

Pengaruh Pemberian Dosis Bertingkat Konsentrat Tart Cherry (*Prunus cerasus*) Terhadap Perpanjangan Waktu Tidur Mencit yang Diinduksi Fenobarbital

Cakra Wijaya¹, Asep Sukohar², Tri Umiana Soleha³

¹ Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

² Bagian Farmakologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

³ Bagian Mikrobiologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

Abstrak

Tidur merupakan hal yang sangat penting untuk manusia, tidur berpengaruh pada fisiologi dan psikologi tubuh. Dua puluh persen penduduk dunia mengalami gangguan tidur. Tart cherry merupakan buah dengan kandungan melatonin yang tinggi, melatonin dapat membantu proses inisiasi tidur. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh pemberian konsentrat tart cherry terhadap perpanjangan waktu tidur mencit. Penelitian ini menggunakan metode penelitian eksperimental dengan pendekatan *post test only controlled group design*. Sampel penelitian menggunakan 28 mencit CBA yang dibagi dalam empat kelompok yaitu kelompok kontrol (K) yang diberikan fenobarbital 40 mg/kgbb, perlakuan satu (P1) yang diberikan konsentrat tart cherry 0,039 ml dan fenobarbital 40 mg/kgbb, perlakuan dua (P2) yang diberikan konsentrat tart cherry 0,078 ml dan fenobarbital 40 mg/kgbb, perlakuan tiga (P3) yang diberikan konsentrat tart cherry 0,156 ml dan fenobarbital 40 mg/kg. Waktu tidur mencit diukur mulai dari mencit kehilangan reflek *righting* dan kembali dapat melakukan reflek *righting*. Didapatkan perbedaan bermakna waktu tidur mencit antara P2 dengan kontrol ($p=0,001$), P3 dengan kontrol ($p=0,001$) dan P3 dengan P2 ($p=0,001$). Tidak ada perbedaan bermakna antara P1 dengan kontrol. Pemberian konsentrat tart cherry memperpanjang waktu tidur mencit.

Kata Kunci: Tidur, Tart Cherry, Melatonin, Fenobarbital

The Effect of Tart Cherry (*Prunus cerasus*) Concentrate With Increasing Dosages on Prolongation Sleep Time of Mice 'Induced By Phenobarbital

Abstract

Sleep is a very important thing for humans, sleep affects the physiology and psychology of the body. Twenty percent of the world's population suffers from sleep disorders. Cherry tart is a fruit with high melatonin content, melatonin can help the process of sleep initiation. This research aims to determine the effect of giving tart cherry concentrate on extension of sleep time of mice. This research used experimental research method with post test only controlled group design approach. The samples were 28 CBA mice divided into four groups: control group (K) given phenobarbital 40 mg/kgbb, first treatment (P1) given tart cherry konsentrat 0.039 ml and phenobarbital 40 mg/kgbb, second treatment (P2) given 0.078 ml tart cherry concentrate and phenobarbital 40 mg/kgbb, three treatments (P3) given 0.156 ml tart cherry concentrate and 40 mg/kg phenobarbital. bedtime of mice were measured starting from the mice lose the righting reflex and re-doing the righting reflex. There were significant differences in mice sleep time between P2 and control ($p = 0,001$), P3 with control ($p = 0,001$) and P3 with P2 ($p = 0,001$). There was no significant difference between P1 and control. Cherry tart concentrate extends mice sleep time.

Keywords: Sleep, Cherry Tart, Melatonin, Phenobarbital.

Korespondensi: Cakra Wijaya, alamat Jln.mawar No. 11A kemang pratama 2 Bekasi, HP 082117700527, email cakrawijaya@rocketmail.com

Pendahuluan

Tidur merupakan hal yang sangat penting untuk makhluk hidup, tidur berpengaruh pada fisiologi dan psikologi tubuh.¹ Waktu tidur yang dianjurkan untuk orang dewasa adalah 7 jam.² Penderita gangguan tidur juga tidak sedikit, diperkirakan 20% dari penduduk dunia yang berusia 25 sampai 45 tahun mengalami gangguan atau kekurangan tidur. Insomnia merupakan gangguan tidur yang paling banyak diderita, diperkirakan sekitar 30% orang dewasa mengalami insomnia dan sekitar 10% diantaranya mengalami insomnia kronis.³ Gangguan tidur diasosiasikan dengan peningkatan risiko terjadinya stroke iskemik dan tekanan darah tinggi atau hipertensi,² tidur kurang dari 5 jam sehari diasosiasikan dengan peningkatan risiko mengalami obesitas 1.5 kali dibandingkan dengan tidur 7 jam sehari, tidur kurang dari 6 jam sehari diasosiasikan dengan peningkatan risiko terkena kanker prostat.⁴

Penggunaan obat tidur terus meningkat tahun 2005-2010 akibat angka gangguan tidur yang semakin meningkat. Sekitar 4% penduduk Amerika Serikat diatas 20 tahun menggunakan obat tidur.⁵ Banyak bahan alami yang digunakan untuk membantu gangguan tidur, seperti daun valerian, bunga chamomile dan Tart Cherry (*Prunus cerasus*).⁶ Tart Cherry (*Prunus cerasus*) memiliki berbagai bahan aktif diantaranya antosianin, *hydroxycinnamic acids*, Flavonols dan Flavons, serta flavan-3-ols.⁷

Tart Cherry (*Prunus cerasus*) juga kaya akan melatonin, Tart Cherry (*Prunus cerasus*) merupakan salah satu buah dengan kadungan melatonin tertinggi.⁸ Melatonin merupakan hormon yang diproduksi oleh kelenjar pineal, melatonin biasanya diproduksi pada malam hari, melatonin merupakan hormon yang berperan penting pada irama sirkadian, terutama untuk inisiasi tidur.⁹

Berdasarkan uraian latar belakang diatas peneliti melakukan penelitian untuk mengetahui apakah pemberian konsentrat Tart Cherry (*Prunus cerasus*) pada mencit dapat memperpanjang waktu tidur mencit yang diinduksi fenobarbital

Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui pengaruh pemberian

konsentrat Tart Cherry (*Prunus cerasus*) terhadap waktu perpanjangan tidur mencit yang diinduksi fenobarbital.

Metode

Penelitian ini merupakan penelitian analitik komparatif numerik tidak berpasangan. Menggunakan desain rancangan *Post Test Only Controlled Group Design*.¹⁰ Penelitian ini dilakukan di *Animal House* dan Laboratorium Farmakologi Fakultas Kedokteran Univeritas Lampung. Populasi penelitian ini adalah mencit jantan galur CBA berumur 10 sampai 16 minggu yang diperoleh dari Palembang Tikus Center. Sampel penelitian sebanyak 28 ekor mencit yang dipilih secara acak dan dibagi dalam empat kelompok. Konsentrat tart cherry (*Prunus cerasus*) didapatkan dari perusahaan cherry active di Inggris. Dosis konsentrat didapatkan dari konversi 30 ml pada manusia menjadi 0.078 ml pada mencit.¹¹

Penelitian ini terbagi dalam 4 kelompok yaitu kelompok (K): kelompok kontrol positif, 7 ekor mencit jantan diberikan pakan standar selama 7 hari dan saat perlakuan diberikan fenobarbital IP dengan dosis 40mg/kgBB. Perlakuan satu (P1): Kelompok perlakuan, 7 ekor mencit jantan, diberi pakan standar selama 7 hari dan saat perlakuan diberikan konsentrat tart cherry (*Prunus cerasus*) sebanyak 0.039 ml, lalu 30 menit setelahnya diberikan fenobarbital IP dengan dosis 40 mg/kgBB. Perlakuan dua (P2): Kelompok perlakuan, 7 ekor mencit jantan, diberi pakan standar selama 7 hari dan saat perlakuan diberikan konsentrat tart cherry (*Prunus cerasus*) sebanyak 0.078 ml, lalu 30 menit setelahnya diberikan fenobarbital IP dengan dosis 40 mg/kgBB. Perlakuan tiga (P3): Kelompok perlakuan, 7 ekor mencit jantan, diberi pakan standar selama 7 hari dan saat perlakuan diberikan konsentrat tart cherry (*Prunus cerasus*) sebanyak 0.156 ml, lalu 30 menit setelahnya diberikan fenobarbital IP dengan dosis 40 mg/kgBB.

Definisi operasional variabel penelitian ini yaitu: 1. Konsentrat tart cherry (*Prunus cerasus*). Alat ukur menggunakan mikrometer. Hasil ukur berupa ml. Skala variabel adalah numerik. 2. Waktu tidur mencit yang diukur dari mencit kehilangan reflek righting sampai dapat

menggunakan kembali reflek righting. Pengukuran menggunakan *stopwatch*.

Pengolahan dan analisis data dengan menggunakan *software* komputer, dilakukan uji univariat dan uji bivariat menggunakan uji statistik Uji *One-Way ANOVA* tidak berpasangan.

Hasil

Pada hasil analisis univariat didapatkan rerata waktu tidur mencit pada kelompok K adalah 27.8 mencit dengan $SD \pm 2.2$, kelompok P1 adalah 28.5 menit dengan $SD \pm 2.4$, Kelompok P2 adalah 47.1 menit dengan $SD \pm 3.5$, P3 adalah 62.4 menit dengan $SD \pm 3.1$.

Tabel 1. Hasil Analisis Univariat Waktu Tidur Mencit.

Kelompok	Mean (menit)	SD
K	27.8	2.2
P1	28.5	2.4
P2	47.1	3.5
P3	62.4	3.1

Berdasarkan uji normalitas data yang dilakukan dengan menggunakan uji *Shapiro-Wilk* didapatkan nilai p sebagai berikut.

Tabel 2. Uji Shappiro-Wilk

Kelompok	p
Kontrol	0.717
Perlakuan satu	0.996
Perlakuan dua	0.610
Perlakuan tiga	0.659

Data berdistribusi normal bila nilai $P > 0.05$, berdasarkan tabel diatas tiap kelompok memiliki data yang berdistribusi normal. Setelah data berdistribusi normal, dilakukan uji homogenitas *Levene* untuk melihat apakah varian data homogen. Didapatkan nilai uji *Levene* $p = 0.711$, data homogen bila nilai $p > 0.005$, sehingga data pada penelitian ini memiliki varian yang homogen.

Pada hasil bivariat penelitian, menggunakan uji *One-Way ANOVA*, didapatkan nilai $p = 0.001$, dimana terdapat perbedaan bermakna bila $p < 0.005$, sehingga berdasarkan uji yang dilakukan

setidaknya terdapat dua kelompok memiliki perbedaan yang bermakna.

Setelah dilakukan uji *One-Way ANOVA*, dilanjutkan dengan uji *post hoc Bonferroni* untuk mengetahui perbedaan tiap kelompok.

Tabel 3. Uji Post Hoc Bonferroni

	Kelompok	p
K	P1	1.00
	P2	0.001
	P3	0.001
P1	K	1.00
	P2	0.001
	P3	0.001
P2	K	0.001
	P1	0.001
	P3	0.001
P3	K	0.001
	P1	0.001
	P2	0.001

Berdasarkan uji *post hoc Bonferroni* yang dilakukan didapatkan hasil, terdapat perbedaan bermakna antara kelompok P1 dengan K, Kelompok P2 dengan K dan P1, Kelompok P3 dengan K, P1 dan P2.

Pembahasan

Berdasarkan hasil percobaan didapatkan waktu rerata tidur kelompok kontrol yang diberikan fenobarbital dengan dosis 40mg/kgBB adalah 27.8 menit. Fenobarbital merupakan obat golongan barbiturat yang memiliki efek sedatif dan hipnotik. Golongan barbiturat bekerja dengan cara memperpanjang pembukuan kanal ion klorida pada reseptor GABA (*Gamma Amino Butirat Acid*) sehingga keadaan hiperpolarisasi menjadi lebih panjang yang akan mengakibatkan proses inhibisi pada sistem saraf pusat.¹² GABA merupakan neurotransmitter inhibisi utama pada otak, neurotransmitter merupakan substansi sel saraf yang digunakan untuk berkomunikasi dengan sel saraf lainnya.¹³

Pada penelitian ini didapatkan hasil yang menunjukkan bahwa pemberian konsentrat tart cherry (*Prunus cerasus*) memperpanjang waktu tidur mencit yang diinduksi fenobarbital. Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian Howatson

et al. pada tahun 2012 bahwa pemberian konsentrat cherry sebanyak 30 ml dapat memperpanjang waktu tidur pada pasien insomnia.¹⁴ Hasil ini juga sejalan dengan penelitian Pigeon *et al.* pada tahun 2010 bahwa pemberian konsentrat tart cherry dapat memperbaiki kualitas dan memperpanjang waktu tidur penderita insomnia.¹⁵

Tart cherry merupakan salah satu buah dengan kandungan melatonin tertinggi.⁸ Melatonin (ML) merupakan hormon yang berperan penting dalam irama sirkadian terutama dalam proses inisiasi tidur. Melatonin bekerja dengan berikatan dengan reseptornya, melatonin memiliki beberapa reseptor diantaranya: Mel 1a, ML1, MT1, Mel 1b, ML1b, MT2 dan MT3. MT1 merupakan reseptor melatonin yang paling banyak terdapat di hipotalamus terutama pada SCN. *Suprachiasmatic nucleus* merupakan nukleus yang mengatur irama sirkadian, SCN melepaskan neurotransmitter yang berfungsi mempertahankan kesadaran dan kewaspadaan. Inhibisi SCN akan mengakibatkan tidur. Ikatan antara melatonin dan MT1 pada SCN akan menurunkan eksitasi neurotransmitter pada SCN, sehingga melatonin berperan dalam proses tidur.¹⁶

Menurut hasil *meta-analysis* yang dilakukan Oda *et al.* pada tahun 2013, melatonin dapat memperpanjang durasi tidur pada penderita insomnia.¹⁷ Menurut hasil *systematic review* yang dilakukan Costello *et al.* pada tahun 2014, melatonin memiliki peran dalam memperbaiki insomnia.¹⁸ Pada penelitian Wade *et al.* tahun 2010 didapatkan hasil, penggunaan *prolonged-*

release maltonin (PRM) dapat meningkatkan kualitas tidur dan durasi tidur pada penderita insomnia.¹⁹

Ringkasan

Penelitian ini merupakan penelitian analitik komparatif numerik tidak berpasangan. Dengan jumlah sampel penelitian sebanyak 28 ekor mencit CBA yang dibagi dalam empat kelompok. Kelompok kontrol (K) diberikan fenobarbital IP dengan dosis 40mg/kgBB. Perlakuan satu (P1) diberikan konsentrat tart cherry sebanyak 0.039 ml, lalu 30 menit setelahnya diberikan fenobarbital IP 40mg/kgBB. Perlakuan dua (P2) diberikan konsentrat tart cherry sebanyak 0.078 ml, lalu 30 menit setelahnya diberikan fenobarbital IP 40mg/kgBB. Perlakuan tiga (P3): Kelompok perlakuan, 7 ekor mencit jantan, diberi pakan standar selama 7 hari dan saat perlakuan diberikan konsentrat tart cherry sebanyak 0.156 ml, lalu 30 menit setelahnya diberikan fenobarbital IP dengan dosis 40 mg/kgBB. Waktu tidur mencit diukur dari mencit kehilangan reflek righting sampai dapat kembali melakukan reflek righting. Hasil penelitian menunjukkan rerata waktu tidur mencit pada kelompok K 27.8 menit, kelompok P1 28.5 menit, Kelompok P2 47.1 menit, P3 62.4 menit. Hasil uji One-Way ANOVA waktu tidur mencit didapatkan p sebesar 0.001

Simpulan

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

Daftar Pustaka

1. Cirelli C, Tononi G. Is sleep essential? PLoS Biol. 2008;6(8):1605-11.
2. Conference C, Nathaniel P, Badr MS, Belenky G, Grandner MA, Kushida C, Dkk. Recommended amount of sleep for a healthy adult. A Joint Consensus Statement of the American Academy of Sleep Medicine and Sleep Research Society. 2015;11(6):591-2.
3. Ferrie JE, Kumari M, Salo P, Singh-manoux A, Kivimäki M. Sleep epidemiology--a rapidly growing field. Int J Epidemiol. 2013;40(6):1431-7.
4. Kakizaki M, Inoue K, Kuriyama S, Sone T, Nakaya N, Fukudo S, Dkk. Sleep duration and the risk of prostate cancer: the Ohsaki Cohort Study. Br J Cancer. 2008;99(1):176-8.
5. Chong Y, Fryar CD, Gu Q, Survey E. Prescription sleep aid use among adults United States 2005-2010. NCHS Data Brief. 2013;12(17):2005-10.
6. Leach MJ, Page AT. Herbal medicine for

- insomnia : A systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev.* 2015;24(1):1-12.
7. Wojdylo A, Nowicka P, Laskowski P, Oszmianski J. Evaluation of sour cherry (*Prunus cerasus* L.) fruits for their polyphenol content, antioxidant properties, and nutritional components. *J Agric Food Chem.* 2014;62(51):1232-45.
 8. Feng X, Wang M, Zhao Y, Han P, Dai Y. Melatonin from different fruit sources , functional roles and analytical methods. *Trends Food Sci Technol.* 2014;37(1):21-31.
 9. Gandhi AV, Mosser EA, Oikonomou G, Prober DA, Gandhi A V, Mosser EA, Dkk. Melatonin is required for the circadian regulation of report melatonin is required for the circadian regulation of sleep. *Neuron.* 2015;85(6):1193-9.
 10. Kencana D, Sukohar A, Basuki W. Influence of giving ethanol extract of mangoosten peel (*Garcinia mangostana* linn.) to urea and creatinin in white male rat (*Rattus novergicus*) strain sprague dawley induced rifampicin. *Majority.* 2014;5(4):63-9.
 11. Laurence DR, Bacharach AL. Evaluation of drug activities: pharmacometrics. London: Academic Press. 1964.
 12. Smyth EM, Fitzgerald GA . *Katzung Basic and clinical Pharmacology.* 2012.
 13. Sukohar A. *Buku ajar farmakologi: neurofarmakologi asetilkolin dan norefinefrin.* Bandar Lampung: Fakultas Kedokteran Unila. 2014.
 14. Howatson G, Bell PG, Tallent J, Ellis J, Middleton B. Effect of tart cherry juice (*Prunus cerasus*) on melatonin levels and enhanced sleep quality. *Eur J Nutr.* 2012;51(1):909-16.
 15. Pigeon WR, Carr M, Gorman C, Perlis ML. Effects of a tart cherry juice beverage on the sleep of older adults with insomnia: a pilot study. *J Med Food.* 2010;13(3):579-83.
 16. Emet M, Ozcan H, Ozel L, Yayla M, Halici Z, Hacimuftuoglu A, Dkk. A review of melatonin, its receptors and drugs. *Eurasian J Med.* 2016;48(2):135-41.
 17. Ferracioli-oda E, Qawasmi A, Bloch MH. Meta-analysis : melatonin for the treatment of primary sleep disorders. *Jurnal.plos.* 2013;8(5):6-11.
 18. Costello RB, Lentino CV, Boyd CC, Connell MLO, Crawford CC, Sprengel ML, Dkk. The effectiveness of melatonin for promoting healthy sleep : a rapid evidence assessment of the literature. *Nutr J.* 2014;12(10):1-10.
 19. Wade AG, Crawford G, Laudon M, Ford I, McConnachie A, Nir T, Dkk. Prolonged release melatonin in the treatment of primary insomnia : evaluation of the age cut-off for short- and long-term response. *Curr Med Res Opin.* 2011;27(1):87-98.