

**UJI POTENSIASI EFEK HIPNOTIK NATRIUM TIOPENTAL  
OLEH EKSTRAK ETANOL 70% HERBA TAPAK DARA  
(*Catharanthus roseus* [L.] G. Don) PADA MENCIT PUTIH  
JANTAN GALUR SWISS WEBSTAR**

**SKRIPSI**



Oleh :

**IRYANI VAOLINASARI  
K 100040069**

**FAKULTAS FARMASI  
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SURAKARTA  
SURAKARTA  
2008**

# **BAB I**

## **PENDAHULUAN**

### **A. Latar Belakang Masalah**

Dewasa ini penelitian dan pengembangan tumbuhan obat baik di dalam maupun di luar negeri berkembang pesat. Penelitian terutama berkembang dalam segi farmakologi maupun fitokimianya berdasarkan indikasi tumbuhan obat yang telah digunakan oleh sebagian masyarakat dengan khasiat yang teruji secara empiris. Hasil penelitian tersebut, tentunya lebih memantapkan para pengguna tumbuhan obat akan khasiat maupun kegunaannya (Dalimartha, 2000).

Obat tradisional adalah ramuan dari berbagai macam jenis dan bagian tanaman yang mempunyai khasiat untuk menyembuhkan berbagai macam penyakit yang sudah dilakukan sejak jaman dahulu dan secara turun temurun (Siswoyo, 2004). Efek samping yang membahayakan dari obat-obatan modern mendorong manusia untuk mencari alternatif yang lebih baik dengan menggali, menyelidiki dan mengembangkan penggunaan obat-obat tradisional (obat alam) untuk menangani berbagai macam penyakit (Soedibyo, 1991).

Manusia dalam hidupnya pernah mengalami gangguan tidur, yang paling sering adalah insomnia. Orang dewasa pernah mengalami insomnia hampir 20-30% di seluruh dunia. Insomnia merupakan kesulitan untuk tidur atau kesulitan untuk tetap tidur, atau gangguan tidur yang membuat penderita merasa belum cukup tidur pada saat bangun (Anonim<sup>a</sup>, 2007). Ada banyak penyebab insomnia

yang sederhana termasuk lingkungan yang terlalu panas, dingin atau berisik. Gangguan medis yang sering mengganggu tidur antara lain nyeri kronik, migren, asma, kejang, penyakit jalan napas obstruktif (Walsh, 1997).

Salah satu tumbuhan yang sering digunakan secara empiris oleh masyarakat dalam pengobatan tradisional adalah herba tapak dara (*Catharanthus roseus*, [L.] G. Don). Tanaman ini mempunyai khasiat sebagai anti-kanker (antineoplastik), menurunkan kadar gula darah, menurunkan tekanan darah (hipotensif), dan dipakai sebagai obat penenang (hipnotik-sedatif) (Anonim<sup>c</sup>, 2007). Jenis tanaman ini menghasilkan banyak metabolit sekunder yang berefek terapeutik. Herba tapak dara mengandung lebih dari 150 macam alkaloid yang sudah diisolasi, diantaranya vinkristin, vinblastin, vinleurosin, ajmalisin, loknerin, serpentin, dan tetra hidroalstonin (Trease dan Evan, 1978).

Hasil penelitian Suliawan (2008), menunjukkan efek hipnotik dari infusa herba tapak dara pada dosis 2,5 dan 5 g/kg BB. Sedangkan hasil penelitian Arsi (2008), menunjukkan efek hipnotik dari ekstrak toluena herba tapak dara pada dosis 25, 50, dan 100 mg/kg BB. Penelitian Santoso (2008), juga menunjukkan efek hipnotik dari ekstrak etil asetat herba tapak dara pada dosis 15, 21 dan 30 mg/kg BB.

Untuk mengetahui data ilmiah khasiat dari herba tapak dara, dilakukan skrining farmakologi terhadap kandungan senyawa aktif yang bertanggung jawab sebagai hipnotik-sedatif. Kemungkinan senyawa aktif dari herba tapak dara dapat disari dengan berbagai penyari, dari penyari yang sifatnya non polar (misalnya

heksana, toluena), semi polar (misalnya etil asetat, etanol), dan polar (air). Dalam penelitian ini dilakukan maserasi bertingkat berdasarkan kepolarannya. Penyari yang digunakan untuk maserasi bertingkat yaitu toluena, etil asetat, dan etanol 70%. Maserasi dengan etanol 70% diharapkan dapat menyari senyawa-senyawa bersifat semi polar yang cenderung polar.

Pengujian ini merupakan skrining awal untuk mengetahui efek hipnotik dari herba tapak dara yang nantinya dapat digunakan sebagai obat hipnotik. Sampai saat ini belum diketahui secara pasti kandungan kimia yang bertanggung jawab sebagai hipnotik dan efektifitas hipnotik pada herba tapak dara, sehingga perlu dibuktikan dengan penelitian ilmiah agar dapat memperluas penggunaan dan pengembangan tanaman ini sebagai obat hipnotik.

## **B. Perumusan Masalah**

Berdasarkan latar belakang masalah yang telah diuraikan di atas, maka dapat dirumuskan suatu permasalahan yaitu apakah ekstrak etanol 70% herba tapak dara mempunyai kemampuan mempotensiasi efek hipnotik dari natrium tiopental 59,15 mg/kg BB pada mencit putih jantan galur Swiss Webster?

## **C. Tujuan Penelitian**

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui kemampuan potensiasi efek hipnotik dari natrium tiopental 59,15 mg/kg BB oleh ekstrak etanol 70% herba tapak dara pada mencit putih jantan galur Swiss Webster.

## D. Tinjauan Pustaka

### 1. Insomnia

#### a. Fisiologi Tidur

Kebutuhan akan tidur dapat dianggap sebagai suatu perlindungan dari organisme untuk menghindari pengaruh yang merugikan tubuh karena kurang tidur. Efek terpenting yang mempengaruhi kualitas tidur adalah penyingkatan waktu menidurkan, perpanjangan masa tidur, dan pengurangan jumlah periode bangun (Tjay dan Rahardja, 2002).

Pada keadaan normal, orang dewasa normal pada malam hari menunjukkan pola tidur yang teratur, 20% sampai 25% adalah tidur REM dan 75% sampai 80% adalah tidur non-REM. Non-REM selalu mendahului REM. Setelah seseorang menjalani kira-kira 90 menit tidur non-REM, terjadilah tidur REM pertama, yang lama rataannya kira-kira 20 menit. Kemudian, masa REM terjadi secara mendaur dengan jarak waktu kira-kira 90 menit. Selama semalam, terjadi empat atau lima masa bermimpi (tidur REM), yang merupakan kira-kira 20% dari waktu tidur total (Foye, 1995).

Siklus tidur terdiri dari dua stadia, yaitu :

- 1) Tidur non-REM, juga disebut *Sleep Wave Sleep* (SWS). Berdasarkan registasi aktivitas listrik otak (*EGC = electro-encefalogram*). Non-REM bercirikan denyutan jantung, tekanan darah, dan pernapasan yang teratur, serta relaksasi otot tanpa gerakan otot muka atau mata. SWS ini berlangsung lebih kurang satu jam lamanya dan meliputi berturut-turut 4 fase, dimana fase 3 dan

4 merupakan bentuk tidur yang terdalam, juga penting untuk perbaikan (*restorasi*) alamiah bagi tubuh. Fase ini disusul oleh stadium tidur-REM.

- 2) Tidur REM (*Rapid Eye Movement*) atau tidur-paradoksal. Dengan aktivitas EEG yang mirip keadaan sadar dan aktif, bercirikan gerakan mata cepat ke satu arah. Di samping itu, jantung, tekanan darah, dan pernapasan turun-naik, 11 aliran darah ke otak bertambah, dan otot-otot sangat relaks. Selama tidur REM yang pada kedua siklus pertama berlangsung 5-15 menit lamanya, timbul banyak impian, sehingga disebut juga tidur-mimpi.

(Tjay dan Rahardja, 2002)

#### **b. Pengertian insomnia**

Insomnia adalah suatu gangguan tidur yang dialami oleh penderita dengan gejala-gejala selalu merasa letih dan lelah sepanjang hari dan secara terus menerus (lebih dari sepuluh hari mengalami kesulitan untuk tidur atau selalu terbangun di tengah malam dan tidak dapat kembali tidur) (Anonim<sup>b</sup>, 2007) .

Insomnia dapat disebabkan oleh rasa gelisah, ketegangan, rasa sakit, kafein (kopi), obat-obatan, ketidakseimbangan emosi, dan rasa cemas untuk tidak bisa bangun tepat waktu. Lingkungan tempat tidur juga memberi pengaruh yang signifikan terhadap insomnia seperti suara bising, tempat tidur yang tidak nyaman, terlalu terang atau gelap, dan suhu ruangan yang tidak cocok (Agusta, 2000).

Jika diambil garis besarnya, faktor-faktor penyebab insomnia yaitu :

- 1) *Stress* atau kecemasan

*Stress* adalah respon psikologis dari tubuh terhadap tekanan yang diterimanya, khususnya berbagai kejadian yang mengancam, menantang, atau mengandung unsur perubahan (Brealey, 2002).

Tanda-tanda awal dari *stress* antara lain, mudah marah, tidak sabar, tidak tenang dan tegang, membentak-bentak orang lain, cenderung untuk menyalahkan orang lain karena suasana hati yang tidak baik. Terlalu sensitif, mudah tersinggung melihat segala sesuatu secara negatif. Merasa lelah tapi tidak bisa tidur, atau tidur berlebihan tetapi bangun dalam keadaan tidak segar. Terjadi perubahan pola makan. Semakin bergantung pada alkohol, rokok, atau obat-obatan lain. Merasa sakit, merasa tidak nyaman di perut, diare atau sembelit. Gugup dan mulai muncul kebiasaan mengigit kuku, menggaruk atau menggoyang-goyangkan lutut (Brealey, 2002).

*Stress* dapat bersifat fisik, biologis, dan psikologis. Kuman-kuman penyakit yang menyerang tubuh manusia menimbulkan *stress* biologis yang menimbulkan berbagai reaksi pertahanan tubuh. Sedangkan *stress* psikologis dapat bersumber dari beberapa hal yang dapat menimbulkan gangguan rasa sejahtera dan keseimbangan hidup (Hadi, 2004).

## 2) Depresi

Depresi merupakan suatu jenis gangguan mental atau kejiwaan yang dialami banyak orang. Penduduk bumi diperkirakan 10-20% mengalami depresi. Dibandingkan dengan pria, wanita lebih sering mengalami depresi, seperti pada saat haid dan saat akan melahirkan (Agusta, 2000).

Selain dapat menyebabkan insomnia, depresi juga bisa menimbulkan keinginan untuk tidur terus sepanjang waktu karena ingin melepaskan diri dari masalah yang dihadapi. Depresi bisa menyebabkan insomnia dan sebaliknya insomnia bisa menyebabkan depresi (Anonim, 2004).

Depresi merupakan gejala yang biasanya timbul bersamaan keluhan awal sering bersifat fisik dan beberapa manifestasi seperti kelelahan, nyeri kepala, insomnia, kehilangan minat, kehilangan dorongan seks, perasaan sedih, merupakan sifat depresi. Rasa bersalah merupakan gejala yang paling umum dan unik bagi depresi (Katzung, 2002).

### 3) Kelainan-kelainan lain

Kelainan tidur (seperti tidur apnea), diabetes, sakit ginjal, arthritis, atau penyakit yang mendadak, sering kali menyebabkan kesulitan tidur (Anonim, 2004). Masalah pernapasan (contohnya asma, bronkitis, penyakit penyumbatan pembuluh jantung kronik, kegagalan jantung kongestif) atau sering terasa ingin membuang air kecil (misalnya penyakit kencing manis). Masalah-masalah lain yang menyebabkan insomnia ialah hipertiroidisme, penyakit parkinson dan masalah ginjal yang tidak berfungsi dengan baik (Anonim<sup>d</sup>, 2007).

### 4) Efek samping pengobatan

Pengobatan untuk suatu penyakit juga dapat menjadi penyebab insomnia.

### 5) Kafein, nikotin, dan alkohol

Kafein dan nikotin adalah adalah zat stimulan. Nikotin terdapat sebagai alkaloid pada daun tembakau (*Nicotana tabacum*). Efek sampingnya tergantung pada tingginya dosis dan terutama pada kenaikan tensi serta frekuensi denyut jantung, juga sukar tidur dan gatal-gatal, jarang iritasi, rasa takut, berkeringat, nyeri kepala, pusing, rasa letih (Tjay dan Rahardja, 2002).



### **c. Dampak Insomnia**

Insomnia memberi sedikit atau banyak dampak pada kualitas hidup, produktivitas, dan keselamatan. Pada kondisi yang parah, dampaknya bisa lebih serius :

- 1) Orang dengan insomnia lebih mudah menderita depresi dibandingkan mereka yang biasa tidur dengan baik.
- 2) Kekurangan tidur akibat insomnia memberi kontribusi pada timbulnya suatu penyakit, termasuk penyakit jantung.
- 3) Dampak mengantuk atau ketiduran di siang hari dapat mengancam keselamatan kerja, termasuk mengemudi kendaraan.
- 4) Orang dengan insomnia bisa kehilangan banyak waktu dari pekerjaannya.
- 5) Tidur malam yang buruk, dapat menurunkan kemampuan dalam memenuhi tugas harian serta kurang menikmati aktivitas hidup.

(Anonim, 2004)

## **2. Hipnotik**

Hipnotik dan sedatif adalah obat yang digunakan agar dapat tidur, bila dosisnya rendah efeknya hanya menenangkan (*sedative* = pereda) (Anief, 1997). Hipnotik atau obat tidur adalah zat yang dalam dosis terapi digunakan untuk meningkatkan keinginan faali untuk tidur dan mempermudah atau menyebabkan tidur. Sedatif berfungsi menurunkan aktivitas, mengurangi ketegangan, dan menenangkan penggunaanya (Tjay dan Rahardja, 2002). Hipnotik menyebabkan rasa kantuk dan mempermudah tidur serta mempertahankan tidur yang menyerupai tidur fisiologis (Wiria dan Handoko, 1995). Sedangkan menurut

Djamhuri (1990), hipnotik menyebabkan tidur yang sulit dibangunkan disertai penurunan refleks hingga kadang-kadang kehilangan tonus otot.

Hipnotik sedatif merupakan golongan obat depresan susunan saraf pusat (SSP) yang relatif tidak selektif, mulai dari yang ringan yaitu menyebabkan tenang atau kantuk, menidurkan, hingga yang berat yaitu hilangnya kesadaran, keadaan anestesi, koma dan mati, tergantung pada dosis (Wiria dan Handoko, 1995).

Penggunaan obat tidur, hendaknya hanya digunakan jika tidak berhasil mengatasi penyebab gangguan tidur atau tidak berhasil dengan tindakan lain. Untuk memudahkan memulai tidur maka diberikan obat tidur dengan lama kerjanya singkat (obat yang menyebabkan tidur).

Persyaratan obat tidur yang ideal :

- a. Menimbulkan suatu keadaan yang sama dengan tidur fisiologis, dengan kata lain profil fisiologis tidak berubah.
- b. Jika suatu kelebihan dosis, pengaruh terhadap fungsi lain dari sistem saraf pusat (atau fungsi-fungsi lain dari organ lainnya) kecil.
- c. Tidak tertimbun.
- d. Pada pagi berikutnya tidak menyebabkan kerja ikutan yang negatif.
- e. Tidak kehilangan khasiatnya pada pemakaian yang lebih lama.

(Mutschler, 1986)

Hipnotik dapat dibagi dalam beberapa kelompok, yaitu :

- a. Barbiturat (fenobarbital, butobarbital, siklobarbital, dan lain-lain).

Penggunaannya sebagai sedatif-hipnotik kini sudah praktis ditinggalkan

berhubung adanya zat-zat benzodiazepin yang jauh lebih aman dan pentotal sebagai anestetikum.

- b. Benzodiazepin (temazepam, nitrazepam, flunitrazepam, triazolam, estazolam, dan midazolam). Obat-obat ini pada umumnya dianggap sebagai obat tidur pilihan pertama karena toksisitas dan efek sampingnya yang relatif paling ringan.
- c. Lain-lain (morfin atau candu) juga berkhasiat hipnotis kuat, tetapi terlalu berbahaya untuk digunakan sebagai obat tidur, begitu pula alkohol.
- d. Obat-obat obsolet (senyawa-senyawa brom K/ Na/ NH<sub>4</sub>Br serta turunan-turunan urea karbromal dan bromisoval). Obat-obat ini hanya berkhasiat hipnotis lemah, dan dahulu hanya digunakan sebagai obat pereda.

(Tjay dan Rahardja, 2002)

### **3. Tanaman Tapak Dara (*Catharanthus roseus* [L.] G. Don)**

#### **a. Sistematika Tanaman**

Kedudukan tanaman tapak dara dalam sistematika tumbuhan adalah sebagai berikut :

|              |  |
|--------------|--|
| Divisio      | : Spermatophyta                          |
| Sub division | : Angiospermae                           |
| Class        | : Dicotyledoneae                         |
| Ordo         | : Apocynales (Contortae)                 |
| Familia      | : Apocynaceae                            |
| Genus        | : <i>Catharanthus</i>                    |
| Spesies      | : <i>Catharanthus roseus</i> [L.] G. Don |

(Backer dan Van den Brink, 1965)

**b. Nama Daerah**

Sumatera : ruru-ruru, rumput jalang

Jawa : kembang sari cina, kembang serdadu, kembang tembaga, paku rane,  
tapak doru, cakar ayam, tai lantuan

Bali : tapak lima

Maluku : usia

(Dalimartha, 1999)

**c. Morfologi Tanaman**

Tapak dara merupakan semak yang tumbuh tegak, bercabang banyak, tinggi mencapai 120 cm. Batangnya berkayu pada bagian bawah, bergetah putih, bentuk batang bulat, berwarna merah tengguli, berambut halus. Daunnya tunggal, agak tebal, tersusun berhadapan bersilang, berbentuk bundar memanjang atau bulat telur, pangkal daun meruncing dan bertangkai, kedua permukaan daun berambut halus (Wijayakusuma, 2000). Helai daun elips, ujung meruncing, pangkal meruncing, tepi rata, pertulangan menyirip, kedua permukaan daun mengkilap, dan berambut halus (Dalimartha, 1999).

Bunga tunggal, keluar dari ujung tangkai dan ketiak daun dengan lima helai mahkota bunga, berbentuk terompet, berwarna putih, ungu, merah muda atau putih dengan warna merah di tengahnya, tabung mahkota bunga sepanjang 22-30 mm (Wijayakusuma, 2000). Tonjolan bunga : 2 kelenjar berbentuk paku, berseling dengan pangkal buah, tangkai putik silindris, pada pangkal dengan cincin serupa selaput (Van Steenis, 2003).

Buahnya berupa buah bumbung berbulu, berisi banyak biji yang berwarna hitam, menggantung pada batang, warna buah hijau atau hijau pucat. Tumbuhan ini dapat diperbanyak dengan biji, stek batang, atau akar (Wijayakusuma, 2000).

#### **d. Kandungan**

Herba tapak dara mengandung lebih dari 150 macam alkaloid yang sudah diisolasi, diantaranya *ajmalicine*, *lochnerine*, *serpentine*, dan *tetrahydroalstonine*. Komponen anti-kanker, yaitu alkaloid seperti *leurocristine* (*vincristine*) dan *vincal leukoblastine* (*vinblastine*) (Trease dan Evans, 1978).

Kulit akarnya mengandung 2 % resin fenolik dan 3 % d-kamfor, daunnya menghasilkan resin (oleoresin) dan sejumlah kecil minyak menguap aldehyd, seskuiterpen dan senyawa-senyawa sulfur, furfural, loknenol, dan lokneralol, glikosida adenosine, roseosida, deoksilogunin, loganin, tanin, karoten, sterol, asam virsolat, dan derivat flavon (Duke, 1987).

#### **e. Sifat dan Khasiat**

Herba sedikit pahit rasanya, sejuk, agak beracun (toksik), masuk meridian hati. Herba berkhasiat sebagai anti-kanker (antineoplastik), peluruh kencing (diuretik), menurunkan tekanan darah (hipotensif), penenang (sedatif), menyejukkan darah, penghenti perdarahan (hemostatis), serta menghilangkan panas dan racun. Sedangkan akar tanaman tapak dara berkhasiat sebagai peluruh haid (Dalimartha, 1999).

#### **f. Kegunaan**

Selain kegunaan yang meluas sebagai obat anti-kanker, daun tapak dara digunakan untuk tekanan darah tinggi, malaria, sembelit, dan kencing manis.

Seluruh bagian tanaman digunakan untuk obat pereda, peluruh dahak atau batuk, peluruh keringat, pembersih darah, penurun tekanan darah (Anonim, 1998).

#### **4. Metode Ekstraksi**

Ekstraksi adalah penarikan zat pokok yang diinginkan dari bahan mentah obat dan menggunakan pelarut yang dipilih dimana zat yang diinginkan larut. Tiap-tiap bahan mentah obat disebut ekstrak, tidak mengandung hanya satu unsur saja tetapi berbagai unsur, tergantung pada obat yang digunakan dan kondisi dari ekstraksi (Ansel, 1989). Pada umumnya penyari akan bertambah baik bila permukaan serbuk simplisia yang bersentuhan semakin luas (Anonim, 1989).

Ekstrak adalah sediaan kering, kental atau cair yang dibuat dengan cara menyari simplisia nabati atau hewani menurut cara yang cocok, di luar pengaruh cahaya matahari langsung (Anonim, 1979). Ekstrak merupakan sediaan pekat yang diperoleh dengan mengekstraksi zat aktif simplisia nabati atau hewani menggunakan pelarut yang sesuai kemudian semua atau hampir semua pelarut diuapkan (Anonim, 1995). Ekstrak cair adalah sediaan cair simplisia nabati, yang mengandung etanol sebagai pelarut atau sebagai pengawet atau sebagai pelarut dan pengawet (Anonim, 1995).

Sistem pelarut yang digunakan dalam ekstraksi harus dipilih berdasarkan kemampuannya dalam melarutkan jumlah yang maksimum dari zat aktif dan seminimal mungkin bagi unsur yang tidak diinginkan (Ansel, 1989).

Etanol 70% adalah campuran dua bahan pelarut yaitu etanol dan air dengan kadar etanol 70% (v/v). Etanol tidak menyebabkan pembengkakan pada membran sel dan memperbaiki stabilitas bahan obat terlarut. Keuntungan lainnya

adalah sifatnya yang mampu mengendapkan albumin dan menghambat kerja enzim. Etanol 70% sangat efektif dalam menghasilkan jumlah bahan aktif yang optimal (Voigt, 1984).

Maserasi (*macerace* = mengairi, melunakkan) adalah cara ekstraksi yang paling sederhana. Bahan simplisia yang dihaluskan sesuai dengan syarat-syarat farmakope (umumnya terpotong-potong atau berupa serbuk kasar) disatukan dengan bahan pengekstraksi (Voigt, 1984). Maserasi dilakukan dengan cara merendam serbuk simplisia dalam cairan penyari. Cairan penyari akan menembus dinding sel dan masuk ke dalam rongga sel yang mengandung zat aktif, zat aktif akan larut dan karena adanya perbedaan konsentrasi antara larutan zat aktif di dalam sel dengan yang di luar sel, maka larutan yang terpekat didesak keluar. Peristiwa tersebut berulang sehingga terjadi keseimbangan konsentrasi antara larutan di luar sel dan di dalam sel (Anonim, 1986). Semakin besar perbandingan simplisia terhadap cairan pengekstraksi, akan semakin banyak hasil yang diperoleh (Voigt, 1984).

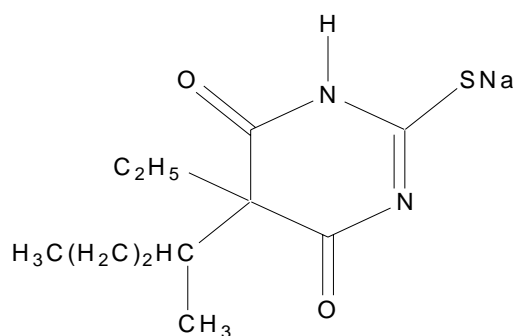
Cairan penyari yang digunakan dapat berupa air, etanol, air-etanol atau pelarut lain. Keuntungan cara penyarian dengan maserasi adalah cara pengerjaan dan peralatan yang digunakan sederhana dan mudah diusahakan. Sedangkan kerugian dari maserasi adalah pengerjaannya lama dan penyariannya kurang sempurna (Anonim, 1986).

Maserasi merupakan proses yang paling tepat dimana obat yang sudah halus memungkinkan untuk direndam dalam menstrum sampai meresap dan melunakkan susunan sel, sehingga zat-zat yang mudah larut akan melarut

(Ansel, 1989). Maserasi umumnya dilakukan dengan cara yaitu : 10 bagian simplisia dengan derajat halus yang cocok dimasukkan ke dalam bejana, kemudian dituangi dengan 75 bagian cairan penyari, ditutup dan dibiarkan selama 5 hari terlindungi dari cahaya, sambil berulang-ulang diaduk (Anonim, 1986).

## 5. Natrium Tiopental

Natrium tiopental adalah obat turunan senyawa barbiturat. Dalam dosis yang lebih rendah digunakan sebagai sedatif. Memiliki efek yang baik tetapi sangat singkat. Mulai kerjanya cepat, begitu pula pemulihannya, tetapi efek analgetik dan relaksasi ototnya tidak cukup kuat. Oleh karena itu, hanya digunakan untuk induksi dan narkose singkat ( Tjay dan Rahardja, 2002). Struktur kimia natrium tiopental dapat dilihat pada Gambar 1.



**Gambar 1. Struktur Kimia Natrium Tiopental (5-etil,-5-(1 metil-butyl)-Tiobarbiturat-Natrium) (Schunack, dkk., 1990)**

Natrium tiopental mengandung tidak kurang dari 97,0% dan tidak lebih dari 102,0%  $C_{11}H_7N_2NaO_2S$  dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan. Pemerian serbuk hablur, putih sampai hampir putih kekuningan atau kuning kehijauan pucat, berbau tidak enak. Larutan bereaksi basa terhadap lakmus, terurai jika dibiarkan terbentuk endapan. Kelarutan larut dalam air dan etanol, tidak larut dalam benzen, dalam eter mutlak, dan dalam heksan (Anonim, 1995).



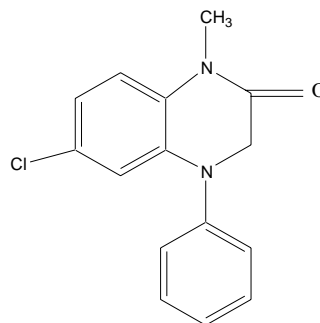
Natrium tiopental adalah obat turunan senyawa barbiturat dengan masa kerja jangka waktu lama. Senyawa barbiturat merupakan zat yang bekerja depresif sentral. Dalam dosis yang lebih rendah mereka digunakan sebagai sedatif. Natrium tiopental bekerja untuk waktu lama (waktu paruh  $\pm$  15-48 jam). Metabolit utamanya adalah natrium tiopental dalam tubuh akan diubah menjadi tiopental dan masuk ke dalam jaringan. Metabolit mengalami metabolisme ada yang diubah menjadi epoksida dan hidroksilasi, kemudian diekskresikan. Ada pula sebagian yang diekskresi dalam bentuk tiopental bebas (Schunack, dkk, 1990).

Efek utama dari natrium tiopental adalah depresi susunan saraf pusat (SSP). Semua tingkat depresi dapat dicapai, mulai dari sedasi, hipnosis, berbagai tingkat anestesi, koma, sampai dengan kematian. Efek anestesi natrium tiopental berhubungan dengan tingkat anestesi yang dihasilkan. Natrium tiopental tidak dapat mengurangi nyeri tanpa disertai hilangnya kesadaran. Obat ini bekerja pada seluruh sistem saraf pusat, walaupun pada setiap tempat tidak sama kuatnya. Dosis non anestesi terutama menekan respon paska sinaps. Penghambatan hanya terjadi pada sinaps GABA-nergik. Walaupun demikian efek yang terjadi mungkin tidak semuanya melalui GABA sebagai mediator (Wiria dan Handoko, 1995).

Natrium tiopental secara oral diabsorpsi cepat dan sempurna. Bentuk garam natrium lebih cepat diabsorpsi dari bentuk asamnya, tergantung pada zat serta formula sediaan dan dihambat oleh adanya makan di dalam lambung. Barbiturat didistribusi secara luas dan dapat lewat plasenta, ikatan dengan protein plasma sesuai dengan kelarutannya dalam lemak, yang terbesar terikat hingga lebih dari 65 % (Wiria dan Handoko, 1995).

## 6. Diazepam

Diazepam merupakan golongan obat benzodiazepin. Benzodiazepin telah menggantikan barbiturat dan meprobamat dalam pengobatan ansietas karena benzodiazepin lebih efektif dan aman (Mycek, 2001). Diazepam mengandung tidak kurang dari 99,0 % dan tidak lebih dari 101,0 % diazepam dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan. Pemerian serbuk hablur, putih atau hampir putih, tidak berbau atau hampir tidak berbau, rasa mula-mula tidak mempunyai rasa, kemudian pahit. Kelarutan agak sukar larut dalam air, tidak larut dalam etanol (95%), mudah larut dalam kloroform P (Anonim, 1979). Struktur kimia diazepam dapat dilihat pada Gambar 2.



**Gambar 2. Struktur Kimia Diazepam (7-klor-1,3-dihidroksi-1-metil-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-on) (Anonim, 1979)**

Semua obat benzodiazepin memungkinkan fungsi tubuh menjadi normal dan tidak menyebabkan ketagihan yang tinggi seperti barbiturat (Nogrady, 1992). Keuntungan utama benzodiazepin adalah keamanan yang relatif. Kematian yang disebabkan oleh lewat-dosis benzodiazepin jarang terjadi. Benzodiazepin tidak menyebabkan induksi enzim yang berarti pada manusia, dan karena itu kecenderungan untuk berantaraksi dengan obat lain dibandingkan barbiturat (Foye, 1995).

Cara kerja obat ini dimulai dari pengikatan GABA (asam gama aminobutirat) ke reseptornya pada membran sel yang akan membuka saluran klorida, meningkatkan efek konduksi klorida. Aliran ion klorida yang masuk menyebabkan hiperpolarisasi lemah menurunkan potensi post sinaptik dari ambang letup dan meniadakan pembentukan kerja potensial. Benzodiazepim terikat pada sisi spesifik dan berafinitas tinggi dari membran sel, yang terpisah tetapi dekat reseptor GABA. Reseptor benzodiazepin terdapat hanya pada SSP dan lokasinya sejajar dengan neurin GABA untuk neurotransmitter yang bersangkutan, sehingga saluran klorida yang berdekatan lebih sering terbuka. Keadaan tersebut akan memacu hiperpolarisasi dan menghambat letupan neuron. Efek klinis benzodiazepin tergantung pada afinitas ikatan obat masing-masing pada kompleks saluran ion, yaitu kompleks GABA reseptor dan klorida (Mycek, 2001).

Pada diazepam tidak ada eliminasi renal tanpa diubah, dimetabolisme menjadi *desmethyldiazepam* (= nordiazepam, waktu paruh 60 jam), dan menjadi *oxazepam* yang cepat mengalami glukoronidase (Widodo dan Lotterer, 1993). Metabolit utamanya *desmethyldiazepam*, mempunyai waktu paruh yang panjang sehingga efek ansiolitik masih berlangsung hingga keesok harinya. Hal ini membuat diazepam terutama bermanfaat pada insomnia yang disebabkan oleh neurisis cemas (Walsh, 1997).

### **E. Keterangan Empiris**

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan suatu data ilmiah tentang potensiasi efek hipnotik natrium tiopental 59,15 mg/kg BB oleh ekstrak etanol 70% herba tapak dara terhadap mencit putih jantan galur Swiss Webster.