



# Efek *Coriandri fructus* terhadap Distribusi *Rapid Eye Movement (REM)* dibandingkan dengan Lorazepam

Lili Indrawati

Dosen Bagian Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas YARSI, Jakarta

## PENDAHULUAN

Benzodiazepin adalah hipnotik yang paling banyak diresepkan untuk pasien insomnia karena dapat menyebabkan kantuk dengan cara memperpendek masa laten permulaan tidur. Lorazepam, salah satu golongan benzodiazepin, pada dosis terapi secara umum menekan aktivitas fisik, menurunkan respon terhadap rangsangan emosi, dan bersifat menenangkan, namun lorazepam mempengaruhi distribusi dan lamanya *Rapid Eye Movement Sleep (REMS)* dan *Slow Waves Sleep (SWS)*<sup>1</sup>. Hampir semua benzodiazepin meningkatkan latensi *REMS* dan memperpendek lamanya *REMS*<sup>2,3</sup>. Efek samping obat golongan benzodiazepin sangat bervariasi akibat depresi fungsi susunan saraf pusat. Efek samping yang muncul berhubungan dengan dosis, sehingga pemberian lorazepam pada pasien berobat jalan harus hati-hati karena dosis yang relatif rendah dapat menyebabkan kantuk, berkurangnya kemampuan dalam pengambilan keputusan dan berkurangnya ketrampilan motorik, kadangkala sangat berpengaruh terhadap kemampuan mengemudi, kinerja dalam pekerjaan, dan hubungan personal<sup>4</sup>.

Penelitian yang untuk mengetahui fungsi tidur *REM* menduga otak yang aktif pada tidur *REM* berfungsi untuk konsolidasi memori, sintesis informasi baru atau yang diadaptasikan, atau penempatan informasi ke dalam suatu kerangka asosiasi internal. Penelitian pada binatang memperlihatkan bahwa tidur *REM* meningkat setelah pelatihan (*learning*) dan bahwa kehilangan tidur *REM* setelah pelatihan mengakibatkan penurunan retensi<sup>5</sup>.

Tidur *REM* mungkin membantu konsolidasi *learning*<sup>2</sup>. Meskipun belum diketahui fungsinya dengan pasti, manusia jelas membutuhkan tidur *REM* maupun *SWS* karena setelah dilakukan privasi terhadap tidur *REM* maupun *SWS*, subjek akan meningkatkan jumlah maupun lamanya tidur *REM* atau *SWS* pada malam *recovery*<sup>5</sup>.

Kualitas tidur yang baik umumnya menunjukkan *Sleep Onset Latency (SOL)* yang tidak terlalu panjang dan *Number of Stage Shift (NSS)* yang tidak terlalu sering. Selain itu jumlah *SWS* harus cukup khususnya pada dua sampai empat jam pertama<sup>6</sup>, sedangkan episode tidur *REM* diharapkan menjadi sangat dominan pada sepertiga bagian terakhir malam<sup>1</sup>.

Obat-obatan yang menginduksi tidur, seperti benzodiazepin, antihistamin, antidepresan, dan barbiturat dapat menimbulkan kekantukan di hari berikutnya (kekantukan di siang hari). Kekantukan di siang hari juga berhubungan dengan kualitas dan kontinuitas tidur malam sebelumnya<sup>7</sup>. Kekantukan di hari berikutnya disebabkan oleh waktu paruh eliminasi obat yang panjang dan menurunnya kualitas tidur akibat pengaruh obat-obatan terhadap distribusi dan lamanya *SWS* dan *REM*. Survei di beberapa negara seperti Perancis, Inggris, Jerman, dan Itali menunjukkan 20% subyek mengalami kekantukan di siang hari.

Kewaspadaan berasal dari kemampuan otak untuk mempertahankan keadaan jaga dan konsentrasi, sedangkan kekantukan dihasilkan oleh kegagalan mempertahankan kewaspadaan di siang hari<sup>8</sup>. Kapasitas okupasional dan kualitas hidup domestik jelas berkurang pada orang yang merasa mengantuk dibanding dengan yang kewaspadaannya baik<sup>9</sup>. Kekantukan siang hari yang patologis juga dapat membahayakan kehidupan pasien (misal saat mengendarai mobil), sehingga sangat penting untuk mengembangkan pengertian tentang penyebab yang mendasari kekantukan siang hari<sup>10</sup>.

Dengan makin meningkatnya keluhan insomnia (di Amerika meningkat dari 27% menjadi 30%)<sup>11,12</sup> diperlukan obat alternatif di samping obat yang sudah ada. Selain itu akibat yang dapat ditimbulkan baik oleh insomnia maupun oleh obat untuk mengatasi insomnia juga merupakan alasan dibutuhkannya obat alternatif. Obat alternatif diharapkan dapat meningkatkan kualitas tidur, dengan efek samping minimal dan mudah didapat oleh masyarakat. Obat alternatif yang masih banyak dimanfaatkan oleh penduduk Indonesia adalah obat asli Indonesia yang berasal dari tumbuhan.

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui manfaat *Coriandri fructus* (ketumbar) sebagai obat tidur, dengan melihat efeknya terhadap distribusi tidur *REM* selama tidur malam hari.

## BAHAN DAN CARA

Bahan yang diuji adalah *Coriandri fructus* (ketumbar) dikeringkan menggunakan oven, selanjutnya dibuat serbuk. Kemudian ditimbang sebanyak 3 gram dan dimasukkan ke dalam kapsul. Obat perbandingan menggunakan Lorazepam (2 mg).



Dalam penelitian ini digunakan peralatan : 1 set *DG Discovery* dari *Medelec* beserta kelengkapannya. *DG Discovery* adalah alat perekam gelombang listrik tubuh manusia, khususnya gelombang otak. Dalam penelitian ini yang direkam hanya tiga macam gelombang, yaitu *Electroencephalogram (EEG)* sebanyak satu pasang (dua *channel*), *Electro-oculogram (EOG)* sebanyak satu pasang (dua *channel*), dan *Electromyogram (EMG)* sebanyak sepasang (dua *channel*). Hasil rekaman disimpan dalam *optical disc*.

### Cara Kerja

#### Rancangan Penelitian

Metode yang digunakan pada penelitian ini adalah *single subject research* atau rancangan sama subjek (McGuigan, 1990) pada 11 orang subjek. Penelitian ini membandingkan antara *Coriandri fructus*, Lorazepam dan kontrol. Data yang terkumpul disajikan dalam bentuk tabel dan grafik yang nantinya dibahas secara kuantitatif.

#### Pengukuran Parameter Penelitian

- 1) Jumlah (dalam menit) episode *REMS* pada 2,5 jam pertama tidur.
- 2) Jumlah (dalam menit) episode *REMS* pada 2,5 jam kedua tidur.
- 3) Jumlah (dalam menit) episode *REMS* pada 2,5 jam terakhir tidur;

#### Metode Penarikan Sampel

Pada penelitian ini subyek dipilih menggunakan teknik *purposive sampling* (Shaughnessy & Zechmeister, 1994), berdasarkan kriteria sebagai berikut:

Kriteria inklusi subyek yaitu pria sehat, umur 20-25 tahun, bebas obat termasuk obat yang diresepkan oleh dokter, mempunyai kebiasaan tidur paling sedikit 7 jam sehari, mulai sekitar jam 21.00-22.00.

Kriteria eksklusi adalah penyakit fisik, merokok, penyakit alergi misalnya rhinitis alergika, dermatitis, dan asma, sering terbangun di malam hari, memiliki kebiasaan tidur siang, dan peminum alkohol. Subyek yang memenuhi syarat dan bersedia terlibat sebagai subjek penelitian diminta mengisi Lembar Persetujuan Uji Klinik. Besar sampel diketahui berdasarkan rumus<sup>13</sup>:

$$n = 3 * (Z_{\alpha} + Z_{\beta})^2 * SD^2 / \Delta^2$$

Jumlah subyek yang diperlukan untuk mendeteksi perbedaan yang bermakna secara klinis sebesar 20 % antar perlakuan, dengan tingkat kebermaknaan ( $\alpha$ ) 0,05, dan tingkat kepastian ( $1-\beta$ ) 80%, simpangan baku untuk setiap observasi 15%, adalah sebanyak 11 orang.

#### Prosedur Pengumpulan Data

Data diperoleh dari hasil perekaman gelombang aktivitas otak dan otot, serta gerakan bola mata melalui polisomnografi sepanjang malam pada 33 kali tidur masing-masing selama 7,5 jam oleh 11 orang subyek. Setiap subjek tidur tiga kali yang disebabkan oleh tiga obat yang berbeda, tidur pertama disebabkan Lorazepam,

tidur ke dua oleh plasebo, dan tidur ke tiga oleh *Coriandri fructus*. Periode *wash out* setelah meminum Lorazepam adalah empat sampai lima hari.

#### Persiapan Subjek

Subyek harus melakukan beberapa persiapan sebelum penelitian tidur dilakukan, sesuai petunjuk. Petunjuk dimaksudkan agar ada kesamaan pada setiap kali tidur guna mengurangi bias. Persiapan tersebut dibagi menjadi dua, yaitu tiga hari sebelum penelitian dan pada hari dilakukannya penelitian.

#### Metode Analisis

Metode analisis data menggunakan *one-way of variance*. Perbandingan antara *Coriandri fructus* dengan plasebo dan lorazepam dianalisis menggunakan metode *Tukey* dengan asumsi data memiliki distribusi normal dan memiliki variasi yang sama. Seluruh perhitungan statistik dalam penelitian ini menggunakan program *Statistical Program for Social Science 10.0.1*.

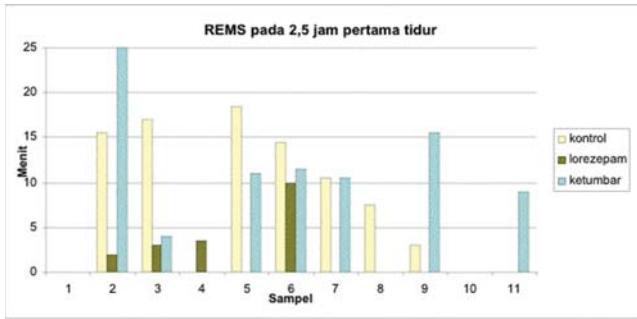
## HASIL DAN PEMBAHASAN

Dari hasil pemeriksaan fisik seluruh subyek dinyatakan sehat. Data hasil pemeriksaan laboratorium darah subyek yang diperoleh sebelum penelitian tidur malam menunjukkan bahwa seluruh subjek mempunyai fungsi hati dan ginjal, serta jumlah sel darah dan trombosit yang normal.

Tiga hari sebelum subyek menjalani polisomnografi sepanjang malam, ia diharapkan tidur dan bangun pada waktu yang sama. Catatan harian tidur dan jaga tiga hari menjelang penelitian tidur malam menunjukkan rata-rata lamanya tidur yang hampir sama. Dari kesebelas orang sampel tidak terdapat perbedaan yang bermakna antara lama tidur, sehingga dapat dianggap variasi pada polisomnografi sepanjang malam masing-masing sampel bukan karena pengaruh dari lama tidur sampel tiga hari sebelumnya.

#### Tiga Parameter Distribusi *REMS* per 2,5 Jam Tidur.

Grafik 1 Tabel 1, dan Grafik 2 memperlihatkan tiga parameter distribusi *REMS* per 2,5 jam tidur. Walaupun diharapkan *REMS* dominan pada 2,5 jam terakhir tidur, namun agar gambaran keseluruhan efek *Coriandri fructus* dibandingkan dengan lorazepam terhadap distribusi *REMS* terlihat dengan jelas maka *REMS* pada 2,5 jam pertama tidur dan pada 2,5 jam kedua tidur juga ditampilkan. Lorazepam terutama menekan *REM* pada 2,5 jam pertama tidur dan pada 2,5 jam terakhir tidur (Grafik 1 dan 2). Rata-rata *REMS* pada 2,5 jam pertama tidur selama *Overnight Polysomnography* pada subyek yang tidur diinduksi plasebo adalah  $7,9 \pm 7,596$  menit. Sedangkan pada subjek yang tidur diinduksi lorazepam adalah  $1,7 \pm 3,068$  menit dan pada subjek yang tidur diinduksi *Coriandri fructus* adalah  $7,9 \pm 8,035$  menit. Hasil ANOVA untuk *REMS* pada 2,5 jam pertama tidur  $p=0,055$ . (Grafik 1)

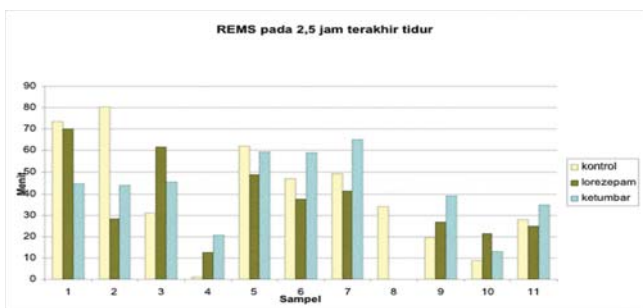


Grafik 1. REMS pada 2,5 jam pertama tidur selama Overnight Polysomnography pada subyek yang tidur diinduksi lorazepam, plasebo, dan *Coriandri fructus*.

Sampel	Perlakuan		
	Lorazepam	Kontrol	<i>Coriandri fructus</i>
A	32.5	35.5	47.5
B	25.5	14.5	14.5
C	46.5	56.5	13.5
D	10	23	8
E	17	45.5	20.5
F	35.5	22	35
G	8	25	20
H	14	0	6.5
I	48.5	37	20
J	69	27.5	3.5
K	17	12.5	49
<b>Rata-rata</b>	<b>29.41</b>	<b>27.18</b>	<b>21.64</b>
<b>Standar deviasi</b>	<b>19.15</b>	<b>15.89</b>	<b>15.70</b>

Tabel 1. REMS pada 2,5 jam kedua tidur selama Overnight Polysomnography pada subyek yang tidur diinduksi lorazepam, plasebo, dan *Coriandri fructus*. Hasil ANOVA untuk REMS pada 2,5 jam kedua tidur  $p = 0,55$

Rata-rata REMS pada 2,5 jam terakhir tidur selama Overnight Polysomnography pada subyek yang tidur diinduksi plasebo adalah  $39,6 \pm 25,59$  menit. Sedangkan rata-rata REMS pada 2,5 jam terakhir tidur selama Overnight Polysomnography pada subyek yang tidur diinduksi lorazepam adalah  $34 \pm 20,69$  menit dan pada subjek yang tidur diinduksi *Coriandri fructus*  $38,7 \pm 20,38$  menit. Hasil ANOVA untuk REMS pada 2,5 jam terakhir tidur  $p=0,823$ .



Grafik 2. REMS pada 2,5 jam terakhir tidur selama Overnight Polysomnography pada subyek yang tidur diinduksi lorazepam, plasebo, dan *Coriandri fructus*.

Secara kuantitatif Lorazepam lebih menekan REM pada 2,5 jam pertama tidur dan pada 2,5 jam terakhir tidur, dibandingkan kontrol maupun *Coriandri fructus* (Grafik 1 dan 2). Hal ini merupakan efek tidak baik lorazepam terhadap distribusi REMS, karena tidur REM biasanya terdistribusi pada sepertiga akhir malam (Coble *et al.*, 1974). Namun demikian tidak ada perbedaan bermakna antara ketiga kelompok pada pengukuran parameter yang berhubungan dengan REMS.

## SIMPULAN

Lorazepam berpengaruh buruk pada distribusi REMS. Distribusi REMS pada tidur yang diinduksi *Coriandri fructus* tidak terlihat berbeda dibandingkan kontrol. Dengan demikian tidur yang diinduksi lorazepam lebih rendah kualitasnya bila dibandingkan dengan kontrol dan tidur yang diinduksi *Coriandri fructus*.

## DAFTAR PUSTAKA

- Carskadon MA, Dement W.C. Normal Human Sleep: An Overview. Dalam: Principles and Practice of Sleep Medicine. Kryger MH, Roth T, Dement WC. (eds), 2<sup>nd</sup> ed. Philadelphia: WB. Saunders Co. 1994.
- Hobbs WR, Rall TW, Verdoorn TA. Hypnotics and Sedatives: Ethanol. Dalam: Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. Hardman JG, Gilman GA, Limbird LE. (eds). 9<sup>th</sup> ed. McGraw-Hill. 1996.
- Nishino S, Mignot E, Dement WC. Sedative-Hypnotics. Dalam Textbook of Psychopharmacology. Schatzberg AF, Nemeroff CB. (eds). 2<sup>nd</sup> ed. The American Psychiatric Press, Inc. Washington DC, London, England. 1998.
- Trevor JA, Way WL. Sedative-Hypnotic Drugs. Dalam: Basic & Clinical Pharmacology. Katzung BG (ed.) 7<sup>th</sup> ed. Appleton & Lange, Stamford, Connecticut. 1998.
- Bonnet MH. Sleep Deprivation. Dalam: Principles and Practice of Sleep Medicine. Kryger MH, Roth T, Dement WC. (eds). 2<sup>nd</sup> ed. Philadelphia: WB. Saunders Co. 1994.
- Gaillard JM. Benzodiazepines and GABA-ergic Transmission. Dalam: Principles and Practice of Sleep Medicine Kryger MH, Roth T, Dement WC (eds). 2<sup>nd</sup> ed. Philadelphia: WB. Saunders Co. 1994.
- Roth T, Roehrs TA, Carskadon MA, Dement W.C. Daytime Sleepiness and Alertness. Dalam: Principles and Practice of Sleep Medicine. Kryger MH, Roth T, Dement WC. (eds), 2<sup>nd</sup> ed. Philadelphia: WB. Saunders Co. 1994.
- Kotagal S, Pianosi P. Sleep disorders in children and adolescents. BMJ 2006;332:828-832 .
- Homann CN, Wenzel K, Suppan K, Ivanic G, Kriechbaum N, Crevenna R, Ott E. Sleep attack in patients taking dopamine agonists: review. BMJ 2002;324: 1483-7.
- Wegelin J, McNamara P, Durso R, Brown A, McLaren D. Correlates of excessive daytime sleepiness in Parkinson's disease. Parkinsonism and Related Disorder 2005; 11: 441-448.
- Mendelson W. Pharmacology and Clinical Use of Sedative Drugs for Insomnia. Paper presented at General Pharmacology and Therapeutics in Sleep. 9<sup>th</sup> Annual APPS Meeting. Nashville, Tennessee. 1995.
- Lamberg L. World Health Organization targets Insomnia. JAMA 1997; 278 (20): 1652.
- Pope JE, Bellamy N. Sample Size Calculation in Scleroderma: A Rational Approach to Choosing Outcome Measurements in Scleroderma Trials. Clinical and Investigation Medicine 1995;18(1): 1-10.