

SKRIPSI

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



DELVIANA

04011281924107

**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS SRIWIJAYA
2022**

SKRIPSI

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

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



Oleh:

DELVIANA

04011281924107

**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS SRIWIJAYA
2022**

HALAMAN PENGESAHAN

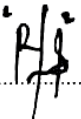
PENGARUH FRAKSI NONPOLAR KAYU MANIS (*Cinnamomum burmannii*) TERHADAP KADAR SEROTONIN TIKUS PUTIH MODEL INSOMNIA LAPORAN AKHIR SKRIPSI

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

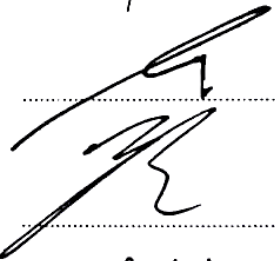
Oleh:
Delviana
04011281924107

Palembang, Desember 2022
Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya

Pembimbing I
Rara Inggarsih, S.ST., M.Kes
NIP. 198908052019032017



Pembimbing II
dr. Rachmat Hidayat, M.Sc
NIP. 19870521201221002



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

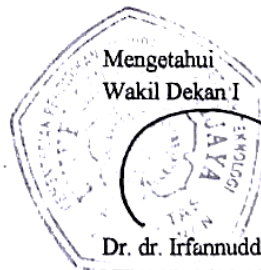


Penguji II
Septi Purnamasari, S.ST, M.Ed
NIP. 198909152019032022

Koordinator Program Studi
Pendidikan Dokter



dr. Susilawati, M.Kes
NIP 19780227 201012 2 001



Mengetahui
Wakil Dekan I

Dr. dr. Irfanuddin, Sp.KO., M.Pd.Ked
NIP 19730613 199903 1 001

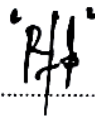
HALAMAN PERSETUJUAN

Karya tulis ilmiah berupa Laporan Akhir Skripsi ini dengan judul “Pengaruh Fraksi Nonpolar Kayu Manis (*Cinnamomum burmannii*) terhadap Kadar Serotonin Tikus Putih Model Insomnia” telah dipertahankan di hadapan Tim Penguji Karya Tulis Ilmiah Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya pada tanggal 9 Desember 2022

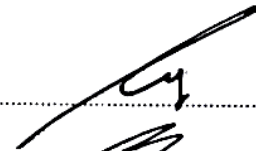
Palembang, 9 Desember 2022

Tim Penguji Karya Ilmiah berupa laporan akhir skripsi

Pembimbing I
Rara Inggarsih, S.ST., M.Kes
NIP. 198908052019032017



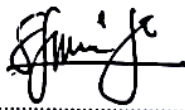
Pembimbing II
dr. Rachmat Hidayat, M.Sc
NIP. 19870521201221002



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



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



Koordinator Program Studi
Pendidikan Dokter



dr. Susilawati, M.Kes
NIP 19780227 201012 2 001



Dr. dr. Irfannuddin, Sp.KO., M.Pd.Ked
NIP 19730613 199903 1 001

HALAMAN PERNYATAAN INTEGRITAS

Yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : Delviana
NIM : 04011281924107
Judul : Pengaruh Fraksi Nonpolar Kayu Manis (*Cinnamomum burmannii*) terhadap Kadar Serotonin 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, 9 Desember 2022



(Delviana)

ABSTRAK

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

(Delviana, Desember 2022)

Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya

Latar belakang: Insomnia merupakan gangguan tubuh yang ditandai dengan menurunnya kualitas tidur berupa kesulitan dalam memulai atau mempertahankan tidur. Insomnia sering dikaitkan dengan sel serotonergik. Kayu manis (*Cinnamomum burmannii*) merupakan tanaman yang diteliti memiliki efek antiinflamasi dan antioksidan. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efikasi fraksi nonpolar kayu manis terhadap kadar serotonin.

Metode: Penelitian ini merupakan eksperimental *in vivo* dengan *post test only* dan kelompok kontrol di Eureka Research Laboratory. Tiga puluh ekor tikus putih jantan Wistar dibagi menjadi enam kelompok yaitu kontrol normal, kontrol negatif (PCPA + Na-CMC 0,5%), kontrol positif (estazolam 0,1 mg/kgBB), Fraksi Nonpolar Kayu Manis (FNKM) 5 mg/kgBB, FNKM 10 mg/kgBB, dan FNKM 20 mg/kgBB. FNKM didapatkan dari simplisia kayu manis yang diproses melalui maserasi dengan etanol 96% kemudian dilanjutkan fraksinasi menggunakan metode corong pemisah dengan pelarut n-heksana. Setiap kelompok diinduksi insomnia kecuali pada kelompok kontrol normal, melalui injeksi PCPA 300 mg/kgBB secara intraperitoneal selama dua hari. Pemberian Na-CMC 0,5% dan FNKM melalui sonde intragastrik selama 14 hari, lalu tikus di-euthanasia dan dilakukan dekapitasi sagital pada otak dan diambil jaringan hipotalamusnya untuk dilakukan pengukuran kadar serotonin dengan *enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA).

Hasil: Rerata kadar serotonin secara berurutan dalam ng/ml yaitu 6.720 ± 0.148 ; 3.580 ± 0.130 ; 6.500 ± 0.100 ; 7.520 ± 0.084 ; 7.980 ± 0.084 ; dan 8.200 ± 0.122 . FNKM 5 mg/kgBB, 10 mg/kgBB, dan 20 mg/kgBB memiliki potensi dalam meningkatkan kadar serotonin hipotalamus dibandingkan kelompok kontrol normal, kontrol negatif, dan kontrol positif ($p < 0,05$).

Kesimpulan: FNKM memiliki efikasi dalam pemulihan kadar serotonin hipotalamus tikus putih model insomnia.

Kata Kunci : *Cinnamomum burmannii*, Fraksi nonpolar, Insomnia, Serotonin.

ABSTRACT

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

(Delviana, December 2022)

Faculty of Medicine Sriwijaya University

Backgrounds: Insomnia is a body disorder characterized by decreased sleep quality in the form of difficulty initiating or maintaining sleep. Insomnia is often associated with serotonergic cell death. Cinnamon (*Cinnamomum burmannii*) is a plant studied to have anti-inflammatory and antioxidant effects. This study aims to determine the efficacy of the nonpolar fraction of cinnamon on serotonin levels.

Methods: This study is an in vivo experimental study using a post-test only design and a control group at Eureka Research Laboratory. Thirty Wistar male white rats were divided into six groups: normal control, negative control (PCPA + Na-CMC 0.5%), positive control (estazolam 0.1 mg/kgBW), Cinnamon Nonpolar Fraction (CNF) 5 mg/kgBW, CNF 10 mg/kgBW, and CNF 20 mg/kgBW. CNF was obtained from cinnamon simplicia processed through the maceration with 96% ethanol, then continued fractionation using the separating funnel method with n-hexane solvent. Each group induced insomnia, except for the normal control group, by injecting PCPA 300 mg/kgBW intraperitoneally for two days. Na-CMC 0.5% and CNF were administered through an intragastric tube for 14 days. Rats were euthanized and subjected to sagittal decapitation of the brain, and hypothalamus tissue was taken to measure serotonin levels by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA).

Results: The mean serotonin levels sequentially in ng/ml are $6,720 \pm 0.148$; $3,580 \pm 0.130$; $6,500 \pm 0.100$; $7,520 \pm 0.084$; $7,980 \pm 0.084$; and $8,200 \pm 0.122$. FNKM 5 mg/kgBW, 10 mg/kgBW, and 20 mg/kgBW can potentially increase hypothalamic serotonin levels compared to normal control, negative control, and positive control groups ($p < 0.05$).

Conclusion: CNF has efficacy in restoring hypothalamic serotonin levels in white rat insomnia models.

Keywords : *Cinnamomum burmannii*, Nonpolar fraction, Insomnia, Serotonin.

RINGKASAN

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

Karya tulis ilmiah berupa skripsi, 9 Desember 2022

Delviana; Dibimbing oleh Rara Inggarsih, S.ST., M.Kes dan dr. Rachmat Hidayat, M.Sc.

Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Sriwijaya

xix + 98 halaman, 13 tabel, 18 gambar, 6 lampiran.

Insomnia merupakan gangguan tubuh yang ditandai dengan menurunnya kualitas tidur berupa kesulitan dalam memulai atau mempertahankan tidur. Insomnia sering dikaitkan dengan kematian sel serotonergik. Kayu manis (*Cinnamomum burmannii*) merupakan tanaman yang diteliti memiliki efek antiinflamasi dan antioksidan. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efikasi fraksi nonpolar kayu manis terhadap kadar serotonin. Penelitian ini merupakan eksperimental *in vivo* dengan *post test only* dan kelompok kontrol di Eureka Research Laboratory. Tiga puluh ekor tikus putih jantan Wistar dibagi menjadi enam kelompok yaitu kontrol normal, kontrol negatif (PCPA + Na-CMC 0,5%), kontrol positif (estazolam 0,1 mg/kgBB), Fraksi Nonpolar Kayu Manis (FNKM) 5 mg/kgBB, FNKM 10 mg/kgBB, dan FNKM 20 mg/kgBB. FNKM didapatkan dari simplisia kayu manis yang diproses melalui maserasi dengan etanol 96% kemudian dilanjutkan fraksinasi menggunakan metode corong pemisah dengan pelarut n-heksana. Setiap kelompok diinduksi insomnia kecuali pada kelompok kontrol normal, melalui injeksi PCPA 300 mg/kgBB secara intraperitoneal selama dua hari. Pemberian Na-CMC 0,5% dan FNKM melalui sonde intragastrik selama 14 hari, lalu tikus di-euthanasia dan dilakukan dekapitasi sagital pada otak dan diambil jaringan hipotalamusnya untuk dilakukan pengukuran kadar serotonin dengan *enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA). Rerata kadar serotonin secara berurutan dalam ng/ml yaitu 6.720 ± 0.148 ; 3.580 ± 0.130 ; 6.500 ± 0.100 ; 7.520 ± 0.084 ; 7.980 ± 0.084 ; dan 8.200 ± 0.122 . FNKM 5 mg/kgBB, 10 mg/kgBB, dan 20 mg/kgBB memiliki potensi dalam meningkatkan kadar serotonin hipotalamus dibandingkan kelompok kontrol normal, kontrol negatif, dan kontrol positif ($p < 0,05$). FNKM memiliki efikasi dalam pemulihan kadar serotonin hipotalamus tikus putih model insomnia.

Kata Kunci : *Cinnamomum burmannii*, Fraksi nonpolar, Insomnia, Serotonin.

SUMMARY

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

Scientific Paper in the form of skripsi, December 9th, 2022

Delviana; Supervised by Rara Inggarsih, S.ST., M.Kes and dr. Rachmat Hidayat, M.Sc.

Medical Education Study Program, Faculty of Medicine, Sriwijaya University

xix + 98 pages, 13 tables, 18 pictures, 6 attachments.

Insomnia is a body disorder characterized by decreased sleep quality in the form of difficulty initiating or maintaining sleep. Insomnia is often associated with serotonergic cell death. Cinnamon (*Cinnamomum burmannii*) is a plant studied to have anti-inflammatory and antioxidant effects. This study aims to determine the efficacy of the nonpolar fraction of cinnamon on serotonin levels. This study is an in vivo experimental study using a post-test only design and a control group at Eureka Research Laboratory. Thirty Wistar male white rats were divided into six groups: normal control, negative control (PCPA + Na-CMC 0.5%), positive control (estazolam 0.1 mg/kgBW), Cinnamon Nonpolar Fraction (CNF) 5 mg/kgBW, CNF 10 mg/kgBW, and CNF 20 mg/kgBW. CNF was obtained from cinnamon simplicia processed through the maceration with 96% ethanol, then continued fractionation using the separating funnel method with n-hexane solvent. Each group induced insomnia, except for the normal control group, by injecting PCPA 300 mg/kgBW intraperitoneally for two days. Na-CMC 0.5% and CNF were administered through an intragastric tube for 14 days. Rats were euthanized and subjected to sagittal decapitation of the brain, and hypothalamus tissue was taken to measure serotonin levels by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). The mean serotonin levels sequentially in ng/ml are $6,720 \pm 0.148$; $3,580 \pm 0.130$; $6,500 \pm 0.100$; $7,520 \pm 0.084$; $7,980 \pm 0.084$; and $8,200 \pm 0.122$. FNKM 5 mg/kgBW, 10 mg/kgBW, and 20 mg/kgBW can potentially increase hypothalamic serotonin levels compared to normal control, negative control, and positive control groups ($p < 0.05$). CNF has efficacy in restoring hypothalamic serotonin levels in white rat insomnia models.

Keywords : *Cinnamomum burmannii*, Nonpolar fraction, Insomnia, Serotonin.

KATA PENGANTAR

Puji syukur ke hadirat Allah SWT yang telah memberikan saya kekuatan dan kesehatan sehingga saya dapat menyelesaikan penelitian dan laporan akhir skripsi saya yang berjudul **“Pengaruh Fraksi Nonpolar Kayu Manis (*Cinnamomum burmannii*) terhadap Kadar Serotonin Tikus Putih Model Insomnia”** dengan baik dan tepat waktu. 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.

Dalam pengerjaan penelitian dan laporan akhir skripsi ini tak jauh dari bimbingan, dukungan, motivasi serta segala bentuk bantuan lain yang ditujukan kepada saya. Dengan itu, saya mengucapkan terima kasih yang mendalam dan sebesar-besarnya kepada :

1. Dosen pembimbing saya, selaku pembimbing I Ibu Rara Inggarsih, S.ST., M.Kes dan selaku pembimbing II dr. Rachmat Hidayat, M.Sc yang senantiasa membimbing dan mengarahkan saya dalam proses penelitian dan pembuatan laporan akhir ini.
2. Orang tua saya, kakak saya, adik saya, keluarga, serta kerabat yang selalu memberikan doa dan dukungan penuh kepada saya.
3. Sahabat seperjuangan saya dalam penelitian ini (Aidi, Leo, dan Barian), kakak tingkat saya (Ce Dessy), sahabat “pejuang skripsi” (Imah, Qherine, dan Nurin), dan sahabat terbaik saya (Wahyu), serta teman-teman lainnya yang tidak bisa saya sebutkan namanya satu per satu yang sedari awal menyemangati dan membantu saya dalam menyusun usulan penelitian ini.

Palembang, 9 Desember 2022



Delviana

HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI

Yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : Delviana

NIM : 04011281924107

Judul : Pengaruh Fraksi Nonpolar Kayu Manis (*Cinnamomum burmannii*) terhadap Kadar Serotonin 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, 9 Desember 2022



Delviana

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	i
HALAMAN PENGESAHAN.....	ii
HALAMAN PERSETUJUAN.....	iii
HALAMAN PERNYATAAN INTEGRITAS.....	iv
ABSTRAK.....	v
ABSTRACT.....	vi
RINGKASAN.....	vii
SUMMARY.....	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.....	4
1.4 Hipotesis.....	4
1.5 Manfaat Penelitian.....	4
1.5.1 Manfaat Teoritis.....	4
1.5.2 Manfaat Tatalaksana.....	5
1.5.3 Manfaat Masyarakat.....	5
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA.....	6
2.1 Serotonin.....	6

2.1.1 Sintesis dan Katabolisme Serotonin	6
2.1.2 Hubungan Serotonin dan Tidur	8
2.1.3 Hubungan Serotonin, Inflamasi, dan Insomnia	8
2.2 Fisiologi Tidur	10
2.2.1 Fase Tidur	10
2.2.2 Dua Proses Regulasi Tidur-Bangun.....	11
2.2.3 Mekanisme Regulasi Tidur-Bangun	11
2.3 Insomnia	16
2.3.1 Definisi.....	16
2.3.2 Prevalensi dan Faktor Risiko	17
2.3.3 Patofisiologi	18
2.3.4 Klasifikasi dan Diagnosis	22
2.3.5 Tatalaksana	23
2.4 Persiapan Senyawa Tanaman Herbal	29
2.4.1 Ekstraksi Tanaman Herbal	30
2.4.2 Fraksinasi Tanaman Herbal	38
2.5 Kayu Manis (<i>Cinnamomum burmannii</i>).....	41
2.5.1 Taksonomi dan Manfaat	41
2.5.2 Kandungan Fitokimia Kayu Manis (<i>Cinnamomum burmannii</i>)	43
2.6 Tikus Percobaan	48
2.6.1 Manfaat Penggunaan Model Hewan dalam Penelitian	48
2.6.2 Standardisasi Kualitas Kontrol Tikus sebagai Hewan Uji.....	49
2.6.3 Karakteristik dan Perilaku Tikus Eksperimental	51
2.6.4 Alasan Pemilihan Tikus Wistar (<i>Rattus norvegicus</i>) pada Model Hewan	52
2.6.5 Taksonomi	55
2.6.6 Terminologi Anatomi Tikus	56
2.6.7 Morfologi Anatomi Tikus dan Kemiripan dengan Manusia.....	57
2.7 Metode Induksi Insomnia	60
2.7.1 Induksi Stres	61
2.7.2 Induksi PCPA	64

2.8 Kerangka Teori.....	66
2.9 Kerangka Konsep	67
BAB 3 METODE PENELITIAN.....	68
3.1 Jenis Penelitian	68
3.2 Waktu dan Tempat Penelitian	68
3.3 Populasi dan Sampel Penelitian	68
3.3.1 Subjek Penelitian	68
3.3.2 Kriteria Inklusi dan Eksklusi	69
3.4 Variabel Penelitian	69
3.4.1 Variabel Bebas	69
3.4.2 Variabel Tergantung	69
3.4.3 Variabel Universal	70
3.5 Definisi Operasional.....	71
3.6 Cara Pengumpulan Data	72
3.6.1 Alat dan Bahan.....	72
3.6.2 Persiapan dan Aklimatisasi Hewan Uji	72
3.6.3 Preparasi Fraksi Nonpolar Ekstrak Kayu Manis.....	72
3.6.4 Induksi Insomnia.....	73
3.6.5 Penghitungan Dosis	73
3.6.6 Pengumpulan Data.....	74
3.6.7 Pengukuran Serotonin dengan ELISA kit.....	76
3.7 Cara Pengolahan dan Analisis Data	76
3.8 Alur Penelitian.....	77
BAB 4 HASIL DAN PEMBAHASAN.....	78
4.1 Hasil.....	78
4.1.1 Hasil Uji Normalitas dan Homogenitas	78
4.1.2 Hasil Uji Kesesuaian Dosis Fraksi Nonpolar Kayu Manis.....	79
4.2 Pembahasan	80
4.3 Keterbatasan Penelitian	85
BAB 5 KESIMPULAN DAN SARAN	86
5.1 Kesimpulan.....	86

5.2 Saran.....	86
DAFTAR PUSTAKA	87
LAMPIRAN.....	99
RIWAYAT HIDUP.....	116

DAFTAR TABEL

2.1. Obat-obatan yang menyebabkan insomnia	18
2.2. Klasifikasi Insomnia menurut ICSD-3 dan DSM-5	22
2.3 Jenis pelarut dan angka polaritasnya.....	31
2.4. Rangkuman singkat mengenai metode ekstraksi tanaman herbal.....	38
2.5. Senyawa Fraksi Nonpolar Kayu Manis (<i>Cinnamomum burmannii</i>) dengan pelarut n-heksana dan dianalisis GC-MS	47
3.1. Definisi Operasional.....	71
3.2. Tabel Pengelompokan Sampel.....	75
4.1. Nilai Kadar serta Hasil Uji Normalitas dan Homogenitas Rerata Kadar Serotonin dalam Hipotalamus.	78
4.2. Uji Kesesuaian Dosis Fraksi Nonpolar Kayu Manis terhadap Kadar Serotonin pada Hipotalamus.....	80

DAFTAR GAMBAR

2.1. Biosintesis dan Katabolisme Serotonin (5-HT)	7
2.2. Katabolisme triptofan melalui jalur kynurine menghasilkan proses inflamasi.....	10
2.3. Tiga dimensi atlas otak pada tikus menggunakan Diffusion Tensor Imaging (DTI)	12
2.4. Model Patofisiologi Insomnia	20
2.5. Alur diagnosis dan tatalaksana insomnia	29
2.6 Ekstraktor Soxhlet	34
2.7. Mekanisme <i>Microwave-Assisted Extraction</i> (MAE)	35
2.8. Skematik Alat Ultrasound-Assisted Extraction (UAE).....	36
2.9. Tanaman Kayu Manis	42
2.10. Biosintesis cinnamaldehyde	45
2.11 Efek neuroprotektif <i>cinnamaldehyde</i> pada neuroinflamasi stres oksidatif, dan disfungsi mitokondria	48
2.11. Tikus Putih Galur Wistar (<i>Rattus norvegicus</i>).....	56
2.12. Bidang Anatomi Tikus	57
2.13. Perbedaan kelamin pada tikus	58
2.14 Anatomi otak tikus	60
2.15 Kerangka Teori.....	66
2.16 Kerangka Konsep.....	67
3.1. Alur Penelitian	77

DAFTAR LAMPIRAN

1. Draft Artikel Ilmiah.....	99
2. Sertifikat etik.....	105
3. Lembar konsultasi skripsi	106
4. Data hasil penelitian.....	107
5. Analisis data SPSS	108
6. Dokumentasi penelitian.....	110

DAFTAR SINGKATAN

°C	: derajat Celcius
5-HT	: 5-hydroxytryptamine
ACTH	: <i>adenocorticotropic hormone</i>
AD	: Adenosin
ARAS	: <i>Ascending Reticular Activating System</i>
AVP	: <i>Arginine Vasopressin</i>
BZD	: Benzodiazepin
BzRA	: <i>Benzodiazepine Receptor Agonist</i>
cAMP	: <i>cyclic Adenosine Monophosphate</i>
CBT-I	: <i>Cognitive Behavioral Therapy For Insomnia</i>
CRH	: <i>Corticotropin Releasing Hormone</i>
DSM-5	: <i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Fifth Edition</i>
EEG	: Elektroensefalogram
ELISA	: <i>Enzyme-Linked Immunosorbent Assay</i>
ENK	: <i>Enkephalin</i>
FDA	: <i>Food And Drug Administration</i>
FNKM	: Fraksi Nonpolar Kayu Manis
GABA	: <i>Gamma-Aminobutyric Acid</i>
GRP	: <i>Gastrin Related Peptide</i>
HPA	: <i>Hypothalamus-Pituitary-Adrenal</i>
ICSD	: <i>International Classification of Sleep Disorders</i>
IL-1	: Interleukin-1
IL-6	: Interleukin-2
IL-8	: Interleukin-8
iNOS	: <i>Inducible Nitric Oxide Synthase</i>
ipRGC	: <i>Intrinsically Photosensitive Retinal Ganglion Cell</i>
LC	: <i>Locus Coeruleus</i>

MAO	: Monoamine Oksidase
MAOIs	: <i>Monoamine Oxidase Inhibitors</i>
MnPO	: <i>Median Preoptic</i>
Na-CMC	: Natrium-Carboxymethyl Cellulose
NE	: Norepinefrin
NPY	: Neuropeptida Y
NREM	: <i>Non-Rapid Eye Movement</i>
PCPA	: Para-Chlorophenylalanine
PDB	: Produk Domestik Bruto
PGE2	: Prostaglandin E2
PPDGJ	: Pedoman Penggolongan dan Diagnosis Gangguan Jiwa
REM	: <i>rapid eye movement</i>
RHT	: <i>Retinohypothalamic</i>
RT	: <i>Reticular Thalamus</i>
SCN	: <i>Suprachiasmatic Nucleus</i>
SNAT	: <i>Serotonin N-Acetyl Transferase</i>
SSP	: Sistem Saraf Pusat
SSRIs	: <i>Selective Serotonin Reuptake Inhibitors</i>
SWS	: <i>Slow Wave Sleep</i>
TCA	: <i>Tricyclic Antidepressan</i>
TMN	: <i>Tuberomammillary Nucleus</i>
TNF- α	: <i>Tumor Necrosis Factor-α</i>
TPHs	: Triptofan Hidroksilase
VIP	: <i>Vasoactive Intestinal Peptide</i>
VLPO	: <i>Ventrolateral Preoptic</i>
VTA	: <i>Ventral Tegmental Area</i>

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Tidur diartikan sebagai keadaan alamiah dan reversibel dari berkurangnya daya tanggap terhadap rangsangan eksternal dan ketidakaktifan relatif, disertai dengan hilangnya kesadaran.¹ Tidur sangat penting bagi kesehatan setiap makhluk hidup sehingga jika terjadi gangguan dalam tidur maka dapat mempengaruhi kualitas hidup dan dapat meningkatkan risiko terkena penyakit lainnya. Salah satu gangguan tidur yang sering dialami yaitu insomnia. Insomnia merupakan masalah kesehatan masyarakat dan salah satu keluhan yang paling umum dalam praktik medis. Gangguan ini ditandai dengan menurunnya kualitas tidur berupa kesulitan dalam memulai atau mempertahankan tidur, serta dapat diikuti dengan tekanan dan gangguan substansial dalam aktivitas sehari-hari.²

Sekitar sepertiga dari populasi orang dewasa mengalami masalah tidur, dan 6-10% dari populasi tersebut melaporkan gejala yang memenuhi kriteria diagnostik untuk gangguan insomnia. Sekitar 50% wanita mengalami insomnia karena *hot flushes* dan keringat malam akibat menopause.³ Sebuah studi terkait insomnia menyatakan kejadian insomnia terjadi lebih tinggi pada individu yang lebih tua daripada populasi yang lebih muda. Secara keseluruhan prevalensi gejala insomnia berkisar antara 30%-48%, sedangkan prevalensi gangguan insomnia berkisar antara 12%-20%. Insomnia sering diklasifikasikan berdasarkan gejala utama, baik kesulitan dalam onset tidur atau pemeliharaan tidur. Gejala pemeliharaan tidur paling banyak ditemukan di antara individu dengan insomnia (50%-70%), diikuti oleh kesulitan dalam memulai tidur (35%-60%) dan tidur nonrestoratif (20%-25%). Sebuah studi secara global yang dilakukan pada 6.800 orang berusia 65 tahun ke atas menunjukkan tingkat kejadian gejala insomnia sebesar 5% per tahun, dengan insiden tahunan sebesar 7,97% pada satu tahun *follow up*. Sekitar 50% dari pasien dengan gejala insomnia akan mengalami remisi selama masa *follow up*, dengan

tingkat remisi yang lebih tinggi terjadi pada laki-laki yang lebih tua dibandingkan dengan perempuan.⁴

Menurut survei Gallup, diperkirakan sepertiga dari populasi orang Amerika Serikat memiliki beberapa serangan serius insomnia tahunan. Sekitar 9% dari populasi tersebut mengalami insomnia kronis. Kasus insomnia kronis memiliki jumlah kejadian dua kali lebih banyak dari kecelakaan kendaraan bermotor tetapi hanya 5% pasien insomnia tersebut yang berobat ke tenaga profesional. Meskipun demikian, 40% dari pasien insomnia kronis mengobati sendiri dengan obat yang dapat dibeli secara bebas, alkohol, atau keduanya.⁵ Dari penelitian studi *cross-sectional* yang dilakukan pada 31.432 orang berusia 15 tahun ke atas di Indonesia, didapatkan hasil bahwa 33,3% populasi mengidap gejala ambang insomnia dan 11% dinyatakan memiliki gejala insomnia yang signifikan.⁶ Meskipun demikian, masih banyak orang yang tidak mencari bantuan medis untuk mengatasi gejala insomnia yang dialaminya.⁷

Permasalahan insomnia ini memiliki banyak dampak. Dari aspek kesehatan, insomnia dapat menyebabkan kelelahan yang berlebihan, mudah mengantuk di siang hari serta meningkatkan risiko penyakit jantung, gangguan memori, dan kognitif. Sementara itu, ditinjau dari aspek sosioekonomi, insomnia dapat menyebabkan peningkatan kebutuhan layanan kesehatan sehingga penderita harus cuti dari pekerjaan dan aktivitas seharinya. Hal ini akan menyebabkan penurunan produktivitas sehari-harinya.⁸ Dilaporkan dari *America Insomnia Survey* bahwa pemenuhan total biaya terkait permasalahan akibat insomnia lebih tinggi dibandingkan dengan kondisi medis dan psikiatris lainnya dengan perbedaan sebesar US\$ 20.976 per kasus.⁹

Patofisiologi kejadian insomnia seringkali dikaitkan dengan neurotransmitter otak, salah satunya serotonin. Serotonin (5-HT) memiliki hubungan erat dengan stres dan inflamasi. Pada keadaan kurang tidur, tubuh akan mengalami peningkatan stres oksidatif akibat dari reaksi-reaksi sitokin inflamasi. Inflamasi yang terus menerus akan menyebabkan aktivasi reseptor apoptosis sehingga kematian sel neuron meningkat, salah satunya neuron yang menghasilkan serotonin. Serotonin merupakan prekursor melatonin (hormon yang mencetuskan tidur), serotonin akan

diubah menjadi melatonin di kelenjar pineal sehingga apabila terjadi penurunan produksi serotonin akan menyebabkan keterjagaan/*wakefulness*. Proses ini akan menyebabkan gangguan tidur seperti insomnia. Oleh karena itu, pemulihan kadar serotonin sering menjadi target dalam penatalaksanaan insomnia.^{10,11,12,13}

Terdapat beberapa pilihan dalam pengobatan insomnia yang sering digunakan masyarakat. *Cognitive Behavioral Therapy for Insomnia* (CBT-I) merupakan salah satunya. Terapi ini banyak digemari klinisi karena diteliti memiliki dampak efektif dalam mengurangi insomnia dan meningkatkan kualitas tidur di seluruh beragam populasi klinis. Oleh karena itu, *American College of Physicians* telah merekomendasikan intervensi ini sebagai pengobatan lini pertama insomnia.^{14,15} Meskipun demikian, jumlah terapis yang terbatas dan biaya operasional yang tidak sedikit menjadi tantangan dalam penggunaan terapi ini.¹⁶ Selain CBT-I, penatalaksanaan insomnia dapat menggunakan obat-obatan seperti benzodiazepin, agonis reseptor benzodiazepin, antihistamin, antidepresan trisiklik, agonis melatonin, dll. Namun, pengobatan secara farmakologis tentunya memiliki efek samping jika dikonsumsi dalam jangka waktu yang lama.¹⁷ Oleh karena itu, muncul banyak penelitian mengenai terapi alternatif insomnia, seperti penggunaan tanaman herbal.

Kayu manis (*Cinnamomum burmannii*) merupakan tanaman yang sering digunakan sebagai rempah-rempah dalam masakan. Selain fungsinya sebagai bumbu dapur, tanaman ini memiliki manfaat dalam antiinflamasi dan antioksidan.¹⁸ Salah satu senyawa hasil fraksinasi nonpolar kayu manis yaitu *trans-cinnamaldehyd* diteliti mampu berperan sebagai antiinflamasi dengan cara melakukan inhibisi produksi *nitric oxide* (NO) dan mensupresi enzim proinflamasi seperti iNOS dan COX-2.¹⁹ Oleh karena itu, penelitian ini dilakukan agar dapat menguji efikasi fraksi nonpolar kayu manis terhadap kadar serotonin pada tikus putih galur wistar.

1.2 Rumusan Masalah

Bagaimana efikasi fraksi nonpolar ekstrak kayu manis (*Cinnamomum burmannii*) terhadap kadar hormon serotonin tikus putih galur wistar (*Rattus norvegicus*) model insomnia?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui adanya efikasi fraksi nonpolar ekstrak kayu manis (*Cinnamomum burmannii*) terhadap kadar hormon serotonin tikus putih galur wistar (*Rattus norvegicus*) model insomnia.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui rerata kadar hormon serotonin pada setiap kelompok perlakuan hewan uji setelah diberikan fraksi nonpolar ekstrak kayu manis (*Cinnamomum burmannii*) yang dinilai menggunakan *enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA).
2. Mengetahui adanya efikasi fraksi nonpolar ekstrak kayu manis (*Cinnamomum burmannii*) terhadap kadar hormon serotonin yang dinilai menggunakan *enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA).

1.4 Hipotesis

Pemberian fraksi nonpolar kayu manis memiliki efikasi terhadap kadar serotonin tikus putih model insomnia.

1.5 Manfaat Penelitian

1.5.1 Manfaat Teoritis

1. Diharapkan penelitian ini dapat menjadi sumber referensi bagi mahasiswa dan peneliti lain di bidang obat-obatan herbal dan *biomedicine*.
2. Diharapkan penelitian ini dapat menjadi kajian teoritis mengenai efikasi fraksi nonpolar ekstrak kayu manis (*Cinnamomum burmannii*) terhadap kadar hormon serotonin tikus putih galur wistar (*Rattus norvegicus*) model insomnia sebagai obat herbal di masa depan.

1.5.2 Manfaat Tatalaksana

Diharapkan fraksi nonpolar kayu manis (*Cinnamomum burmannii*) dapat diwujudkan dalam bentuk obat sebagai terapi alternatif insomnia jika memiliki efektivitas yang signifikan melalui uji klinis.

1.5.3 Manfaat Masyarakat

Diharapkan penggunaan dan pemanfaatan tanaman herbal khas Indonesia yaitu kayu manis (*Cinnamomum burmannii*) sebagai pengobatan gangguan tidur (insomnia) semakin populer di kalangan masyarakat.

DAFTAR PUSTAKA

1. Rasch B, Born J. About sleep's role in memory. *Physiol Rev.* 2013;93(2).
2. Zhou ES, Gardiner P, Bertisch SM. Integrative Medicine for Insomnia. Vol. 101, *Medical Clinics of North America.* 2017.
3. Chigome AK, Nhira S, Meyer JC, Pharmacy M. An overview of insomnia and its management. 2018;85(2):32–8.
4. Patel D, Steinberg J, Patel P. Insomnia in the elderly: A review. Vol. 14, *Journal of Clinical Sleep Medicine.* 2018.
5. Benjamin James Sadock MD, Virginia Alcott Sadock MD, Pedro Ruiz MD. *Synopsis of Psychiatric : Behavioral Sciences/Clinical Psychiatry.* eleventh. Benjamin J. Sadock, Virginia A. Sadock PR, editor. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2015. 1472 p.
6. Bhaskar S, Hemavathy D, Prasad S. Prevalence of chronic insomnia in adult patients and its correlation with medical comorbidities. *J Family Med Prim Care.* 2016;5(4).
7. Donald W. Black MD, Jon E. Grant, M.D., M.P.H. JD. *DSM-V.* fifth edit. United States: American Psychiatric Association; 2013. 947 p.
8. Deak MC, Winkelman JW. Insomnia. *Neurol Clin.* 2012;30(4):1045–66.
9. Prescott J, Zangari D, Delmendo I, Mroz D, Burawski L, Pigeon T, et al. Examining the Clinical and Economic Impact of Insomnia in Older Adults in the United States. *Am J Manag Care.* 2019;6–8.
10. Betari N, Sahlholm K, Morató X, Godoy-marín H. Inhibition of Tryptophan Hydroxylases and Monoamine Oxidase-A by the Proton Pump Inhibitor , Omeprazole — In Vitro and In Vivo Investigations. 2020;11(November):1–15.
11. Frazer A, Hensler JG. Serotonin. In: *Basic Neurochemistry: Molecular, Cellular and Medical Aspects.* 6th ed. Philadelphia; 2012.
12. Cardinali DP, Srinivasan V, Brzezinski A, Brown GM. Melatonin and its analogs in insomnia and depression. Vol. 52, *Journal of Pineal Research.* 2012.

13. Bhat A, Pires AS, Tan V, Babu Chidambaram S, Guillemin GJ. Effects of Sleep Deprivation on the Tryptophan Metabolism. *International Journal of Tryptophan Research*. 2020;13.
14. Krystal AD, Prather AA, Liza H. The assessment and management of insomnia : an update. *World Psychiatry*. 2019;337–52.
15. Koffel E, Bramoweth AD, Ulmer CS. Increasing access to and utilization of cognitive behavioral therapy for insomnia (CBT-I): a narrative review. Vol. 33, *Journal of General Internal Medicine*. 2018.
16. Zachariae R, Lyby MS, Ritterband LM, O’Toole MS. Efficacy of internet-delivered cognitive-behavioral therapy for insomnia - A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Vol. 30, *Sleep Medicine Reviews*. 2016.
17. Lie JD, Tu KN, Shen DD, Candidate P, Wong BM, Candidate P. Pharmacological Treatment of Insomnia. *Pharmacy and Therapeutics*. 2015;40(11):759–69.
18. Rahadian D, Muhammad A, Tuenter E, Darma G, Foubert K. Phytochemical composition and antioxidant activity of *Cinnamomum burmannii* Blume extracts and their potential application in white chocolate. *Food Chem*. 2021;340(September 2020):127983.
19. Kim ME, Na JY, Lee JS. Anti-inflammatory effects of trans-cinnamaldehyde on lipopolysaccharide-stimulated macrophage activation via MAPKs pathway regulation pathway regulation. *Immunopharmacol Immunotoxicol*. 2018;0(0):1–6.
20. Murray NM, Buchanan GF, Richerson GB. Insomnia Caused by Serotonin Depletion is Due to Hypothermia. 1985;1985–93.
21. Vladimir M. Kovalzon. Serotonin, Sleep and Depression: A Hypothesis. *IntechOpen*. 2021;
22. Troubat R, Barone P, Leman S, Desmidt T, Cressant A, Atanasova B, et al. Neuroinflammation and depression: A review. *European Journal of Neuroscience*. 2021;53(1):151–71.
23. Pradeep C Bollu M. Normal Sleep, Sleep Physiology, and Sleep Deprivatio. *Medscape*. 2019.

24. Riemann D, Krone LB, Wulff K, Nissen C. Sleep, insomnia, and depression. Vol. 45, *Neuropsychopharmacology*. 2020.
25. Carley DW, Farabi SS. Physiology of sleep. *Diabetes Spectrum*. 2016;29(1):5–9.
26. Le Bon O. Relationships between REM and NREM in the NREM-REM sleep cycle: a review on competing concepts. Vol. 70, *Sleep Medicine*. 2020.
27. Levenson JC, Kay DB, Buysse DJ. The pathophysiology of insomnia. *Chest*. 2015;147(4):1179–92.
28. Franziska Reichert C, Cajochen C, Schmidt C, Cajochen C. Sleep-wake regulation and its impact on working memory performance: The role of adenosine. *Biology (Basel)*. 2016;5(1).
29. Freeman, Starr DA, O’connor. Neural Circuitry of Wakefulness and Sleep. *Physiol Behav*. 2016;176(1):139–48.
30. Borbély AA, Daan S, Wirz-Justice A, Deboer T. The two-process model of sleep regulation: A reappraisal. *J Sleep Res*. 2016;25(2):131–43.
31. Szalontai Ö, Tóth A, Pethó M, Keserű D, Hajnik T, Détári L. Homeostatic sleep regulation in the absence of the circadian sleep-regulating component: effect of short light–dark cycles on sleep–wake stages and slow waves. *BMC Neurosci*. 2021;22(1).
32. Stenvers DJ, Dorp R Van, Foppen E, Mendoza J, Opperhuizen A loes, Fliers E, et al. Dim light at night disturbs the daily sleep-wake cycle in the rat. *Nature Publishing Group*. 2016;(May):4–15.
33. Rumple A, McMurray M, Johns J, Lauder J, Makam P, Radcliffe M, et al. 3-Dimensional Diffusion Tensor Imaging (DTI) Atlas of the Rat Brain. 2013;8(7).
34. Taillard J, Gronfier C, Bioulac S, Philip P, Sagaspe P. Sleep in normal aging, homeostatic and circadian regulation and vulnerability to sleep deprivation. Vol. 11, *Brain Sciences*. 2021.
35. Zielinski MR, Mckenna JT, Mccarley RW, Roxbury W, Medical H. *Functions and Mechanisms of Sleep*. 2017;3(1):1–36.

36. Kroeger D, Absi G, Gagliardi C, Bandaru SS, Madara JC, Ferrari LL, et al. Galanin neurons in the ventrolateral preoptic area promote sleep and heat loss in mice. *Nat Commun.* 2018;9(1).
37. Vadnie CA, Petersen KA, Eberhardt LA, Hildebrand MA, Cerwensky AJ, Zhang H, et al. The Suprachiasmatic Nucleus Regulates Anxiety-Like Behavior in Mice. *Front Neurosci.* 2022;15.
38. Patton AP, Hastings MH. The suprachiasmatic nucleus. Vol. 28, *Current Biology.* 2018.
39. Ono D, Honma K ichi, Honma S. GABAergic mechanisms in the suprachiasmatic nucleus that influence circadian rhythm. Vol. 157, *Journal of Neurochemistry.* 2021.
40. Morrison MAMEH. *Neuroanatomy, Nucleus Suprachiasmatic.* California: StatPearls Publishing, Treasure Island (FL); 2021. 13 p.
41. Lindberg PT, Mitchell JW, Burgoon PW, Beaulé C, Weihe E, Schäfer MKH, et al. Pituitary Adenylate Cyclase-Activating Peptide (PACAP)-Glutamate Co-transmission Drives Circadian Phase-Advancing Responses to Intrinsically Photosensitive Retinal Ganglion Cell Projections by Suprachiasmatic Nucleus. *Front Neurosci.* 2019;13.
42. Hanna L, Walmsley L, Pienaar A, Howarth M, Brown TM. Geniculohypothalamic GABAergic projections gate suprachiasmatic nucleus responses to retinal input. *Journal of Physiology.* 2017;595(11).
43. Stauch B, Johansson LC, Cherezov V. Structural insights into melatonin receptors. *FEBS Journal.* 2020;287(8):1496–510.
44. Gobbi G, Comai S. Differential function of melatonin MT1 and MT2 receptors in REM and NREM sleep. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2019;10(MAR).
45. Gandhi A V., Mosser EA, Oikonomou G, Prober DA. Melatonin Is required for the circadian regulation of sleep. *Neuron.* 2015;85(6).
46. Venner A, De Luca R, Sohn LT, Bandaru SS, Verstegen AMJ, Arrigoni E, et al. An Inhibitory Lateral Hypothalamic-Preoptic Circuit Mediates Rapid Arousals from Sleep. *Current Biology.* 2019;29(24).

47. Julie A. Dopheide, PharmD, BCPP F. Insomnia Overview: Epidemiology, Pathophysiology, Diagnosis and Monitoring, and Nonpharmacologic Therapy. *American Journal of Managed Care*. 2020;26(4).
48. Briggs C, Bowes SC, Semba K, Hirasawa M. Sleep deprivation-induced pre- and postsynaptic modulation of orexin neurons. *Neuropharmacology*. 2019;154.
49. Azmi NASM, Juliana N, Azmani S, Effendy NM, Abu IF, Teng NIMF, et al. Cortisol on circadian rhythm and its effect on cardiovascular system. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(2):1–15.
50. Tapp ZM, Godbout JP, Kokiko-Cochran ON. A Tilted Axis: Maladaptive Inflammation and HPA Axis Dysfunction Contribute to Consequences of TBI. Vol. 10, *Frontiers in Neurology*. 2019.
51. Sugama S, Kakinuma Y. Stress and brain immunity: Microglial homeostasis through hypothalamus-pituitary-adrenal gland axis and sympathetic nervous system. Vol. 7, *Brain, Behavior, and Immunity - Health*. 2020.
52. López DE, Ballaz SJ. The Role of Brain Cyclooxygenase-2 (Cox-2) Beyond Neuroinflammation: Neuronal Homeostasis in Memory and Anxiety. Vol. 57, *Molecular Neurobiology*. 2020.
53. Grima NA, Bei B, Mansfield D. Insomnia theory and assessment. *Aust J Gen Pract*. 2019;48(4):193–7.
54. Poon SH, Quek SY, Lee TS. Insomnia disorders: Nosology and classification past, present, and future. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*. 2021;33(3):194–200.
55. Baglioni C, Altena E, Bjorvatn B, Blom K, Bothelius K, Devoto A, et al. The European Academy for Cognitive Behavioural Therapy for Insomnia: An initiative of the European Insomnia Network to promote implementation and dissemination of treatment. *J Sleep Res*. 2020;29(2).
56. Miller CB, Espie CA, Epstein DR, Friedman L, Morin CM, Pigeon WR, et al. The evidence base of sleep restriction therapy for treating insomnia disorder. Vol. 18, *Sleep Medicine Reviews*. 2014.

57. Melton, PhD, ABPP L. Cognitive Behavioral Therapy for Sleep in Cancer Patients: Research, Techniques, and Individual Considerations. *J Adv Pract Oncol.* 2018;9(7).
58. Baglioni C, Bassetti C, Grosej LD, Ellis JG, Espie CA, Garcia-borreguero D, et al. European guideline for the diagnosis and treatment of insomnia. *European Sleep Research Society.* 2017;675–700.
59. Atkin T, Comai S, Gobbi G. Drugs for insomnia beyond benzodiazepines: Pharmacology, clinical applications, and discovery. *Pharmacol Rev.* 2018;70(2).
60. Srinivasan V, Brzezinski A, Pandi-Perumal SR, Spence DW, Cardinali DP, Brown GM. Melatonin agonists in primary insomnia and depression-associated insomnia: Are they superior to sedative-hypnotics? Vol. 35, *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry.* 2011.
61. Low TL, Choo FN, Tan SM. The efficacy of melatonin and melatonin agonists in insomnia – An umbrella review. Vol. 121, *Journal of Psychiatric Research.* 2020.
62. Liu Y, Xu X, Dong M, Jia S, Wei Y. Treatment of insomnia with tricyclic antidepressants: a meta-analysis of polysomnographic randomized controlled trials. Vol. 34, *Sleep Medicine.* 2017.
63. Wichniak A, Wierzbicka A, Jarema M. Treatment of insomnia - effect of trazodone and hypnotics on sleep. *Psychiatr Pol.* 2021;55(4).
64. Jaffer KY, Chang T, Vanle B, Dang J, A.J. S, N. L, et al. Trazodone for insomnia: A systematic review. *Innov Clin Neurosci.* 2017;14(7–8).
65. Abubakar AR, Haque M. Preparation of medicinal plants: Basic extraction and fractionation procedures for experimental purposes. Vol. 12, *Journal of Pharmacy and Bioallied Sciences.* 2020.
66. Sasidharan S, Chen Y, Saravanan D, Sundram KM, Yoga Latha L. Extraction, isolation and characterization of bioactive compounds from plants' extracts. *African Journal of Traditional, Complementary and Alternative Medicines.* 2011;8(1).
67. Jones WP, Kinghorn AD. Extraction of plant secondary metabolites. *Methods in Molecular Biology.* 2012;864.

68. Parisa N, Hidayat R, Maritska Z, Prananjaya BA. Antidepressant Effect of Cinnamon (*Cinnamomum burmannii*) Bark Extract in Chronic Stress-Induced Rats. *Macedonian Journal of Medical Sciences*. 2020;8:273–7.
69. Hidayat R, Patricia Wulandari. Methods of Extraction: Maceration, Percolation and Decoction. *Eureka Herba Indonesia*. 2021;2(1).
70. Houghton PJ, Raman A. Laboratory Handbook for the Fractionation of Natural Extracts. *Laboratory Handbook for the Fractionation of Natural Extracts*. 1998.
71. Zhang QW, Lin LG, Ye WC. Techniques for extraction and isolation of natural products: A comprehensive review. Vol. 13, *Chinese Medicine (United Kingdom)*. 2018.
72. Fotsing Yannick Stéphane F, Kezetas Jean Jules B, El-Saber Batiha G, Ali I, Ndjakou Bruno L. Extraction of Bioactive Compounds from Medicinal Plants and Herbs. In: *Natural Medicinal Plants*. 2022.
73. Chua LS, Latiff NA, Mohamad M. Reflux extraction and cleanup process by column chromatography for high yield of andrographolide enriched extract. *J Appl Res Med Aromat Plants*. 2016;3(2).
74. Tambun R, Alexander V, Ginting Y. Performance comparison of maceration method, soxhletation method, and microwave-assisted extraction in extracting active compounds from soursop leaves (*Annona muricata*): A review. *IOP Conf Ser Mater Sci Eng*. 2021;1122(1).
75. Coskun O. *Separation Techniques: Chromatography*. North Clin Istanbul. 2016;
76. Banu KS, Cathrine L. General Techniques Involved in Phytochemical Analysis. *International Journal of Advanced Research in Chemical Science*. 2015;2(4).
77. Idris H, Mayura E. INFORMASI TEKNOLOGI TANAMAN REMPAH DAN OBAT : TEKNOLOGI BUDIDAYA DAN PASCA PANEN KAYU MANIS (*Cinnamomum burmannii*). Balai Penelitian Tanaman Rempah dan Obat Pusat Penelitian dan Pengembangan Perkebunan. 2019;
78. Fajar A, Ammar GA, Hamzah M, Manurung R, Abduh MY. Effect of tree age on the yield, productivity, and chemical composition of essential oil from

- Cinnamomum burmannii*. Current Research on Biosciences and Biotechnology. 2019;1(1):17–22.
79. Kawatra P, Rajagopalan R. Cinnamon: Mystic powers of a minute ingredient. 2015;7:1–6.
 80. Mishra N, Srivastava R. Therapeutic and Pharmaceutical Potential of Cinnamon. 2020;(January).
 81. Mustarichie R, Saptarini NM, Megantara S. Molecule Attachment and Prediction of ADMET Compounds in *Cinnamomum burmannii* on Orexin Receptor as Anti-insomnia. 2022;14(3):576–83.
 82. Bang HB, Lee YH, Kim SC, Sung CK, Jeong KJ. Metabolic engineering of *Escherichia coli* for the production of cinnamaldehyde. *Microb Cell Fact*. 2016;15(1):1–12.
 83. Bang HB, Lee YH, Kim SC, Sung CK, Jeong KJ. Metabolic engineering of *Escherichia coli* for the production of cinnamaldehyde. *Microb Cell Fact*. 2016;1–13.
 84. Bellettato CM, Scarpa M. Possible strategies to cross the blood–brain barrier. *Ital J Pediatr*. 2018;44(S2).
 85. Wei L, Lin M, Han B, Deng X, Hou W, Liao Q. The Comparison of *Cinnamomi Cortex* and *Cinnamomum burmannii* Blume Using ¹H NMR and GC-MS Combined with Multivariate Data Analysis. *Food Analytical Methods*. 2016;
 86. Hajinejad M, Ghaddaripouri M, Dabzadeh M, Forouzanfar F, Sahab-Negah S. Natural Cinnamaldehyde and Its Derivatives Ameliorate Neuroinflammatory Pathways in Neurodegenerative Diseases. *Biomed Res Int*. 2020;2020.
 87. Frohlich J. Rat and Mice. In: *Ferrets, Rabbits, and Rodents*. Eight. 2020. p. 345–67.
 88. Montagutelli X. Animal models are essential to biological research : issues and perspectives. *Future Sci OA*. 2015;1:4–6.
 89. Liu E, Fan J. *Fundamental of Laboratory Animal Science*. Boca Raton: CRC Press; 2018. 352 p.

90. 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. 2010.
91. Hrapkiewicz K, Colby L, Denison P. Clinical Laboratory Animal Medicine : An Introduction. Fourth. Wiley Blackwell; 2013. 424 / 449.
92. Ellenbroek B, Youn J. Rodent models in neuroscience research: Is it a rat race? DMM Disease Models and Mechanisms. 2016;9(10).
93. McCormick DL. Preclinical Evaluation of Carcinogenicity Using Standard-Bred and Genetically Engineered Rodent Models. In: A Comprehensive Guide to Toxicology in Nonclinical Drug Development. 2017.
94. Crews D. Animal Personalities: Behavior, Physiology, and Evolution. Claudio Carere and Dario Maestripieri, editors. Integr Comp Biol. 2013;53(5).
95. Pawlyk AC, Morrison AR, Ross RJ, Brennan FX. Stress-induced changes in sleep in rodents: Models and mechanisms. Vol. 32, Neuroscience and Biobehavioral Reviews. 2008.
96. Saleh MI, Hidayat R. Panduan Penggunaan Hewan Coba & Model Hewan Coba dalam Penelitian Kedokteran & Kesehatan. Noerfikri. Palembang; 2017.
97. Natural THE, Of H, Organisms M. The Norway rat , from an obnoxious pest to a laboratory. Elife. 2020;1–13.
98. Dewi DI. TIKUS RIUL (*Rattus norvegicus* Berkenhout, 1769). BALABA. 2010;6(02):22–3.
99. Pengembangan S, Ternak U, Rattus T, Mus M, Peternakan F. Strategi pengembangan usaha ternak tikus. Jurnal Ilmu Produksi dan Teknologi Hasil Peternakan. 2013;01(3):147–54.
100. Al-hajj NQM, Mn A, Alyousef HA, Sharif HR, Thabit R. In Vitro and in Vivo Evaluation of Antidiabetic Activity of Leaf Essential Oil of *In Vitro* and in Vivo Evaluation of Antidiabetic Activity of Leaf Essential Oil of *Pulicaria inuloides* -Asteraceae. Journal of Food and Nutrition Research. 2016;(August).

101. Maynard RL, Downes N. Anatomy and histology of the laboratory rat in toxicology and biomedical research. *Anatomy and Histology of the Laboratory Rat in Toxicology and Biomedical Research*. 2019.
102. Hofstetter J, Suckow MA, Hickman DL. Morphophysiology. In: *The Laboratory Rat*. 2006.
103. Olude MA, Bello ST, Mustapha OA, Olopade FE, Olopade JO. Processing rodent brain tissues: review of basic anatomical techniques for scientists with minimal knowledge of neuroanatomy. *Niger Vet J*. 2019;39(4).
104. Treuting PM, Dintzis SM, Montine KS. Comparative Anatomy and Histology: A Mouse, Rat, and Human Atlas. In: *Comparative Anatomy and Histology*. 2018.
105. Simasko SM, Mukherjee S. Novel analysis of sleep patterns in rats separates periods of vigilance cycling from long-duration wake events. *Behavioural Brain Research*. 2009;196(2).
106. Toth LA, Bhargava P. Animal models of sleep disorders. Vol. 63, *Comparative Medicine*. 2013.
107. Suchecki D. Animal models of sleep and stress: Implications for mental illness. In: *Sleep and Mental Illness*. 2010.
108. Revel FG, Gottowik J, Gatti S, Wettstein JG, Moreau JL. Rodent models of insomnia: A review of experimental procedures that induce sleep disturbances. Vol. 33, *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. 2009.
109. Cano G, Mochizuki T, Saper CB. Neural circuitry of stress-induced insomnia in rats. *Journal of Neuroscience*. 2008;28(40).
110. Ren X, Wang Q, Zhang X, Wang G, Liu T, Deng N, et al. Establishment of a rat model with ageing insomnia induced by D-galactose and para-chlorophenylalanine. *Exp Ther Med*. 2020;
111. Deryabina IB, Andrianov V V., Muranova LN, Bogodvid TK, Gainutdinov KL. Effects of thryptophan hydroxylase blockade by p-chlorophenylalanine on contextual memory reconsolidation after training of different intensity. *Int J Mol Sci*. 2020;21(6).
112. 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).
113. Parisa N, Hidayat R, Maritska Z, Prananjaya BA. Antidepressant effect of cinnamon (*Cinnamomum burmannii*) bark extract in chronic stress-induced rats. *Maced J Med Sci.* 2020;8(A):273–7.
 114. Partan RU, Hidayat R, Saleh MI, Parisa N, Tanzil NS. Effect of supplementation kayu manis (*Cinnamomum burmannii*) extract in neuronal cell death protection in wistar rats lir-psychotic on haloperidol therapy. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research.* 2018;11(2):363–5.
 115. Hidayat R, Adelia Safitri RA, Umar TP, Marezka A. The Efficacy of *Sauropus androgynus* Leaves Extract To Improve Cognitive Function in Wistar Rats Induced Alzheimers. *Bioscientia Medicina: Journal of Biomedicine and Translational Research.* 2018 Dec;2(3):35–44.
 116. Amin M, Saleh I, Hidayat R. The Anticancer Activity of Srikaya Leaves Fraction (*Annona squamosa* L.): An In Vitro Study. *Bioscientia Medicina: Journal of Biomedicine and Translational Research.* 2019;3(4):39–44.
 117. Nair A, Jacob S. A simple practice guide for dose conversion between animals and human. *J Basic Clin Pharm.* 2016;7(2):27.
 118. 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. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research.* 2017 Oct;16(9):2135.
 119. 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 of Integrative Medicine.* 2020;26(6):434–41.
 120. Nair A, Jacob S. A simple practice guide for dose conversion between animals and human. *J Basic Clin Pharm.* 2016;7(2):27.
 121. Li J, Hong J, Zhou F, Tang S, Wu X. Regulatory mechanism of melatonin on the retinal ganglion cell photoreaction in mice. *Exp Ther Med.* 2017 Aug;14(2):1491–5.

122. 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. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*. 2017 Oct;16(9):2135.
123. Parisa N, Hidayat R, Maritska Z, Prananjaya BA. Antidepressant effect of cinnamon (*Cinnamomum burmannii*) bark extract in chronic stress-induced rats. *Maced J Med Sci*. 2020;8(A):273–7.
124. 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).
125. Frandsen JR, Narayanasamy P. Neuroprotection through flavonoid: Enhancement of the glyoxalase pathway. Vol. 14, *Redox Biology*. 2018.
126. Cho S, Shimizu M. Natural Sleep Aids and Polyphenols as Treatments for Insomnia. In: *Bioactive Nutraceuticals and Dietary Supplements in Neurological and Brain Disease: Prevention and Therapy*. 2015.
127. 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).
128. Lee SC, Wang SY, Li CC, Liu CT. Anti-inflammatory effect of cinnamaldehyde and linalool from the leaf essential oil of *Cinnamomum osmophloeum* Kanehira in endotoxin-induced mice. *J Food Drug Anal*. 2018;26(1):211–20.