

BAB I

TINJAUAN PUSTAKA

1.1. KEMUNING

1.1.1. Klasifikasi dan nama daerah

Kerajaan : Plantae
Ordo : Sapindales
Famili : Rutaceae
Genus : Murraya
Spesies : Murraya paniculata (L.) Jack

(Setiawan, 1999: 73-74)

Nama lain tanaman ini adalah dari daerah Minangkabau: kamuniang, Jawa : kamuning, Bali : kuning, Nusa Tenggara: kemuni (Bima), kemiuning (Sumba), sukik (Bread); Sulawesi: kamuning (Manado), kamoni (Bare), kamuning (Napier), Palopo (Bugis); Maluku: eschi (Wetar), fanasa (Aru), kamoni (Ambon)

(Setiawan, 1999: 73-74)

1.1.2. Deskripsi

Kemuning (*Murraya paniculata* (L.) Jack) adalah tumbuhan dari famili Rutaceae. Kemuning dapat tumbuh diberbagai wilayah Asia, Eropa, Amerika. Kemuning (*Murraya paniculata* (L.) Jack) atau nama sinonimnya *Murraya exotica* L.; *Murraya banati* Elm; *Chalas paniculata*, merupakan tumbuhan tropis yang dapat mencapai tinggi 7 meter dan berbunga sepanjang tahun, Kemuning

biasa tumbuh liar di semak belukar, tepi hutan, atau ditanam sebagai tanaman hias dan tanaman pagar. Kemuning dapat ditemukan sampai ketinggian \pm 400 m dpl. Variasi morfologi besar sekali. Yang biasa ditanam untuk memagari pekarangan, biasanya jenis yang berdaun kecil dan lebat. Semak atau pohon kecil, bercabang banyak, tinggi 3 - 8 m, batangnya keras, beralur, tidak berduri. Daun majemuk, bersirip ganjil dengan anak daun 3 - 9, letak berseling. Helaian anak daun bertangkai, bentuk bulat telur sungsang atau jorong, ujung dan pangkal runcing, tepi rata atau agak beringgit, panjang 2 - 7 cm, lebar 1 - 3 cm, permukaan licin, mengilap, warnanya hijau, bila diremas tidak berbau. Bunga majemuk berbentuk tandan, 1 - 8, warnanya putih, wangi, keluar dari ketiak daun atau ujung ranting. Buah buni berdaging, bulat telur atau bulat memanjang, panjang 8 - 12 mm, masih muda hijau setelah tua merah mengilap, berbiji dua (Iskandar, 2005: 10-19).

1.1.3. Kandungan kimia

Kandungan kimia yang terdapat dalam tumbuhan kemuning pada bagian daun kemuning mengandung cadinene, methyl-anthranilate, bisabolene, P-earyophyllene, geraniol, carene-3, eugenol, citronellol, methyl-salicylate, s-guaiazulene, osthole, paniculatin, tanin, dan coumurrayin. Pada bagian kulit batang mengandung mexotioin, 5-7-dimethoxy-8-(2,3-dihydroxyisopentyl) coumarin. Pada bunga mengandung scopeletin dan Buahnya mengandung semi-ec-carotenone (Ditjen POM, 1977:58-62).

Daun kemuning mengandung senyawa kimia yang merupakan metabolit sekunder seperti minyak atsiri, alkaloid, flavonoid, saponin, damar dan tanin (Dwi, 2007:14).

1.1.4. Penggunaan empiris kemuning

Daun, ranting, akar juga kulit batang tanaman yang biasa tumbuh di semak belukar dan di tepi hutan atau di halaman sebagai hiasan ini, dapat mengobati berbagai penyakit termasuk diantaranya radang sendi dan rematik sakit gigi, dll. Dosis yang biasa digunakan untuk efek depresan sebanyak 5 gram (Iskandar,2005: 11-14).

1.1.5. Penelitian mengenai efek kemuning

Hasil penelitian yang telah diteliti khasiatnya dari tanaman kemuning ini diantaranya dapat memberikan efek analgesik dilakukan dengan cara Infus daun kemuning dengan dosis 1.000 mg serbuk/kg bb mencit albino pada percobaan analgesik dengan bahan pembanding asetosal 52 mg/kg bb, (Pudjiastuti dkk. 1989:15). Infus daun kemuning dengan dosis 210 mg, 420 mg dan 840 mg/l 200 g bb diberikan per oral pada tikus sesaat sebelum penyuntikkan 0,2 ml larutan karagenin 1 % dalam NACI fisiologis secara subplantar (zat pembuat udern buatan). Pada infus daun kemuning dengan dosis 840 mg/200 g bb menunjukkan efek anti-inflamasi mendekati natrium diklofenak dengan dosis 8 mg/200 g bb yang digunakan sebagai pembanding (Ibrahim, 1995:11) dan untuk memberikan efek penurunan berat badan dengan cara Infus daun kemuning 10%, 20%, 30%, 40% sebanyak 0,5 ml pada mencit (Sugiarti, 1990:24-25).

1.2. Fisiologi sistem saraf

1.2.1. Neurotransmitter

Neurontransmitter adalah suatu zat kimia yang dapat menyeberangkan impuls dari neuron pre-sinapsis menuju neuron post-sinapsis. Neurontransmitter ada bermacam-macam, misalnya asetilkolin yang terdapat di seluruh tubuh, noradrenalin terdapat di sistem saraf simpatik, dan dopamin serta serotonin yang terdapat di otak (Webster,2001).

Neurontransmitter merupakan satu neuron untuk dapat membangkitkan atau menghambat kerja neuron lainnya. Neurontransmitter tidak hanya terdapat di otak, namun terdapat juga di saraf tulang belakang, saraf perifer, dan di beberapa kelenjar. Melalui efek pada jaringan saraf tertentu, zat ini dapat mempengaruhi suasana hati, ingatan, dan kesejahteraan. Sifat dasar dari efek yang ditimbulkannya tergantung pada tingkat neurotransmitter, lokasinya, dan jenis reseptor yang diikatnya (Carole,2004).

Neurontransmitter yang dikenal dan memiliki efek tidur yaitu terdapat pada serotonin yang mempengaruhi neuron yang berkaitan dengan tidur, nafsu makan, persepsi sensoris, pengaturan suhu, penahan rasa sakit, dan suasana hati. Neurontransmitter lain yang mempengaruhi yaitu GABA (*Gamma aminobutyric acid*) berfungsi sebagai neurotransmitter inhibitor utama dari otak. Tingkat GABA yang abnormal dapat menimbulkan gangguan tidur, gangguan makan, gangguan kejang termasuk epilepsi (Carole,2004).

1.2.2. Eksitatori dan Inhibitori

Transmisi dan proses rangsangan terjadi melalui proses sinaps. Terdapat dua jenis sinaps yaitu eksitatori dan inhibitor. Pada sinaps eksitatori, pelepasan neurotransmitter menyebabkan depolarisasi membran saraf yang kemudian akan menyebabkan depolarisasi pada saraf reseptor (Rosemary,2003:45). Pada sinaps eksitatori, kompleks neurotransmitter reseptor menyebabkan membran pascasinaps menjadi permeable terhadap ion Na^+ sehingga membran tersebut mengalami depolarisasi (Raharjo,2004:151).

Pada sinaps inhibitor pelepasan neurotransmitter menyebabkan hiperpolarisasi yang menghambat potensial aksi yang muncul dalam neuron reseptor (Rosemary,2003:45). Pada sinaps inhibitori pembentukan kompleks neurotransmitter reseptor pada membran pascasinaps akan membuatnya tetap impermeable terhadap ion Na^+ , namun permeable terhadap ion Cl^- akibatnya, membran pascasinaps tidak terdepolarisasi (bagian dalam sel tidak lebih positif), tetapi justru menjadi lebih negatif. Keadaan di dalam sel yang menjadi lebih negatif daripada sebelumnya timbul akibat peristiwa hiperpolarisasi. Dalam keadaan hiperpolar, membran sel menjadi semakin sulit terangsang (Raharjo,2004:150).

1.2.3. Depolarisasi dan Repolarisasi

Depolarisasi adalah perubahan keadaan listrik serat saraf yang disebabkan oleh rangsangan kimia, mekanis, dan *termal*. Depolarisasi mengubah distribusi ion ion di dalam sel sehingga ion natrium dan klorida mengalir ke dalam sel dan ion kalium mengalir keluar (Bond,1981). Depolarisasi adalah keadaan dimana

saraf sedang menjalankan rangsang. Pada keadaan ini muatan yang lebih negatif berada di sisi luar membran sedangkan muatan yang lebih positif berada di sisi dalam membran. Membran sel saraf bersifat impermeabel terhadap ion kalium dan permeabel terhadap ion natrium sehingga ion (Na) berdifusi dan ion (K) ditahan. Depolarisasi terjadi melalui interaksi aktin dan miosin yang menghasilkan kontraksi miokard (Raharjo,2004).

Repolarisasi disebut juga sebagai periode penyembuhan setelah saraf mengalami depolarisasi. Repolarisasi disebabkan oleh keluarnya ion K^+ , ditambah dengan inaktivasi aliran masuk ion Na yang disebabkan oleh aktivasi saluran lambat (*the slow channel*) yang mengalirkan Ca. Kanal Na^+ dan Ca^+ kemudian tertutup sehingga yang tertinggal hanya saluran ion K^+ yang menyebabkan repolarisasi (Raharjo,2004).

1.3. Sedasi

Sedasi dapat didefinisikan sebagai suatu penekanan (supresi) dari kesiapsiagaan terhadap suatu tingkat stimulasi tetap, dengan penurunan aktivitas spontan, penurunan ketegangan dan penurunan timbulnya ide-ide. (Tjay dkk,2002:382). Sedasi adalah penekan susunan saraf pusat atau *central nervous system* (CNS) *depressant*, sama seperti alkohol dan inhalan. Dalam jumlah (dosis) kecil, sedatif-hipnotik dapat mengatasi ansietas sedangkan dalam jumlah (dosis) besar dapat menginduksi tidur (Joewana,2003). Bentuk yang paling ringan dari penekan SSP adalah sedasi, dimana penekanan SSP tertentu dalam dosis yang

paling rendah dapat menghilangkan respon fisik dan mental tetapi tidak mempengaruhi kesadaran (Anugrah,1994).

Sedasi minimal adalah suatu keadaan dimana selama terinduksi obat, pasien berespon normal terhadap perintah verbal. Walaupun fungsi kognitif dan koordinasi terganggu, tetapi fungsi kardiovaskuler dan ventilasi tidak dipengaruhi. Sedasi sedang (sedasi sadar) adalah suatu keadaan depresi kesadaran setelah terinduksi obat di mana pasien dapat berespon terhadap perintah verbal secara spontan atau setelah diikuti oleh rangsangan taktil cahaya. Tidak diperlukan intervensi untuk menjaga jalan napas paten dan ventilasi spontan masih adekuat. Fungsi kardiovaskuler biasanya dijaga. Sedasi dalam adalah suatu keadaan di mana selama terjadi depresi kesadaran setelah terinduksi obat, pasien sulit dibangunkan tapi akan berespon terhadap rangsangan berulang atau rangsangan sakit. Kemampuan untuk mempertahankan fungsi ventilasi dapat terganggu dan pasien dapat memerlukan bantuan untuk menjaga jalan napas paten. Fungsi kardiovaskuler biasanya dijaga (Keith L & Wilson,2011).

1.4. Fisiologi Tidur

Tidur merupakan suatu keadaan berubahnya kesadaran, dimana dengan adanya berbagai derajat stimulus dapat menimbulkan suatu keadaan yang benar-benar terjaga (Taylor, 1997). Tidur dikarakteristikkan dengan aktifitas fisik yang minimal, tingkat kesadaran yang bervariasi, perubahan proses fisiologis tubuh, dan penurunan respons terhadap stimulus eksternal. Hampir sepertiga dari waktu kita, kita gunakan untuk tidur. Hal tersebut didasarkan pada keyakinan bahwa

tidur dapat memulihkan atau mengistirahatkan fisik setelah seharian beraktivitas, mengurangi stress dan kecemasan, serta dapat meningkatkan kemampuan dan konsentrasi saat hendak melakukan aktivitas sehari-hari. Aktivitas tidur diatur dan dikontrol oleh dua sistem pada batang otak, yaitu *Reticular Activating System* (RAS) dan *Bulbar Synchronizing Region* (BSR). RAS di bagian atas batang otak diyakini memiliki sel-sel khusus yang dapat mempertahankan kewaspadaan dan kesadaran, memberi stimulus visual, pendengaran, nyeri, dan sensoris raba, serta emosi dan proses berpikir. Pada saat sadar, RAS melepaskan katekolamin sedangkan pada saat tidur terjadi pelepasan serum serotonin dari BSR (Wartona, 2003:138-139).

1.4.1. Insomnia

Insomnia merupakan gangguan tidur yang paling sering dijumpai, menyerang hampir 15 persen dari populasi umum. Orang dewasa mengeluhkan kesulitan memulai tidur (80 persen kasus), sementara lansia mengeluhkan banyaknya gangguan pada malam hari dan terjaga pada dini hari. Ada banyak penyebab insomnia yang sederhana termasuk lingkungan yang terlalu panas, dingin atau berisik (Taylor, 1997). Insomnia juga dapat disebabkan oleh penggunaan alkohol berlebihan dan terutama kafein yang terdapat dalam kopi, teh, coklat, dan minuman kola. Juga beberapa jenis obat bisa mengganggu fisiologi tidur misalnya analgetika (yang mengandung kafein), anoreksiansia, glukokortikoida, agonis dopamin, beta bloker dan beberapa obat psikotropik (Tjaya dkk, 2002:383-384).

1.5. Obat golongan depresan (sedatif hipnotik)

Hipnotik-sedatif merupakan golongan obat penedepresi susunan saraf pusat (SSP). Efeknya bergantung pada dosis, mulai dari yang ringan yaitu menyebabkan tenang dan kantuk, menidurkan, hingga yang berat yaitu menghilangkan kesadaran keadaan anestesi, koma dan mati. Sedatif adalah obat tidur yang dalam dosis lebih rendah dari terapi yang diberikan pada siang hari untuk tujuan menenangkan. Sedatif termasuk ke dalam kelompok psikoleptika yang mencakup obat-obat yang menekan atau menghambat sistem saraf pusat. Sedatif berfungsi menurunkan aktivitas, mengurangi ketegangan, dan menenangkan penggunaannya. Keadaan sedasi juga merupakan efek samping dari banyak obat yang khasiat utamanya tidak menekan Sistem Saraf Pusat, misalnya antikolinergika. Belum jelas apakah kerja anticemas yang terlihat secara klinis ekuivalen atau berbeda dari efek sedasi. Sedatif berfungsi menurunkan aktivitas, mengurangi ketegangan dan menenangkan penggunaannya. Keadaan sedasi juga merupakan efek samping dari banyak obat yang khasiat utamanya tidak menekan SSP, misal antikolinergika (Gunawan,1995).

Sedatif-hipnotik berkhasiat menekan sistem saraf pusat bila digunakan dalam dosis yang meningkat, suatu sedatif, misalnya fenobarbital akan menimbulkan efek berturut-turut peredaan, tidur, dan pembiusan total (anestesi), sedangkan pada dosis yang lebih besar lagi dapat menyebabkan koma depresi pernafasan dan kematian. Bila diberikan berulang kali untuk jangka waktu lama, senyawa ini lazimnya menimbulkan ketergantungan dan ketagihan. Hipnotika atau obat tidur adalah zat-zat yang dalam dosis terapeutik diperuntukkan untuk

mempermudah atau menyebabkan tidur. Hipnotika menimbulkan rasa kantuk, mempercepat tidur, dan sepanjang malam mempertahankan keadaan tidur yang menyerupai tidur alamiah. Secara ideal obat tidur tidak memiliki aktivitas sisa pada keesokan harinya (Tjay dkk, 2002: 384).

Efek hipnotik meliputi depresi sistem saraf pusat yang lebih kuat daripada sedasi, hal ini dapat dicapai dengan semua obat sedatif dengan peningkatan dosis. Depresi sistem saraf pusat yang bergantung pada tingkat dosis merupakan karakteristik dari sedatif-hipnotik. Dengan peningkatan dosis yang diperlukan untuk hipnotik dapat mengarah kepada keadaan anestesi umum. Masih pada dosis yang tinggi, obat sedatif-hipnotik dapat mendepresi pusat-pusat pernafasan dan vasomotor di medulla, yang dapat mengakibatkan koma dan kematian (Katzung, 1997).

Secara klinis obat-obatan sedatif-hipnotik digunakan sebagai obat-obat yang berhubungan dengan sistem saraf pusat seperti nyeri akut dan kronik, tindakan anestesi, kejang serta insomnia.

1.5.1. Penggolongan hipnotika-sedativa

Hipnotika dapat dibagi dalam beberapa kelompok, yakni senyawa barbiturat dan benzodiadepin, obat-obat lainnya (Tjay dkk, 2002: 389).

a. Barbiturat

Selama beberapa waktu barbiturat telah digunakan secara ekstensif sebagai hipnotik-sedatif. Namun sekarang selain untuk beberapa penggunaan yang spesifik, golongan obat ini telah digantikan oleh

benzodiazepin yang lebih aman. Berdasarkan masa kerjanya, turunan barbiturate dibagi menjadi 4, yaitu:

1. Turunan barbiturat dengan masa kerja panjang (6 jam atau lebih)

Contohnya : barbiturat, metarbital, fenobarbital.

2. Turunan barbiturat dengan masa kerja sedang (3-6 jam)

Contoh :alobarbital, amobarbital, aprobarbital, dan butobarbital berguna untuk mempertahankan tidur dalam jangka waktu yang panjang.

3. Turunan barbiturat dengan masa kerja pendek (0,5-3 jam) Contoh :

sekobarbital, dan pentobarbital, yang digunakan untuk menimbulkan tidur untuk orang yang sulit jatuh tidur.

4. Turunan barbiturat dengan masa kerja sangat pendek (<0,5 jam)

Contoh : tiopental yang digunakan untuk anestesi umum. Barbiturat harus dibatasi penggunaannya hanya untuk jangka waktu pendek (2 minggu atau kurang) karena memiliki efek samping.

Mekanisme kerja barbiturat pada SSP adalah sebagai berikut :

Barbiturat bekerja pada seluruh SSP, walupun pada setiap tempat tidak sama kuatnya. Dosis nonanestesi terutama menekan respons pasca sinaps. Penghambatan hanya terjadi pada sinaps GABA-nergik. Walaupun demikian efek yang terjadi mungkin tidak semuanya melalui GABA sebagai mediator. Barbiturat memperlihatkan beberapa efek yang berbeda pada eksitasi dan inhibisi transmisi sinaptik, kapasitas barbiturat

membantu kerja GABA sebagian menyerupai kerja benzodiazepin, namun pada dosis yang lebih tinggi bersifat sebagai agonis GABA-nergik, sehingga pada dosis tinggi barbiturat dapat menimbulkan depresi SSP yang berat (Tjay dkk, 2002:389)

b. Benzodiazepin

Obat ini pada umumnya kini dianggap sebagai obat tidur pilihan pertama karena toksisitas dan efek sampingnya yang relatif paling ringan. Obat ini juga menimbulkan lebih sedikit interaksi dengan obat lain, lebih ringan menekan pernapasan dan kecenderungan penyalahgunaan yang lebih sedikit dosis aman yang lebar rendahnya toleransi obat dan tidak menginduksi enzim mikrosom hati. Golongan benzodiazepin diantaranya *temazepam*, *nitrazepam*, *flurazepam*, *flunitrazepam*, *diazepam* dan *midazolam* (Tjay dkk, 2002: 389-390).

Mekanisme kerja benzodiazepin pada SSP sebagai berikut :

Kerja benzodiazepin terutama merupakan interaksinya dengan reseptor penghambat neurotransmitter yang diaktifkan oleh asam gamma amino butirat (GABA). Reseptor GABA merupakan protein yang terikat pada membran dan dibedakan dalam 2 bagian besar sub-tipe, yaitu reseptor GABA_A dan reseptor GABA_B. Reseptor ionotropik GABA_A terdiri dari 5 atau lebih sub unit, reseptor GABA_A berperan pada sebagian besar neurotransmitter di SSP. Sebaliknya reseptor GABA_B yang terdiri dari peptide tunggal dengan 7 daerah transmembran, digabungkan dengan mekanisme signal transduksinya oleh protein G.

Efek farmakologi benzodiazepin merupakan akibat aksi *gamma-aminobutyric acid* (GABA) sebagai neurotransmitter penghambat di otak dan blokade dari pelepasan muatan listrik. GABA adalah salah satu neurotransmitter-inhibisi otak, yang juga berperan pada timbulnya serangan epilepsi. Benzodiazepin tidak mengaktifkan reseptor GABA melainkan meningkatkan kepekaan reseptor GABA terhadap neurotransmitter penghambat sehingga kanal klorida terbuka dan terjadi hiperpolarisasi sinaptik membran sel dan mendorong post sinaptik membran sel tidak dapat dieksitasi (Tjay dkk,2002:390-395)

1.5.2. Diazepam

Diazepam merupakan salah satu obat hipnotika-sedativa dari golongan benzodiazepin. Golongan benzodiazepin obat ini pada umumnya kini dianggap sebagai obat tidur pilihan pertama karena toksisitas dan efek sampingnya yang relatif paling ringan. Obat ini juga menimbulkan lebih sedikit interaksi dengan obat lain, lebih ringan menekan pernapasan dan kecenderungan penyalahgunaan yang lebih sedikit (Tjay dkk, 2007: 389). Diazepam merupakan benzodiazepin yang sangat larut lemak dan memiliki durasi kerja yang lebih panjang dibanding midazolam.

Diazepam dapat diberikan secara oral, intravena (harus diencerkan, karena menyakitkan dan merusak pembuluh darah), intramuskular atau sebagai supositoria. Ketika diazepam yang diberikan secara oral, itu diserap dengan cepat dan memiliki onset cepat tindakan. Onset tindakan adalah 1-5 menit untuk

administrasi IV dan 15-30 menit untuk administrasi IM. Durasi puncak efek farmakologis diazepam adalah 15 menit sampai 1 jam untuk kedua rute administrasi. Ketersediaan hayati setelah administrasi oral adalah 100 persen, dan 90 persen setelah pemberian dubur. kadar plasma puncak terjadi antara 30 menit dan 90 menit setelah pemberian oral dan antara 30 menit dan 60 menit setelah pemberian intramuskular setelah kadar puncak plasma administrasi dubur terjadi setelah 10 menit untuk 45 menit. Diazepam sangat terikat dengan protein 96-99 persen diserap obat yang terikat protein. Separuh distribusi kehidupan diazepam adalah 2 menit sampai 13 menit. Farmakokinetik diazepam cepat diserap melalui saluran cerna dan mencapai puncaknya dalam 1 jam (15-30 menit pada anak-anak) (Samik,2000).

Diazepam juga dapat melewati plasenta dan terdapat dalam sirkulasi fetus. Ikatan protein benzodiazepin berhubungan dengan tingginya kelarutan lemak. Diazepam dengan kelarutan lemak yang tinggi memiliki ikatan dengan proteinplasma yang kuat. Sehingga pada pasien dengan konsentrasi protein plasma yang rendah. Metabolisme diazepam mengalami oksidasi N-demethylation oleh enzim mikrosom hati menjadi desmethyldiazepam dan oxazepam serta sebagian kecil temazepam. Desmethyldiazepam memiliki potensi yang lebih rendah serta dimetabolisme lebih lambat dibanding oxazepam sehingga menimbulkan keadaan mengantuk pada pasien 6-8 jam setelah pemberian. (Samik,2000).

1.5.3. Dosis penggunaan

Dosis yang digunakan obat diazepam ini pada orang dewasa diberikan secara oral 2-10 mg 2-4 kali sehari atau 15-30 mg bentuk lepas lambat sekali sehari jika secara intravena atau intramuskular 2-10 mg dapat diulang 3-4 jam bila perlu, untuk anak-anak diatas 6 bulan diberikan 1-2,5 mg 3-4 kali sehari. Jika diberikan secara rektal pada orang dewasa 0,15-0,5 mg/kg (sampai 20 mg/dosis), untuk anak-anak 0,2-0,5 mg/kg. Premedikasi : 10 mg oral 1-1,5 jam sebelum operasi, Sedasi 5-15 mg IV perlahan-lahan, peningkatan bolus 1-2 mg, Status epileptikus : 2 mg, diulang setiap menit sampai kejang berhenti. Dosis maksimal 20 mg. Diazepam ini terutama digunakan pada ketegangan jiwa dan mempunyai efek menidurkan dosis yang biasa digunakan peroral yaitu 3x sehari 2 mg, dalam keadaan tertentu dapat dipertinggi sampai 60 mg perharinya (Samik,2000).