Staf dosen Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya yang telah menyediakan bantuan selama proses pendidikan.
4. Mama, Mba Icha, Aida, keluarga besar, Cindy, Akbar, Makan, Adi, Leo, Barian, Delviana, Frashad, Pak Tris' *Children* serta teman-teman yang tidak dapat penulis sebutkan satu persatu yang selalu memberikan doa semangat, bantuan, dan motivasi.

Penulis menyadari bahwa tugas akhir ini masih memiliki banyak kekurangan. Oleh karena itu, saran dan kritik yang membangun sangat penulis harapkan guna perbaikan tugas akhir ini. Semoga tugas akhir ini dapat bermanfaat bagi semua pihak.

Palembang, 05 Desember 2022



Aidi Alifia Putri

HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI

Yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : Aidi Alifia Putri

NIM : 04011281924097

Judul : Pengaruh Fraksi Nonpolar Kayu Manis (*Cinnamomum burmannii*) terhadap Kadar GABA 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, 05 Desember 2022



Aidi Alifia Putri

DAFTAR ISI

Halaman Sampul	i
Halaman Pengesahan	ii
Halaman Persetujuan.....	iii
Halaman Pernyataan Integritas	iv
Abstrak	v
<i>Abstract</i>	vi
Ringkasan.....	vii
<i>Summary</i>	viii
Kata Pengantar	ix
Halaman Pernyataan Persetujuan Publikasi	x
Daftar Isi.....	xi
Daftar Tabel	xv
Daftar Gambar.....	xvi
Daftar Lampiran	xvii
Daftar Singkatan.....	xviii
BAB 1 PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	4
1.3 Tujuan Penelitian	4
1.3.1 Tujuan Umum	4
1.3.2 Tujuan Khusus	5
1.4 Hipotesis.....	5

1.5	Manfaat Penelitian	5
1.5.1	Manfaat Teoritis	5
1.5.2	Manfaat Tatalaksana	5
1.5.3	Manfaat Masyarakat.....	5
BAB 2	TINJAUAN PUSTAKA	6
2.1	Tidur	6
2.1.1	Definisi dan Manfaat Tidur.....	6
2.1.2	Tahapan Tidur	8
2.1.3	Fisiologi Tidur.....	10
2.2	Insomnia.....	13
2.2.1	Definisi dan Klasifikasi Insomnia.....	13
2.2.2	Epidemiologi Insomnia	15
2.2.3	Model Insomnia 3P	16
2.2.4	Patofisiologi Insomnia	17
2.2.5	Hubungan Stimulus Cahaya dan Noncahaya dengan Insomnia.....	21
2.2.6	Diagnosis Insomnia.....	27
2.2.7	Tatalaksana Insomnia dan Peran GABA.....	28
2.3	Kayu Manis (<i>Cinnamomum burmannii</i>)	33
2.3.1	Taksonomi.....	33
2.3.2	Morfologi	34
2.3.3	Manfaat dan Kandungan	35
2.4	Proses Pengolahan Bahan Tanaman Obat.....	38
2.4.1	Pra-ekstraksi (Pembentukan Simplisia)	38
2.4.2	Ekstraksi.....	44
2.4.3	Fraksinasi	50
2.5	Penggunaan Tikus dalam Penelitian	52
2.5.1	Taksonomi dan Morfologi	52
2.5.2	Anatomi.....	55
2.5.3	Induksi Insomnia pada Tikus	57

2.6	Kerangka Teori.....	61
2.7	Kerangka Konsep	62
BAB 3	METODE PENELITIAN.....	63
3.1	Jenis Penelitian.....	63
3.2	Waktu dan Tempat Penelitian	63
3.3	Populasi dan Sampel	63
3.3.1	Subjek Penelitian.....	63
3.3.2	Kriteria Inklusi dan Eksklusi.....	64
3.4	Variabel Penelitian	64
3.4.1	Variabel Bebas	64
3.4.2	Variabel Terikat	65
3.4.3	Variabel Kontrol.....	65
3.5	Definisi Operasional.....	66
3.6	Cara Pengumpulan Data.....	67
3.6.1	Alat dan Bahan	67
3.6.2	Persiapan dan Aklimatisasi Hewan Uji.....	68
3.6.3	Preparasi Fraksi Nonpolar Kayu Manis (Cinnamomum burmannii)	68
3.6.4	Induksi Insomnia pada Tikus	68
3.6.5	Perhitungan Dosis dan Pemberian Estazolam.....	69
3.6.6	Pengumpulan Data	69
3.6.7	Protokol Pengukuran Kadar GABA dengan Elisa kit.....	71
3.7	Pengolahan dan Analisis Data.....	71
3.8	Kerangka Operasional	73
BAB 4	HASIL DAN PEMBAHASAN.....	74
4.1	Hasil	74
4.1.1	Hasil Rerata Kadar GABA, Uji Normalitas, dan Uji Homogenitas Data	74

4.1.2 Uji Kesesuaian Dosis	75
4.2 Pembahasan.....	76
BAB 5 KESIMPULAN DAN SARAN.....	82
5.1 Kesimpulan	82
5.2 Saran.....	82
Daftar Pustaka	84
Lampiran	95
Biodata	106

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1 Pelarut yang digunakan dalam ekstraksi beserta polaritas.....	45
Tabel 2.2 Ringkasan metode ekstraksi	46
Tabel 3.1 Definisi operasional dalam penelitian.....	66
Tabel 3.2 Pengelompokkan sampel	70
Tabel 4.1 Nilai kadar, hasil uji normalitas, dan hasil uji homogenitas kadar GABA hipotalamus.....	74
Tabel 4.2 Uji kesesuaian dosis fraksi nonpolar kayu manis terhadap kadar GABA hipotalamus.....	75

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Tiga model proses tidur.....	7
Gambar 2.2 Contoh rekaman gelombang tahapan tidur	10
Gambar 2.3 Dua model proses tidur.	11
Gambar 2.4 Proyeksi GABA pada otak	12
Gambar 2.5 Model insomnia 3P	17
Gambar 2.6 Model flip-flop switch pada siklus bangun-tidur	19
Gambar 2.7 Model patofisiologi insomnia.....	21
Gambar 2.8 Representasi skematis target bagian otak utama ipRGCs.....	22
Gambar 2.9 Tampilan skema yang menyoroti proyeksi ipRGC dan SCN tertentu dan area yang menunjukkan aktivitas ritmis	23
Gambar 2.10 Bagan algoritma klinis terapi insomnia.....	32
Gambar 2.11 Gulungan kayu manis.....	34
Gambar 2.12 Tanaman kayu manis (<i>Cinnamomum burmannii</i>).....	35
Gambar 2.13 Alat pengeringan beku	42
Gambar 2.14 Perkolator dan gambar skemanya.	49
Gambar 2.15 Metode perebusan	50
Gambar 2.16 <i>Rattus Novergicus</i>	54
Gambar 2.17 Anatomi otak <i>R. novergicus</i>	55
Gambar 2.18 Otak tampak lateral	56
Gambar 2.19 Anatomi otak tikus.	56
Gambar 2.20 Kerangka teori.	61
Gambar 2.21 Kerangka konsep	62
Gambar 3.1 Kerangka operasional.....	73

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. <i>Raw data</i> hasil penelitian.....	95
Lampiran 2. Hasil pengolahan data dengan <i>IBM Statistic 26</i>	96
Lampiran 3. Dokumentasi proses penelitian	98
Lampiran 4. Sertifikat etik	103
Lampiran 5. Lembar konsultasi	104
Lampiran 6. Hasil pemeriksaan <i>Turnitin</i>	105

DAFTAR SINGKATAN

5-HT	: serotonin
Ach	: <i>acetylcholine</i>
ACTH	: <i>adrenocorticotropic hormone</i>
B2P2TOOT	: Balai Besar Penelitian dan Pengembangan Tanaman Obat dan Obat Tradisional
BDNF	: <i>brain-derived neurotrophic factor</i>
BRZA	: <i>benzodiazepine receptor agonist</i>
BZ	: <i>benzodiazepine</i>
CAMP	: <i>cyclic adenosine monophosphate</i>
CBT-I	: <i>cognitive behavioural therapy for insomnia</i>
CERB	: <i>cAMP response element-binding protein</i>
COX	: <i>cyclooxygenase</i>
CRH	: <i>corticotropin-releasing hormone</i>
DAMPs	: <i>damaged-associated molecular patterns</i>
DORA	: <i>double orexin receptor antagonist</i>
DSM 5	: <i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder Fifth Edition</i>
EEG	: elektroensefalogram
EMG	: elektromiogram
ENK	: <i>enkephalin</i>
GABA	: <i>gamma-aminobutyric acid</i>
GABRB3	: <i>γ-aminobutyric acid A receptor β3</i>
GHT	: <i>geniculohypothalamic tract</i>
GIRK	: <i>G protein-gated inwardly rectifying K⁺</i>
GPCrs	: <i>G-protein-coupled receptors</i>
HPA	: <i>hypothalamus-pituitary-adrenal</i>
HPLC	: <i>high-performance liquid chromatography</i>
ICD-10	: <i>International Classification of Diseases Tenth Edition</i>

ICSD-3	: <i>International Classification of Sleep Disorder-Third Edition</i>
iNOS	: <i>inducible nitric oxide synthase</i>
ipRGCs	: <i>intrinsically photosensitive retinal ganglion cells</i>
JNK	: <i>Jun N-terminal Kinase</i>
LC	: <i>locus coeruleus</i>
LOX	: <i>lipoxygenase</i>
LPS	: <i>lipopolisakarida</i>
MAE	: <i>microwave-assisted extraction</i>
MAPKs	: <i>mitogen-activated protein kinases</i>
MnPO	: <i>median preoptic</i>
NF-κB	: <i>Nuclear factor kappa B</i>
NO	: <i>nitric oxide</i>
NPY	: <i>neuropeptide Y</i>
NREM	: <i>non-rapid eye movement</i>
PACAP	: <i>pituitary adenylate cyclase activating peptide</i>
PAM	: <i>positive allosteric modulator</i>
PAMPs	: <i>pathogen-associated molecular patterns</i>
PCPA	: <i>p-chlorphenylalanine</i>
PGE2	: <i>prostaglandin E2</i>
PKA	: <i>protein kinase A</i>
PLE	: <i>pressurize liquid extraction</i>
PPDGJ	: <i>Pedoman Penegakkan Diagnosis Gangguan Jiwa Edisi Ketiga</i>
PVN	: <i>paraventricular nucleus</i>
RAF	: <i>residual aqueous fraction</i>
REM	: <i>rapid eye movement</i>
RHT	: <i>Retinohypothalamic tract</i>
ROS	: <i>reactive oxygen species</i>
SCN	: <i>suprachiasmatic nuclei</i>
SFE	: <i>supercritical fluid extraction</i>
SLC6A4	: <i>serotonin transporter solute carrier family 6 member</i>
SNAT	: <i>serotonin N-acetyltransferase</i>

SNP : *single-nucleotide polymorphism*
TCA : *trans-cinnamaldehyde*
TLR : *toll-like receptor*
TMN : *tuberomammillary nucleus*
VLPO : *ventrolateral preoptic*

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Tidur merupakan kebutuhan fisiologis yang penting bagi manusia selain makan, minum, dan bernafas.¹ Tidur adalah elemen penting dari kesehatan manusia, mendukung berbagai sistem termasuk fungsi kekebalan tubuh, metabolisme, kognisi, dan regulasi emosional.² Tidur memungkinkan tubuh dan pikiran untuk mengisi ulang, membuat tubuh segar dan waspada ketika bangun. Tidur yang sehat juga membantu tubuh tetap sehat dan mencegah penyakit. Tanpa tidur yang cukup, otak tidak dapat berfungsi dengan baik. Hal ini dapat mengganggu kemampuan untuk berkonsentrasi, berpikir jernih, dan memproses ingatan.³ Pedoman *National Sleep Foundation* merekomendasikan bahwa orang dewasa yang sehat membutuhkan antara tujuh sampai sembilan jam tidur per malam.⁴ Sayangnya, hingga saat ini gangguan kualitas dan/atau kuantitas tidur masih menjadi permasalahan di masyarakat, salah satunya insomnia.

Insomnia ditandai dengan keluhan kesulitan memulai tidur atau mempertahankan tidur atau kualitas tidur yang buruk yang terjadi berulang dengan adanya kecenderungan tidak bisa tidur (*sleeplessness*) dan kekhawatiran mengenai dampaknya atau ketidakpuasan terhadap kuantitas dan/atau kualitas tidur yang menyebabkan penderitaan cukup berat serta mengganggu fungsi sosial dan pekerjaan.⁵ Insomnia sebagai gejala sangat sering terjadi (>50% dari populasi dalam setahun) dan dalam banyak kasus akan hilang, misalnya setelah penghentian stresor akut.⁶ Insomnia lazim ditemui pada populasi secara umum dan praktik klinis yang memengaruhi 10%-30% populasi dan dapat mencapai angka 50-60% tergantung pada kriteria klasifikasi.^{7,8} Peltzer dan Pengpid (2019) melakukan sebuah studi *cross-sectional* berbasis masyarakat dengan sampel probabilitas 31.432 orang berusia 15 tahun atau lebih di Indonesia. Hasil menunjukkan bahwa

33,3% partisipan memiliki insomnia sub-ambang dan 11,0% memiliki gejala insomnia yang signifikan secara klinis. Penelitian ini juga menunjukkan tidak ada perbedaan yang signifikan pada jenis kelamin tetapi pada laki-laki muda (15-34 tahun) dan perempuan yang lebih tua (>45 tahun) prevalensi insomnia cenderung lebih tinggi. Kejadian insomnia akan cenderung lebih tinggi pada kelompok dengan komorbid, misalnya gaya hidup tidak sehat, depresi, dan penyakit kronik, seperti obesitas, hipertensi, penyakit serebrokardiovaskuler, gangguan paru, ginjal, dan gastrointestinal serta kondisi nonmedis, seperti tingkat sosioekonomi yang rendah.⁹

Insomnia kronis dikaitkan dengan berbagai efek buruk pada fungsi, kesehatan, dan kualitas hidup. Studi epidemiologis melaporkan penurunan yang nyata dalam status fungsional, peningkatan tingkat ketidakhadiran kerja, kecelakaan kerja dan kendaraan bermotor pada mereka yang mengalami insomnia. Insomnia persisten juga diidentifikasi menjadi faktor risiko signifikan untuk perkembangan gangguan psikologis, terutama gangguan mood dan percobaan bunuh diri. Kondisi insomnia juga dikaitkan dengan peningkatan risiko kekambuhan depresi dan alkoholisme, risiko penyakit kardiovaskular serta efek buruk pada populasi nyeri kronis.^{10,11} Konsekuensi insomnia kerap kali terjadi pada siang hari, termasuk penurunan suasana hati, lebih mudah marah, penurunan kualitas memori, kelelahan, kekurangan energi, dan malaise umum. Kondisi ini dapat bermanifestasi sebagai ketidakhadiran kerja, kecelakaan, dan kantuk saat mengemudi.¹² Efek lain insomnia yang dapat muncul pada masyarakat usia produktif adalah mereka akan berpikir dan bekerja lebih lambat, tidak sabar, gelisah, dan depresi. Hal ini tentunya akan berdampak pada penurunan produktivitas seseorang.¹³

Beban ekonomi yang ditanggung penderita insomnia lebih tinggi jika dibandingkan populasi umum, baik biaya langsung maupun tidak langsung. Analisis biaya langsung menunjukkan pengeluaran yang jauh lebih tinggi dari kunjungan perawatan kesehatan tak terduga akibat insomnia. Biaya tidak langsung dalam bentuk absensi kerja, kehilangan produktivitas, dan kecelakaan kerja maupun berkendara akibat insomnia berkontribusi signifikan terhadap beban ekonomi akibat gangguan tersebut.¹⁰ Sayangnya, hingga saat ini belum ada studi yang

menunjukkan pengaruh insomnia terhadap ekonomi yang dilakukan di Indonesia. Sebagai gambaran, sebuah studi yang dilakukan di Amerika Serikat pada tahun 2009 menemukan bahwa biaya langsung dan tidak langsung yang harus ditanggung pasien insomnia \$2.000/tahun lebih besar daripada biaya populasi non insomnia.¹⁴ Penelitian lain yang dilakukan di Quebec menunjukkan perkiraan biaya langsung sebesar \$2-16 miliar per tahun dan biaya tidak langsung \$75-100 miliar.¹⁵

Terapi farmakologi digunakan sebagai alternatif jika *cognitive behavioural therapy for insomnia* (CBT-I) tidak mencapai respon yang adekuat.¹⁰ Salah satu substansi yang lazim digunakan adalah *benzodiazepine* (BZ) dan *benzodiazepine receptor agonist* (BZRA) yang bekerja pada reseptor *gamma-aminobutyric acid-A* (GABA-A) dan aktivasi reseptor tersebut akan meningkatkan efek inhibisi pada sistem saraf pusat (SSP).¹⁶ GABA merupakan asam amino yang bekerja dengan mengurangi aktivitas sel-sel otak. Dengan kata lain, GABA dapat memperlambat aktivitas otak sehingga membuat seseorang akan lebih mudah tertidur.¹⁷ Dengan cara ini, GABA membantu menjaga otak agar tidak kewalahan. Inhibisi aktivitas sel-sel otak sangat penting untuk menjaga kesehatan dan fungsi otak.¹⁸

GABA berperan penting regulasi tidur. Aktivitas GABA yang berasal dari nukleus preoptik ventrolateral (VLPO) hipotalamus secara signifikan menghambat aktivitas neurotransmitter terkait terjaga. Selain itu, inhibisi ekstrasinaptik oleh GABA dapat menjelaskan sebagian besar penghambatan GABAergik di SSP. Agen farmakologis yang mempromosikan GABA secara luas diakui sebagai pemicu tidur dan beberapa agen GABA disetujui *Food and Drug Administration* (FDA) untuk pengobatan insomnia. Oleh karena itu, memeriksa peran potensial GABA dalam insomnia sangat berguna untuk memahami patofisiologi insomnia dan langkah pertama yang dapat dilakukan adalah mengukur kadar GABA pada penderita insomnia.¹⁹

Reseptor GABA-A umumnya terdiri dari masing-masing dua subunit α dan β serta satu subunit γ . Ketika GABA mengikat ke situs ligan reseptor GABA-A, saluran klorin terbuka dan memungkinkan klorida masuk ke dalam sel. Kondisi ini akan meningkatkan konsentrasi ion Cl^- pasca sinaps yang menghasilkan hiperpolarisasi sel menyebabkan sel kurang tereksitasi dan dengan demikian

mengurangi potensial aksi dan mencegah pelepasan neurotransmitter eksitatorik.²⁰ Meskipun BZ dan BZRA memiliki banyak manfaat jangka pendek dalam pengobatan insomnia, penggunaan jangka panjang kelompok obat ini memiliki berbagai macam efek samping. Alternatif lain yang dapat digunakan dalam penanganan insomnia adalah zat fitoterapi yang berasal dari bahan alam.²¹

Salah satu bahan alam yang secara luas dibudidayakan di Indonesia, khususnya wilayah Sumatera adalah kayu manis (*Cinnamomum burmannii*).^{22,23} Kayu manis yang umumnya digunakan sebagai bumbu dalam makanan ini juga bermanfaat secara medis sebagai antioksidan dan antiinflamasi.^{24,25} Minyak atsiri kayu manis mengandung fraksi nonpolar berupa *trans-cinnamaldehyde* (TCA) yang memiliki efek inhibisi produksi *nitric oxide* (NO) dan ekspresi *inducible nitric oxide synthase* (iNOS) paling tinggi sehingga dapat menghambat proses neuroinflamasi pada neuron otak.^{26,27} TCA juga berperan dalam mengurangi ekspresi dan sekresi mediator proinflamasi, seperti IL-1 β , IL-6, dan TNF- α serta menghambat proses neuroinflamasi yang dapat menyebabkan kerusakan pada neuron serotonergik dan menginduksi keterjagaan.²⁸⁻³⁰ TCA memiliki efek toksisitas relatif rendah dibandingkan dengan obat golongan BZ sehingga diharapkan penggunaan fraksi nonpolar kayu manis tidak akan menimbulkan efek samping yang merugikan dan aman digunakan.³¹ Oleh karena itu, peneliti tertarik untuk melakukan studi yang ditujukan untuk mengetahui pengaruh fraksi nonpolar kayu manis (*Cinnamomum burmannii*) terhadap kadar GABA tikus putih model insomnia.

1.2 Rumusan Masalah

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

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

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

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengukur kadar GABA dengan *enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA) pada setiap kelompok perlakuan.
2. Menganalisis beda rerata hasil pengukuran kadar GABA pada setiap kelompok perlakuan.

1.4 Hipotesis

Terdapat pengaruh pemberian fraksi nonpolar kayu manis (*Cinnamomum burmannii*) terhadap kadar GABA tikus putih model insomnia.

1.5 Manfaat Penelitian

1.5.1 Manfaat Teoritis

1. Sebagai landasan teoritis mengenai pemanfaatan kayu manis dalam tatalaksana insomnia pada penelitian berikutnya.
2. Sebagai bahan untuk memperkaya khazanah ilmu pengetahuan terkait pengaruh fraksi nonpolar kayu manis terhadap kadar GABA tikus putih model insomnia.

1.5.2 Manfaat Tatalaksana

1. Sebagai rujukan untuk uji klinis mengenai pengaruh fraksi nonpolar kayu manis terhadap kadar GABA tikus putih model insomnia.
2. Apabila terbukti pengaruhnya melalui uji klinis, diharapkan fraksi nonpolar kayu manis dapat menjadi alternatif modalitas terapi insomnia terutama bagi penderita yang tidak berhasil dengan modalitas terapi yang umum digunakan.

1.5.3 Manfaat Masyarakat

Mengenalkan manfaat tanaman obat asli Indonesia, yaitu kayu manis kepada masyarakat dengan harapan masyarakat tidak hanya menggunakannya sebagai bumbu masakan, tetapi juga sebagai alternatif pengobatan insomnia.

DAFTAR PUSTAKA

1. Grandner MA. Sleep, Health, and Society. *Sleep Med Clin* 2017; 12(1):1–22.
2. Tubbs AS, Dollish HK, Fernandez F, Grandner MA. The basics of sleep physiology and behavior. In: *Sleep and Health*. Amsterdam: Elsevier, 2019: 3–10.
3. National Institutes of Health. Brain Basics : Understanding Sleep. National Institute of Neurological Disorders and Stroke. [Online] 2019. <https://www.ninds.nih.gov/Disorders/patient-caregiver-education/understanding-sleep> (last accessed: 06 July 2022).
4. Hirshkowitz M, Whiton K, Albert SM, Alessi C, Bruni O, DonCarlos L, et al. National sleep foundation’s sleep time duration recommendations: Methodology and results summary. *Sleep Heal* 2015; 1(1):40–3.
5. Maslim R. Buku Saku Diagnosis Gangguan Jiwa dari PPDGJ -III dan DSM-5. *DIAGNOSIS GANGGUAN JIWA RUJUKAN RINGKAS dari PPDGJ - III dan DSM - 5*. Jakarta: FK UNIKA Atma Jaya, 2013: 267.
6. Riemann D, Krone LB, Wulff K, Nissen C. Sleep, insomnia, and depression. *Neuropsychopharmacology* 2020; 45(1):74–89.
7. 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.
8. Benjamins JS, Migliorati F, Dekker K, Wassing R, Moens S, Blanken TF, et al. Insomnia heterogeneity: Characteristics to consider for data-driven multivariate subtyping. *Sleep Med Rev* 2017; 36:71–81.
9. Peltzer K, Pengpid S. Prevalence, social and health correlates of insomnia among persons 15 years and older in Indonesia. *Psychol Heal Med* 2019; 24(6):757–68.
10. Sateia MJ, Buysse DJ, Krystal AD, Neubauer DN, Heald JL. Clinical Practice Guideline for the Pharmacologic Treatment of Chronic Insomnia in Adults: An American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline. *J Clin Sleep Med* 2017; 13(02):307–49.
11. Schutte-Rodin S, Broch L, Buysse D, Dorsey C, Sateia M. Clinical Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Insomnia in Adults. *J Clin Sleep Med* 2008; 04(05):487–504.
12. Cunnington D, Junge MF, Fernando AT. Insomnia: prevalence, consequences and effective treatment. *Med J Aust* 2013; 199(S8).
13. Nurdin MA, Arsin AA, Thaha RM. Kualitas Hidup Penderita Insomnia Pada Mahasiswa. *Media Kesehat Masy Indones* 2018 Jun; 14(2):128.
14. Kleinman NL, Brook RA, Doan JF, Melkonian AK, Baran RW. Health benefit costs and absenteeism due to insomnia from the employer’s perspective: a retrospective, case-control, database study. *J Clin Psychiatry* 2009; 70(8):1098–104.
15. Daley M, Morin CM, LeBlanc M, Grégoire JP, Savard J. The economic burden of insomnia: direct and indirect costs for individuals with insomnia

- syndrome, insomnia symptoms, and good sleepers. *Sleep* 2009; 32(1):55–64.
16. Stahl SM. Disorders of Sleep and Wakefulness and Their Treatment: Neurotransmitter Networks for Histamine and Orexin. In: Stahl's Essential Psychopharmacology. Cambridge: Cambridge University Press, 2021; 402–48.
 17. Byun JI, Shin YY, Chung SE, Shin WC. Safety and Efficacy of Gamma-Aminobutyric Acid from Fermented Rice Germ in Patients with Insomnia Symptoms: A Randomized, Double-Blind Trial. *J Clin Neurol* 2018; 14(3):291–5.
 18. Jewett BE, Sharma S. Physiology, GABA. StatPearls. [Online] 2022 Jan -. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30020683> (last accessed: 13 July 2022).
 19. Morgan PT, Pace-Schott EF, Mason GF, Forselius E, Fasula M, Valentine GW, et al. Cortical GABA levels in primary insomnia. *Sleep* 2012; 35(6):807–14.
 20. Edwards Z, Preuss C V. GABA Receptor Positive Allosteric Modulators. StatPearls. [Online] 2022 Jan -. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32119330> (last accessed: 13 July 2022).
 21. Riemann D, Baglioni C, Bassetti C, Bjorvatn B, Dolenc Groseelj L, Ellis JG, et al. European guideline for the diagnosis and treatment of insomnia. *J Sleep Res* 2017; 26(6):675–700.
 22. 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; 340:127983.
 23. 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.
 24. 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* 2019; 19:101152.
 25. Al-Dhubiab BE. Pharmaceutical applications and phytochemical profile of *Cinnamomum burmannii*. *Pharmacogn Rev* 2012; 6(12):125–31.
 26. Lee SH, Lee SY, Son DJ, Lee H, Yoo HS, Song S, et al. Inhibitory effect of 2'-hydroxycinnamaldehyde on nitric oxide production through inhibition of NF- κ B activation in RAW 264.7 cells. *Biochem Pharmacol* 2005; 69(5):791–9.
 27. Ho SC, Chang KS, Chang PW. Inhibition of neuroinflammation by cinnamon and its main components. *Food Chem* 2013; 138(4):2275–82.
 28. Xia T, Gao R, Zhou G, Liu J, Li J, Shen J. Trans-Cinnamaldehyde Inhibits IL-1 β -Stimulated Inflammation in Chondrocytes by Suppressing NF- B and p38-JNK Pathways and Exerts Chondrocyte Protective Effects in a Rat Model of Osteoarthritis. *Biomed Res Int* 2019; 2019:4039472.

29. 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.
30. Sugama S, Kakinuma Y. Stress and brain immunity: Microglial homeostasis through hypothalamus-pituitary-adrenal gland axis and sympathetic nervous system. *Brain, Behav Immun - Heal* 2020; 7:100111.
31. Davaatseren M, Jo YJ, Hong GP, Hur HJ, Park S, Choi MJ. Studies on the anti-oxidative function of transcinamaldehyde-included β -cyclodextrin complex. *Molecules*. 2017; 22(12).
32. Center for Disease Control and Prevention. Work Hour Training for Nurses. The National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH). [Online] 2020 March 31. <https://www.cdc.gov/niosh/work-hour-training-for-nurses/longhours/mod2/03.html> (last accessed: 2022 July 07).
33. Brinkman JE, Reddy V, Sharma S. Physiology of Sleep. *StatPearls*. [Online] 2022 Jan -. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29494118> (last accessed: 10 July 2022).
34. Joiner WJ. The neurobiological basis of sleep and sleep disorders. *Physiology* 2018; 33(5):317–27.
35. Freiberg AS. Why We Sleep: A Hypothesis for an Ultimate or Evolutionary Origin for Sleep and Other Physiological Rhythms. *J Circadian Rhythms* 2020; 18(1).
36. Northeast RC, Vyazovskiy V V., Bechtold DA. Eat, sleep, repeat: the role of the circadian system in balancing sleep–wake control with metabolic need. *Curr Opin Physiol*. 2020;1 5:183–91.
37. Hudson AN, Van Dongen HPA, Honn KA. Sleep deprivation, vigilant attention, and brain function: a review. *Neuropsychopharmacology* 2020; 45(1):21–30.
38. Eban-Rothschild A, Appelbaum L, De Lecea L. Neuronal Mechanisms for Sleep/Wake Regulation and Modulatory Drive. *Neuropsychopharmacology*. 2018; 43(5):937–52.
39. Falup-Pecurariu C, Diaconu Ștefania, Țiņț D, Falup-Pecurariu O. Neurobiology of sleep (Review). *Exp Ther Med* 2021; 21(3):272.
40. Levenson JC, Kay DB, Buysse DJ. The pathophysiology of insomnia. *Chest* 2015; 147(4):1179–92.
41. Troynikov O, Watson CG, Nawaz N. Sleep environments and sleep physiology: A review. *J Therm Biol* 2018; 78:192–203.
42. Angelhoff C. What about the parents ? Sleep quality , mood , saliva cortisol response and sense of coherence in parents with a child admitted to ... What about the parents ? Sleep quality , mood , saliva cortisol response. Sweden: Linköping University, 2017.
43. Sateia MJ. International classification of sleep disorders-third edition highlights and modifications. *Chest* 2014; 146: 1387–94.
44. Thorpy MJ. Classification of Sleep Disorders. *Neurotherapeutics* 2012; 9(4):687–701.
45. American Psychiatric Association. Sleep-Wake Disorders. In: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder*. New York: American Psychiatric

- Association, 2013: 362-8.
46. Center for Disease Control and Prevention. Sleep and Sleep Disorders. CDC. [Online] 2019. <https://www.cdc.gov/sleep/index.html> (last accessed: 03 July 2022).
 47. 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: 2498.
 48. Perlis M, Paul S, Cano G, Espie C. *Models of Insomnia*. Philadelphia: UPenn, 2010: 850–65.
 49. Morin CM, Drake CL, Harvey AG, Krystal AD, Manber R, Riemann D, et al. Insomnia disorder. *Nat Rev Dis Prim* 2015; 1(1):15026.
 50. Koch CE, Leinweber B, Drengberg BC, Blaum C, Oster H. Interaction between circadian rhythms and stress. *Neurobiol Stress* 2017; 6:57–67.
 51. Margioris AN, Tsatsanis C. ACTH Action on the Adrenals. *Endotext*. [Online] 2020 Jun 13. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25905342> (last accessed: 2022 July 13).
 52. Thau L, Gandhi J, Sharma S. Physiology, Cortisol. *StatPearls*. [Online] 2022 Aug 29. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30855827> (last accessed: 04 December 2022).
 53. Van Gastel A. Drug-Induced Insomnia and Excessive Sleepiness. *Sleep Med Clin* 2018; 13(2):147–59.
 54. 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* 2016; 6:35662.
 55. Lok R, Smolders KCHJ, Beersma DGM, de Kort YAW. Light, Alertness, and Alerting Effects of White Light: A Literature Overview. *J Biol Rhythms* 2018; 33(6):589–601.
 56. 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* 2022; 592:93–8.
 57. Aranda ML, Schmidt TM. Diversity of intrinsically photosensitive retinal ganglion cells: circuits and functions. *Cell Mol Life Sci* 2021; 78(3):889–907.
 58. Hubbard J, Ruppert E, Gropp CM, Bourgin P. Non-circadian direct effects of light on sleep and alertness: Lessons from transgenic mouse models. *Sleep Med Rev* 2013; 17(6):445–52.
 59. Legates TA, Altimus CM, Wang H, Lee HK, Yang S, Zhao H, et al. Aberrant light directly impairs mood and learning through melanopsin-expressing neurons. *Nature* 2012; 491(7425):594–8.
 60. Jagannath A, Peirson SN, Foster RG. Sleep and circadian rhythm disruption in neuropsychiatric illness. *Curr Opin Neurobiol* 2013; 23(5):888–94.
 61. Porcu A, Riddle M, Dulcis D, Welsh DK. Photoperiod-Induced Neuroplasticity in the Circadian System. *Neural Plast* 2018; 2018:1–13.
 62. 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).
63. Grivas TB, Savvidou OD. Melatonin the “light of night” in human biology and adolescent idiopathic scoliosis. *Scoliosis* 2007 Dec 1; 2(1):6.
 64. Pilorz 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).
 65. Stauch B, Johansson LC, Cherezov V. Structural insights into melatonin receptors. *FEBS J* 2020; 287(8):1496–510.
 66. 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; 56:361–83.
 67. Doghramji K. Melatonin and its receptors: A new class of sleep-promoting agents. *J Clin Sleep Med* 2007; 3(5 SUPPL.).
 68. 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.
 69. Thakkar MM. Histamine in the regulation of wakefulness. *Sleep Med Rev* 2011; 15(1):65–74.
 70. Holst SC, Landolt HP. Sleep-Wake Neurochemistry. *Sleep Med Clin* 2018; 13(2):137–46.
 71. Grider MH, Jessu R, Kabir R. Physiology, Action Potential. *StatPearls*. [Online] 2022 May 15. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30844170> (last accessed: 14 July 2022).
 72. 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 Jun; 56(2):320–8.
 73. 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):89.
 74. 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.
 75. 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).
 76. 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.
 77. 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.* 2017; 116:260–9.
 78. 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.
79. Li S Bin, de Lecea L. The hypocretin (orexin) system: from a neural circuitry perspective. *Neuropharmacology* 2020; 167:107993.
 80. Liyanarachchi K, Ross R, Debono M. Human studies on hypothalamo-pituitary-adrenal (HPA) axis. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2017; 31(5):459–73.
 81. 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).
 82. 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* 2015; 96(3):169–75.
 83. Ma MA, Morrison EH. Neuroanatomy, Nucleus Suprachiasmatic. *StatPearls*. [Online] 2019. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31536270> (last accessed: 07 July 2022).
 84. Islamiyah, Wardah Rahmatul. Purnomo H. *Panduan Tatalaksana Gangguan Tidur*. 1st ed. Vol. 1, Perdossi. Surabaya: PERDOSSI, 2014: 134.
 85. Krystal AD, Prather AA, Ashbrook LH. The assessment and management of insomnia: an update. *World Psychiatry* 2019; 18(3):337–52.
 86. Edinger JD, Arnedt JT, Bertisch SM, Carney CE, Harrington JJ, Lichstein KL, et al. Behavioral and psychological treatments for chronic insomnia disorder in adults: An American Academy of Sleep Medicine clinical practice guideline. *J Clin Sleep Med*. 2021; 17(2):255–62.
 87. Terunuma M. Diversity of structure and function of GABAB receptors: a complexity of GABAB-mediated signaling. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci* 2018; 94(10):390–411.
 88. K. Pavlova M, Latreille V. Sleep Disorders. *Am J Med* 2019; 132(3):292–9.
 89. Idris H, Mayura E. *Teknologi Budidaya dan Pasca Panen Kayu Manis*. Bogor: Balai Penelitian Tanaman Rempah dan Obat, 2019. 1–15.
 90. Muhammad DRA, Dewettinck K. Cinnamon and its derivatives as potential ingredient in functional food—A review. *Int J Food Prop* 2017; 20:2237–63.
 91. Kementrian Kesehatan RI. *Formularium Obat Herbal Asli Indonesia*. Peratur Menteri Kesehat Republik Indones Nomor 6 Tahun 2016. 2016.
 92. Rahayu DUC, Hakim RA, Mawarni SA, Satriani AR. Indonesian Cinnamon (*Cinnamomum burmannii*): Extraction, Flavonoid Content, Antioxidant Activity, and Stability in the Presence of Ascorbic Acid. *Cosmetics* 2022 Jun 1; 9(3):57.
 93. 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.
 94. 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.
 95. 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.
96. 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.
 97. 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.
 98. Tafzi F. BIOACTIVITY OF CINNAMON (*Cinnamomum* sp). *Indones Food Sci Technol J*. 2020;3(1):18–22.
 99. Wei L, Lin M, Han B, Deng X, Hou W, Liao Q, et al. The Comparison of Cinnamomi Cortex and *Cinnamomum burmannii* Blume Using ¹H NMR and GC-MS Combined with Multivariate Data Analysis. *Food Anal Methods* 2016; 9(9):2419–28.
 100. Chao LK, Hua KF, Hsu HY, Cheng SS, Lin IF, Chen CJ, et al. Cinnamaldehyde inhibits pro-inflammatory cytokines secretion from monocytes/macrophages through suppression of intracellular signaling. *Food Chem Toxicol* 2008; 46(1):220–31.
 101. Kim ME, Na JY, Lee JS. Anti-inflammatory effects of trans-cinnamaldehyde on lipopolysaccharide-stimulated macrophage activation via MAPKs pathway regulation. *Immunopharmacol Immunotoxicol* 2018; 40(3):219–24.
 102. Wu JR, Zhong WJ, Chen ZD, Zhu BQ, Jiang YY, 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* 2020; 58(4):264–71.
 103. Wang M, Yan S, Zhou Y, Xie P. Trans -Cinnamaldehyde Reverses Depressive-Like Behaviors in Chronic Unpredictable Mild Stress Rats by Inhibiting NF- B/NLRP3 Inflammasome Pathway. *Evidence-based Complement Altern Med* 2020; 2020:4572185.
 104. Park C, Lee H, Hong S, Molagoda IMN, Jeong JW, Jin CY, et al. Inhibition of lipopolysaccharide-induced inflammatory and oxidative responses by trans-cinnamaldehyde in c2c12 myoblasts. *Int J Med Sci* 2021; 18(12):2480–92.
 105. Krakowska-Sieprawska A, Kielbasa A, Rafińska K, Ligor M, Buszewski B. Modern Methods of Pre-Treatment of Plant Material for the Extraction of Bioactive Compounds. *Molecules* 2022; 27(3):730.
 106. Kementrian Kesehatan RI. *Farmakope Herbal Indonesia Edisi II*. II. Jakarta: Direktorat Jendral Kefarmasian dan Alat Kesehatan, 2017: 539.
 107. Departemen Kesehatan RI. *Materia Medika Indonesia VI*. VI. Jakarta: Departemen Kesehatan RI, 1995: 389.
 108. Kementerian Pertanian. *Simplisia Kayu dan Kulit Batang*. In: *Pedoman Teknologi Penanganan Pascapanen Tanaman Obat*. Jakarta: Direktorat Budidaya dan Pascapanen Sayuran dan Tanaman Obat, Direktorat Jendral Holtikultura, 2011: 59–64.
 109. Solo DM, Bafadal M, A. Sida N. *Buku Penuntun Praktikum Farmakognisi*.

- Kendari: Laboratorium Pendidikan dan Komputasi, Fakultas Farmasi Universitas Halu Oleo, 2020: 4–5.
110. Sulasmi ES, Indriwati SE, Suarsini E. Preparation of Various Type of Medicinal Plants Simplicia as Material of Jamu Herbal. In: International Conference on Education. Malang: Graduate School, Universitas Negeri Malang, 2016.
 111. Wahyuni R, Guswandi, Rivai H. PENGARUH CARA PENGERINGAN DENGAN OVEN, KERING ANGIN DAN CAHAYA MATAHARI LANGSUNG TERHADAP MUTU SIMPLISIA HERBA SAMBILOTO. *J Farm Higea* 2014; 6(2):126–33.
 112. Inorlah E, Prasetyo. Pembuatan Simplicia. In: Pengelolaan Budidaya Tanaman Obat-Obatan (Bahan Simplicia). Bengkulu: Badan Penerbitan Fakultas Pertanian UNIB, 2013:17–9.
 113. Kaur H. Review on the extraction methods used in medicinal plants. *Int J Adv Manag Technol Eng Sci* 2018; 8(iii):1314–20.
 114. Azwanida. A Review on the Extraction Methods Use in Medicinal Plants, Principle, Strength and Limitation. *Med Aromat Plants* 2015; 04(03).
 115. D G. Ilmu Obat Alam (Farmakognisi). I. Jakarta: Penebar Swadaya; 2010. 106–129 p.
 116. G. A. Teknologi Bahan Alam. In: Serial Farmasi Industri. Revisi. Bandung: Penerbit ITB, 2009.
 117. Abubakar AR, Haque M. Preparation of Medicinal Plants: Basic Extraction and Fractionation Procedures for Experimental Purposes. *J Pharm Bioallied Sci* 2020; 12(1):1–10.
 118. Hidayat R, Patricia Wulandari. Methods of Extraction: Maceration, Percolation and Decoction. *Eureka Herba Indones* 2021; 2(1):73–9.
 119. Zhang QW, Lin LG, Ye WC. Techniques for extraction and isolation of natural products: A comprehensive review. *Chinese Med (United Kingdom)* 2018; 13(1):20.
 120. Salim M, Sulistyningrum N, Isnawati A, Sitorus H, Yahya Y, Ni'mah T. Karakterisasi Simplicia dan Ekstrak Kulit Buah Duku (*Lansium domesticum* Corr) dari Provinsi Sumatera Selatan dan Jambi. *J Kefarmasian Indones* 2017; 6(2).
 121. Alara OR, Abdurahman NH, Ukaegbu CI. Extraction of phenolic compounds: A review. *Curr Res Food Sci* 2021; 4:200–14.
 122. Thakur A, Kumar A. Sustainable Inhibitors for Corrosion Mitigation in Aggressive Corrosive Media: A Comprehensive Study. *J Bio- Tribo-Corrosion* 2021; 7(2):67.
 123. Hamuel J. Phytochemicals: Extraction Methods, Basic Structures and Mode of Action as Potential Chemotherapeutic Agents. *Phytochem - A Glob Perspect Their Role Nutr Heal* 2012; 26052.
 124. K.P. Ingle, A.G. Deshmukh, A.D. Padole, S. Mahendra, S.M. Dudhare, Khelurkar. C V. Phytochemicals: Extraction methods, identification and detection of bioactive compounds from plant extracts. *J Pharmacogn Phytochem* 2017; 6(1):32–6.
 125. Barré-Sinoussi F, Montagutelli X. Animal models are essential to biological

- research: Issues and perspectives. *Futur Sci OA* 2015; 1(4):4.
126. Bryda EC. The Mighty Mouse: the impact of rodents on advances in biomedical research. *Mo Med* 2013; 110(3):207–11.
 127. Sengupta P. The Laboratory Rat: Relating Its Age With Human's. *Int J Prev Med* 2013; 4(6):624–30.
 128. Hubrecht R, Kirkwood J. *The UFAW Handbook on the Care and Management of Laboratory and Other Research Animals: Eighth Edition*. The UFAW Handbook on the Care and Management of Laboratory and Other Research Animals: Eighth Edition: Eighth Edition. New Jersey: John Wiley & Sons, 2010: 311–26.
 129. Schoch CL, Ciuffo S, Domrachev M, Hotton CL, Kannan S, Khovanskaya R, et al. NCBI Taxonomy: A comprehensive update on curation, resources and tools. *Database*. 2020; 2020.
 130. Al-Hajj NQM, Algabr M, Sharif HR, Aboshoran W, Wang H. In Vitro and in Vivo Evaluation of Antidiabetic Activity of Leaf Essential Oil of *Pulicaria inuloides*-Asteraceae. *J Food Nutr Res* 2016; 4(7):461–70.
 131. Dewi DI. Tikus Riul (*Rattus norvegicus* Berkenhout, 1769). *Balaba* 2010; 6(2):22–3.
 132. Mitchell MA, Tully TN. *Manual of Exotic Pet Practice*. Manual of Exotic Pet Practice. Amsterdam: Elsevier, 2009.
 133. Stevani H. Modul Bahan Ajar Cetak Farmasi Praktikum Farmakologi. Jakarta: Kementerian Kesehatan RI, Pusat Pendidikan Sumber Daya Manusia Kesehatan, 2016: 171.
 134. Silva-Santana G, Aguiar-Alves F, Esmeraldo da Silva L, Lúcia M, Fuentes Ribeiro da Silva J, Gonçalves A, et al. Compared Anatomy and Histology between *Mus musculus* Mice (Swiss) and *Rattus 1 norvegicus* Rats (Wistar) 2 3 Centre for Reference and Research on Diphtheria/National Health Foundation/Ministry of. *Preprints* 2019; 87(July):1–34.
 135. Snyder JM, Hagan CE, Bolon B, Keene CD. Nervous System. In: *Comparative Anatomy and Histology*. Amstredam: Elsevier, 2018: 403–44.
 136. Lów P, Molnár K, Kriska G. Dissection of the Rat (*Rattus norvegicus*). In: *Atlas of Animal Anatomy and Histology*. Cham: Springer International Publishing, 2016: 325–99.
 137. Rumpel A, McMurray M, Johns J, Lauder J, Makam P, Radcliffe M, et al. 3-Dimensional Diffusion Tensor Imaging (DTI) Atlas of the Rat Brain. *PLoS One* 2013; 8(7).
 138. 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.
 139. 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* 2022; 2(1):100023.
 140. 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; 20(04): 3228-36.
 141. 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* 2017; 16(9):2135.
142. Li F, Li S, Liu Y, Cao K, Yang M. Effect of Heweianshen Decoction on Orexin-A and Cholecystinin-8 Expression in Rat Models of Insomnia. *Evidence-Based Complement Altern Med* 2016;2016:1–4.
 143. Wang H, Qin X, Gui Z, Chu W. The effect of Bailemian on neurotransmitters and gut microbiota in p-chlorophenylalanine induced insomnia mice. *Microb Pathog* 2020; 148:104474.
 144. Zeng X, Huang J, Zhou C, Wang X, Zhang Y, Zhang Y. Effect of Songyu Anshen Fang on expression of hypothalamic GABA and GABA(B) receptor proteins in insomniac rats induced by para-chlorophenylalanine. *Trop J Pharm Res* 2018 Feb 15; 17(1):17.
 145. Radhakrishnan A, Gulia KK. Categories of Wistar Rats Based on Anxiety Traits: A Study Using Factor and Cluster Method. *Ann Neurosci* 2018; 25(4):234–40.
 146. 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* 2020; 58(1):915–24.
 147. Murray NM, Buchanan GF, Richerson GB. Insomnia Caused by Serotonin Depletion is Due to Hypothermia. *Sleep* 2015; 38(12):1985–93.
 148. Irwin MR, Opp MR. Sleep Health: Reciprocal Regulation of Sleep and Innate Immunity. *Neuropsychopharmacology* 2017; 42(1):129–55.
 149. Liu T, Zhang L, Joo D, Sun SC. NF- κ B signaling in inflammation. *Signal Transduct Target Ther* 2017; 2(1):17023.
 150. 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.
 151. Sun X, Zhang T, Zhao Y, Cai E, Zhu H, Liu S. Panaxynol attenuates CUMS-induced anxiety and depressive-like behaviors via regulating neurotransmitters, synapses and the HPA axis in mice. *Food Funct* 2020; 11(2):1235–44.
 152. 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.
 153. McKenna JT, Gamble MC, Anderson-Chernishof MB, Shah SR, McCoy JG, Strecker RE. A rodent cage change insomnia model disrupts memory consolidation. *J Sleep Res* 2019; 28(2).
 154. 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.
 155. Hidayat R, Adelia Safitri RA, Umar TP, Maretzka A. The Efficacy of *Sauropus androgynus* Leaves Extract To Improve Cognitive Function in Wistar Rats Induced AlzheimerTMs. *Biosci Med J Biomed Transl Res*

- 2018; 2(3):35–44.
156. 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.
 157. WHO. WHO collaborating Centre for Drug Statistics Methodology: ATC classification index with DDDs and guidelines for ATC classification and DDD assignment. Oslo: Norwegian Institute of Public Health, 2021: 1–251.
 158. Nair A, Jacob S. A simple practice guide for dose conversion between animals and human. *J Basic Clin Pharm* 2016; 7(2):27.
 159. Ren X juan, Wang G ying, Zhang X ping, Wang Q quan, Peng Z peng. Sedative and Hypnotic Effects and Transcriptome Analysis of *Polygala tenuifolia* in Aged Insomnia Rats. *Chin J Integr Med* 2020; 26(6):434–41.
 160. 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* 2021; 43(May):101256.
 161. Choi YH. Trans-cinnamaldehyde protects C2C12 myoblasts from DNA damage, mitochondrial dysfunction and apoptosis caused by oxidative stress through inhibiting ROS production. *Genes and Genomics* 2021; 43(4):303–12.