

STUDI LITERATUR TUMBUHAN INDONESIA DENGAN AKTIVITAS HIPNOTIK SEDATIF BERDASARKAN KHASIAT EMPIRIS DAN DATA UJI KLINIS

Elin Yulinah Sukandar, Bhukti Pratiwi, Restu Anisa Putri*

Informasi Penulis

Kelompok Keilmuan Farmakologi-Farmasi Klinik, Sekolah Farmasi, Institut Teknologi Bandung, Jalan Ganesha 10 Bandung 40132

*Korespondensi

Restu Anisa Putri
Email:
restuannisaputri11@gmail.com

ABSTRAK

Insomnia merupakan gangguan tidur yang umum dialami oleh orang dewasa dan merupakan faktor risiko penyebab melemahnya kesehatan secara fisik dan mental. Pengobatan herbal yang memiliki aktivitas hipnotik sedatif dapat digunakan untuk mengobati insomnia. Studi literatur ini dilakukan untuk mengumpulkan data tumbuhan Indonesia yang memiliki aktivitas hipnotik sedatif berdasarkan bukti khasiat empiris dan data uji klinis. Sumber informasi yang digunakan berupa buku (Cabe Puyang dan Materia Medika Indonesia) dan artikel ilmiah yang termuat pada mesin pencari Pubmed dan Google Scholar. Kriteria inklusi untuk artikel ilmiah yang digunakan adalah artikel original, menggunakan Bahasa Inggris atau Bahasa Indonesia, rentang tahun publikasi mulai dari 2010 hingga 2021, tidak berbayar, serta artikel menyatakan bahwa tumbuhan asli Indonesia. Sedangkan kriteria eksklusi yang digunakan berupa uji pada tumbuhan yang dikombinasi, menggunakan studi dengan komputasi, serta skripsi dan tesis. Dari hasil pencarian, diperoleh 34 pustaka yang mencantumkan bukti empiris dan 6 pustaka uji klinis yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Dari 34 pustaka empiris tersebut, terdapat 41 tumbuhan yang terdiri dari 28 famili yang memiliki efek hipnotik sedatif. Famili tumbuhan dengan aktivitas hipnotik sedatif terbanyak yaitu Lamiaceae (16,67% dan Solanaceae (12,5%). Bagian tumbuhan yang paling banyak dimanfaatkan adalah daun (41,46%) dan kombinasi 2 bagian tumbuhan (12,19%). Selanjutnya, berdasarkan kajian seluruh pustaka penelitian uji klinis, 4 tumbuhan Indonesia yang memiliki aktivitas hipnotik sedatif yaitu *Viola odorata* L., *Mimosa pudica* L., *Passiflora incarnata*, dan *Valeriana officinalis*. Konstituen utama yang terdapat pada tumbuhan tersebut adalah flavonoid dan alkaloid yang memiliki mekanisme sebagai agonis reseptor GABA sehingga dapat menghasilkan efek hipnotik sedatif.

Kata kunci: sedatif, hipnotik, ekstrak, tumbuhan, dan Indonesia.

LITERATURE REVIEW OF INDONESIAN PLANT WITH SEDATIVE HIPNOTIC ACTIVITY BASED ON EMPIRICAL EFFICACY EVIDENCE AND CLINICAL TRIAL DATA

ABSTRACT

Insomnia is a sleep disorder that is commonly experienced by adults and a risk factor for poor physical and mental health. Herbal remedies with sedative-hypnotic activity can be used to treat insomnia. This literature study was conducted to collect data on Indonesian plants with sedative-hypnotic activity based on empirical evidence of efficacy and clinical trial data. Sources of information used are books (Cabe Puyang and Materia Medika Indonesia) and scientific articles published in the Pubmed and Google Scholar. Inclusion criteria for scientific articles used are original articles, using English or Indonesian, the range of publication years from 2010 to 2021, free, and plants are native to Indonesia. Meanwhile, the exclusion criteria used were in the form of tests on combined plants, using computational studies, and theses. From the search results, obtained 34 empirical literatures and 6 clinical trial literatures that meet the inclusion and exclusion criteria. Of the 34 empirical literatures, there are 41 plants consisting of 28 families that have a sedative-hypnotic effect. Plant family with the most sedative-hypnotic activity was Lamiaceae (16.67%) and Solanaceae (12.5%). The most widely used plant part was the leaf (41.46%) and a combination of 2 plant parts (12.19%). Furthermore, based on a review of all clinical trial literature, 4 Indonesian plants with sedative-hypnotic activity are *Viola odorata*, *Mimosa pudica*, *Passiflora incarnata*, and *Valeriana officinalis*. The main constituents contained in these plants are flavonoids and alkaloids which have a mechanism as GABA receptor agonists so that they can produce a sedative-hypnotic effect.

Keywords: sedative, hypnotic, extract, plant, and Indonesia.

PENDAHULUAN

Insomnia merupakan gangguan tidur yang umum dialami oleh orang dewasa dan merupakan suatu faktor risiko penyebab melemahnya kesehatan baik secara fisik maupun mental (Sexton *et al.* 2020). Insomnia dikarakterisasikan dengan keluhan subjektif mengenai ketidakpuasan terhadap kualitas dan durasi tidur, kesulitan untuk menginisiasi tidur pada jam tidur, atau terbangun di tengah malam. Insomnia juga mencakup keluhan subjektif akan gejala pada siang hari seperti kelelahan, kehabisan energi, mengalami masalah pada fungsi kognitif seperti gangguan konsentrasi, perhatian, dan memori serta gangguan suasana hati seperti lekas marah dan disforia. Beberapa faktor seperti usia lanjut, jenis kelamin perempuan, mendengkur, kurangnya aktivitas fisik, *nocturnal micturition* (buang air kecil di malam hari), sering menggunakan obat hipnotik, menstruasi, keluhan insomnia pada periode sebelumnya, stress, dan gangguan psikiatrik merupakan faktor risiko penyebab insomnia (Mai dan Buysse, 2008). Sebuah studi *cross-sectional* pada suatu komunitas dengan jumlah sampel diperkirakan mencapai 31.432 orang dilakukan pada usia 15 tahun ke atas di Indonesia. Hasilnya, 55,7% partisipan terindikasi tidak mengalami insomnia, 33,3% mengalami *subthreshold insomnia*, dan 11% lainnya mengalami gejala klinis insomnia (Peltzer dan Pengpid, 2019).

Hingga saat ini, penanganan insomnia dapat dilakukan secara farmakologi dan non farmakologi. Secara non farmakologi, intervensi untuk menangani insomnia berupa terapi *cognitive-behavioral*, terapi yang paling umum berupa terapi kontrol stimulus, *sleep restriction*, relaksasi, terapi kognitif, *paradoxical intention*, dan edukasi terhadap higienitas agar tercapai kualitas tidur yang diinginkan (Dipiro *et al.* 2011). Obat-obatan yang memiliki aktivitas hipnotik yang dilegalkan oleh FDA untuk menangani insomnia adalah obat golongan benzodiazepin, antihistamin (seperti hidroksizin dan difenhidramin), antidepresan TCA (seperti doxepin), dan agonis reseptor melatonin (ramelteon). Selain obat-obatan tersebut, terdapat barbiturat (secobarbital, butalbital), dan kloral hidrat sudah disetujui oleh FDA tetapi tidak direkomendasikan karena toksisitas potensialnya

(Mai dan Buysse, 2008). Penggunaan obat-obatan tersebut memiliki efek samping yang berbahaya seperti *anterograde amnesia*, kerusakan motorik, sulit berkonsentrasi, pengurangan fungsi kognitif, dan ataxia (Dipiro *et al.* 2011). Di antara obat-obatan tersebut, benzodiazepin dan barbiturat diperoleh melalui proses sintesis secara kimia. Oleh karena itu, untuk meminimalkan efek samping yang diakibatkan oleh pemakaian obat-obat tersebut, perlu dicari alternatif berupa obat herbal yang berasal dari tumbuhan yang memiliki aktivitas hipnotik sedatif tetapi efek sampingnya lebih rendah.

Indonesia merupakan salah satu negara yang memiliki biodiversitas terkaya di dunia. Kekayaan tanaman di Indonesia mencapai 28.000 jenis tanaman dan 7500 diantaranya adalah tanaman obat yang merupakan 10% tanaman obat di seluruh dunia (Kementerian Lingkungan Hidup Republik Indonesia, 2014). Tumbuhan obat yang dimiliki Indonesia sangat melimpah namun belum dimanfaatkan secara maksimal. Untuk itu, diperlukan pengumpulan data tumbuhan obat Indonesia yang memiliki efek hipnotik sedatif agar pengobatan insomnia dapat diupayakan menggunakan obat herbal sehingga efek samping yang diberikan minimal namun tetap berkhasiat. Beberapa tumbuhan yang sudah dikenal memiliki efek hipnotik sedatif yaitu kangkung air (*Ipomoea aquatica* Forssk.), kangkung darat (*Ipomoea reptans* Poir.), pala (*Myristica fragrans* Houtt.), valerian (*Valeriana officinalis* L.), dan beberapa tumbuhan lainnya. Kandungan fitokimia yang terdapat di dalam tumbuhan tersebut yaitu flavonoid, fenol, tanin, saponin, fitosterol, minyak mineral, dan glikosida (Jakaria *et al.* 2017). Kangkung air mengandung polifenol seperti mirisetin, kuersetin, luteolin, apigenin, dan kaempferol (Nagendra Prasad *et al.* 2008). Biji pala mengandung minyak volatil, asam lemak seperti asam laurat, asam miristat, asam palmitat, asam stearat, dan asam oleat, saponin, sterol, sabinen, sineol, dan miristisin (Haaz *et al.* 2010). Berikutnya, akar valerian mengandung iridoid, seskuiterpen seperti asam valeremat, minyak volatil seperti isoeugenil valeremat, valeranon, dan kriptofaurinol, alkaloid piridin seperti aktinidin, dan valerianin, dan derivat asam kafeat yaitu asam klorogenat. Aktivitas farmakologi yang dimiliki akar valerian yaitu sedatif, ansiolitik, spasmolitik, dan relaksan otot, (Haaz *et al.* 2010).

METODE

Studi literatur ini meninjau literatur yang memuat tumbuhan Indonesia dengan aktivitas hipnotik sedatif melalui bukti khasiat empiris dan data uji klinis yang berpotensi untuk mengobati insomnia.

Pendekatan Seleksi Literatur

Sumber informasi yang digunakan berupa buku (Cabe Puyang dan Materia Medika Indonesia) untuk pustaka empiris dan artikel ilmiah yang termuat pada mesin pencari (*search engine*) yaitu Pubmed dan Google Scholar untuk pustaka empiris dan pustaka uji klinis. Pencarian literatur dilakukan menggunakan istilah atau kata kunci sebagai berikut: ("*sedative*" OR "*hypnotic**") AND ("*extract*" OR "*plant*" OR "*herbal medicine*" OR "*traditional medicine*" OR "*traditional herbal medicine*"). Selanjutnya, kata kunci yang digunakan pada kolom pencarian Google Scholar berupa ("*sedative*" OR "*hypnotic**") AND (Indonesia*) AND ("*extract*" OR "*plant*" OR "*herbal medicine*" OR "*traditional medicine*" OR "*traditional herbal medicine*").

Kriteria Inklusi dan Kriteria Eksklusi

Artikel dipilih berdasarkan relevansi data menggunakan kriteria inklusi sebagai berikut: artikel merupakan artikel original, menggunakan Bahasa Inggris atau Bahasa Indonesia, rentang tahun publikasi mulai dari 2010 hingga 2021, artikel tidak berbayar, artikel menyatakan bahwa tumbuhan asli Indonesia, serta termasuk ke dalam bukti empiris dan uji klinis. Rentang tahun 2010 hingga 2021 dipilih untuk mempermudah proses skrining artikel dan mempercepat proses penelitian. Selain artikel ilmiah, buku (Cabe Puyang Warisan Nenek Moyang dan Materia Medika Indonesia) juga digunakan sebagai sumber informasi yang tahun terbitnya sebelum 2010, sehingga sumber informasi yang digunakan lebih komprehensif.

Artikel yang memenuhi kriteria eksklusi berikut: uji pada tumbuhan yang dikombinasi, uji pada tumbuhan yang menggunakan studi dengan komputasi, serta skripsi, dan tesis dikeluarkan dari sumber informasi. Pustaka pencarian keluarga (*family*) tumbuhan dilakukan menggunakan situs *International Plant Name Index/IPNI* dan *The Plant List*. Pustaka yang digunakan untuk mengkonfirmasi bahwa tumbuhan merupakan asli

Indonesia adalah situs SIOBA, buku Cabe Puyang Warisan Nenek Moyang Jilid 1, Farmakope Herbal Indonesia, dan Materia Medika Indonesia.

Analisis Data

Data yang terkumpul dianalisis secara deskriptif dan dilakukan pembuatan tabel hasil penelitian tumbuhan yang memiliki efek hipnotik sedatif. Dilakukan penentuan frekuensi dan persentase famili dan bagian tumbuhan yang paling banyak dimanfaatkan secara empiris. Hasilnya disajikan dalam bentuk tabel dan diagram batang.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Melalui penelusuran seluruh pustaka, diperoleh 34 pustaka yang memuat bukti khasiat empiris dengan rincian 32 diantaranya adalah artikel ilmiah yang dimuat pada situs Pubmed dan Google Scholar dan 2 lainnya adalah buku (Cabe Puyang Warisan Nenek Moyang Jilid 1 dan Materia Medika Indonesia Jilid II). Selanjutnya, untuk pustaka uji klinis, didapatkan 6 pustaka uji klinis berupa artikel yang dipublikasikan pada situs pencari Pubmed dan Google Scholar. Enam pustaka tersebut memuat 4 tumbuhan Indonesia yaitu *Viola odorata* L., *Mimosa pudica* L., *Passiflora incarnata*, dan *Valeriana officinalis*.

Famili Tumbuhan Indonesia dengan Aktivitas Hipnotik-Sedatif berdasarkan Khasiat Empiris

Tabel 1 memaparkan tumbuhan Indonesia yang memiliki aktivitas hipnotik sedatif dari pustaka empiris Cabe Puyang dan Materia Medika Indonesia, sedangkan tabel 2 memaparkan mengenai tumbuhan Indonesia yang memiliki aktivitas hipnotik sedatif dan secara empiris dimanfaatkan di berbagai negara dari sumber referensi berupa artikel ilmiah. Dari hasil penelusuran pustaka empiris, didapatkan famili tumbuhan yang memiliki khasiat hipnotik sedatif terbanyak adalah pada famili Lamiaceae dengan jumlah empat tumbuhan yaitu *Moschosma polystachyum* L., *Ocimum basilicum* L., *Ocimum sanctum* L., dan *Leucas lavandulifolia* Smith (Cabe Puyang, 1985). Kemudian disusul oleh famili Solanaceae dengan jumlah tiga tumbuhan yaitu *Nicotiana tabacum* L. (Rahul, 2013), *Solanum torvum* Swartz (Darko, 2010), dan *Physalis angulata* L. (Rengifo-Salgado dan Vargas-Arana, 2013).

Tabel 1. Tumbuhan Indonesia dengan Aktivitas Hipnotik Sedatif berdasarkan Khasiat Empiris

No.	Nama Famili	Nama Latin	Nama Lokal	Bagian	Referensi
Tumbuhan Indonesia dengan bukti empiris mampu menangani sulit tidur (insomnia)					
1.	Convolvulaceae	<i>Ipomoea reptans</i> Poir	Kangkung darat	Daun dan Batang	Cabe Puyang
2.	Myristicaceae	<i>Myristica fragrans</i> Houtt	Pala	Buah	Cabe Puyang
3.	Lamiaceae	<i>Moschosma polystachyum</i> L.	Sangket	Daun	Cabe Puyang
4.	Valerianaceae	<i>Valeriana hardwickii</i> Wall	Lompong hutan	Akar	Cabe Puyang
5.	Apiaceae	<i>Hydrocotyle asiatica</i> L./ <i>Centella asiatica</i> (L.) Urban	Kaki-kuda/Pegagan	Daun	Cabe Puyang
6.	Apiaceae	<i>Foeniculum vulgare</i> Mill	Adas	Buah	Cabe Puyang
7.	Asteraceae	<i>Blumea balsamifera</i> L.	Sembung	Daun	Cabe Puyang
8.	Convolvulaceae	<i>Merremia emarginata</i> Hall. f	Kaki kuda hutan	Daun	Cabe Puyang
9.	Caricaceae	<i>Carica papaya</i> L.	Pepaya	Buah	Cabe Puyang
10.	Lamiaceae	<i>Leucas lavandulifolia</i> Smith	Daun setan/Lenglgengan	Daun	Cabe Puyang
11.	Euphorbiaceae	<i>Euphorbia hirta</i> L.	Patikan kebo	Herba	MMI II
Tumbuhan Indonesia dengan bukti empiris memiliki efek menenangkan/meredakan (sedatif)					
1.	Convolvulaceae	<i>Ipomoea reptans</i> Poir	Kangkung darat	Daun dan Batang	Cabe Puyang
2.	Zingiberaceae	<i>Zingiber cassumunar</i> Roxb	Bengle	Rimpang	Cabe Puyang
3.	Apocynaceae	<i>Rauvolfia serpentina</i> L. Benth ex Kurz	Pule pandak	Akar	Cabe Puyang
4.	Lamiaceae	<i>Leucas linifolia</i> Spreng/ <i>Leucas lavandulifolia</i> Sm.	Daun setan	Daun	Cabe Puyang
5.	Lamiaceae	<i>Moschosma polystachyum</i> L.	Sangket	Daun	Cabe Puyang
6.	Lamiaceae	<i>Ocimum basilicum</i> L.	Selasih	Daun	Cabe Puyang
7.	Lamiaceae	<i>Ocimum sanctum</i> L.	Kemangi	Daun	Cabe Puyang
8.	Lauraceae	<i>Litsea odorifera</i> Val	Trawas	Daun dan kulit kayu	Cabe Puyang
9.	Moraceae	<i>Artocarpus heterophyllus</i> Lam.	Nangka	Kayu	Cabe Puyang
10.	Papaveraceae	<i>Argemone Mexicana</i> L.	Jaruju	Biji	Cabe Puyang
11.	Rubiaceae	<i>Morinda citrifolia</i> L.	Mengkudu	Daun	Cabe Puyang
12.	Valerianaceae	<i>Valeriana hardwickii</i> Wall	Lompong hutan	Akar	Cabe Puyang
Tumbuhan Indonesia dengan bukti empiris memiliki efek memudahkan tidur nyenyak (soporifik)					
1.	Lamiaceae	<i>Moschosma polystachyum</i> L.	Sangket	Daun	Cabe Puyang
2.	Valerianaceae	<i>Valeriana hardwickii</i> Wall	Lompong hutan	Akar	Cabe Puyang
3.	Convolvulaceae	<i>Ipomoea reptans</i> Poir	Kangkung darat	Daun dan Batang	Cabe Puyang
4.	Myristicaceae	<i>Myristica fragrans</i> Houtt.	Pala	Buah	Cabe Puyang
5.	Apiaceae	<i>Foeniculum vulgare</i> Mill	Adas	Buah	Cabe Puyang
6.	Apiaceae	<i>Hydrocotyle asiatica</i> L./ <i>Centella asiatica</i> (L.) Urban	Kaki-kuda/Pegagan	Daun dan akar	Cabe Puyang

No.	Nama Famili	Nama Latin	Nama Lokal	Bagian	Referensi
7.	Asteraceae	<i>Blumea balsamifera</i> D.C	Sembung	Daun	Cabe Puyang

Tabel 2. Tumbuhan Indonesia dengan Aktivitas Hipnotik Sedatif berdasar Khasiat Empiris yang dimanfaatkan di Berbagai Negara

No.	Famili	Nama Latin	Nama Lokal	Bagian	Negara	Referensi
1.	Passifloraceae	<i>Passiflora edulis</i> Sims	Markisa	Daun, sulur, dan batang	Amerika Kolumbia	(Wohlmuth et al., 2010) (Laura Gonzales et al., 2019)
2.	Acoraceae	<i>Acorus calamus</i> L.	Jeringau	Rimpang	India Malaysia	(Pattanaik et al., 2013) (Khatun et al., 2011)
3.	Valerianaceae	<i>Valeriana officinalis</i> L.	Valerian	Akar	Kanada India	(Yeo et al., 2013) (Sharma et al., 2013)
4.	Pandanaceae	<i>Pandanus amaryllifolius</i> Roxb.	Pandan wangi	Daun	Indonesia	(Sujarwo et al., 2015)
5.	Annonaceae	<i>Annona muricata</i> L.	Sirsak	Daun	Indonesia	(Suratman et al., 2015)
6.	Convolvulaceae	<i>Ipomoea aquatica</i> Forssk.	Kangkung air	Daun dan batang	Filipina	(Junilla et al., 2013)
7.	Moringaceae	<i>Moringa oleifera</i> Lam.	Kelor	Daun	Indonesia	(Pratama Putra et al., 2017)
8.	Asteraceae	<i>Synedrella nodiflora</i> (L.) Gaertn	Legetan	Herba	Ghana	(Amoateng et al., 2017)
9.	Paeoniaceae	<i>Paeonia lactiflora</i> Pall.	Peoni tiongkok	Akar	China	(Zhao et al., 2016)
10.	Leguminosae	<i>Erythrina variegata</i> L.	Daun dadap ayam	Daun dan bunga	India	(A. Kumar et al., 2010)
11.	Acanthaceae	<i>Justicia gendarussa</i> Burm. F.	Gandarusa	Akar, batang, dan daun	India	(Putri et al., 2020)
12.	Zingiberaceae	<i>Kaempferia galanga</i>	Kencur	Rimpang	India	(Ajay Kumar, 2020)
13.	Malvaceae	<i>Hibiscus sabdariffa</i> L.	Rosela	Daun	Bangladesh India	(Islam, 2019) (Mishra et al., 2018)
14.	Apocynaceae	<i>Rauvolfia serpentina</i> L. Benth	Pule pandak	Akar dan rimpang	India	(Kumari et al., 2013)
15.	Euphorbiaceae	<i>Euphorbia hirta</i> L.	Patikan kebo	Herba	Amerika Filipina	(Sangam et al., 2015) (Linfang et al., 2012)
16.	Poaceae	<i>Cymbopogon citratus</i> Stapf.	Serai	Daun	Brazil	(Ronicely et al., 2014)
17.	Myrtaceae	<i>Eugenia caryophyllata</i> Thunberg/ <i>Syzygium aromaticum</i> (L.) Merr.	Cengkeh	Bunga	Turki	(Singh et al., 2012)

No.	Famili	Nama Latin	Nama Lokal	Bagian	Negara	Referensi
18.	Lamiaceae	<i>Leucas lavandulifolia</i> Sm.	Lenglangan	Herba	India	(Makhija et al., 2011)
19.	Meliaceae	<i>Azadirachta indica</i> A. Juss	Mimba	Daun dan kulit batang	India	(Rahul, 2013)
20.	Solanaceae	<i>Nicotiana tabacum</i> L.	Tembakau	Daun	India	(Rahul, 2013)
21.	Apocynaceae	<i>Catharanthus roseus</i> L.	Tapak dara	Daun, biji, dan batang	India	(Pandey et al., 2011)
22.	Solanaceae	<i>Solanum torvum</i> Swartz	Takokak	Daun	India Indonesia	(Darko, 2010) (Peranginangin et al., 2013)
23.	Cucurbitaceae	<i>Lagenaria siceraria</i> Molina	Labu air	Buah	India	(Amit Kumar et al., 2012)
24.	Bixaceae	<i>Bixa orellana</i> L.	Kesumba	Daun	India	(Gupta, 2016)
25.	Apiaceae	<i>Centella asiatica</i> (L.) Urban	Pegagan	Herba	India	(Vishwavaidyalaya, 2017)
26.	Solanaceae	<i>Physalis angulata</i> L.	Ceplukan	Daun	Brazil	(Rengifo-Salgado and Vargas-Arana, 2013)

Berikutnya, disusul oleh famili Convolvulaceae, Valerianaceae, Apiaceae, Asteraceae, Zingiberaceae, dan Apocynaceae dengan jumlah dua tumbuhan berkhasiat hipnotik sedatif (Cabe Puyang, 1985). Terdapat juga famili dengan jumlah satu tumbuhan yaitu Myristicaceae, Caricaceae (Cabe Puyang, 1985), Euphorbiaceae (MMI, 1978), Moraceae, Papaveraceae, Rubiaceae (Cabe Puyang, 1985), Passifloraceae (Wohlmuth *et al.*, 2010), Acoraceae (Pattanaik, 2013), Pandanaceae (Sujarwo *et al.*, 2015), Annonaceae (Suratman *et al.*, 2015), Moringaceae (Pratama Putra *et al.*, 2017), Paeoniaceae (Zhao *et al.*, 2016), Leguminosae (A. Kumar *et al.*, 2010), Acanthaceae (Putri *et al.*, 2020), Malvaceae (Islam, 2019; Mishra *et al.*, 2018), Poaceae (Ronicely *et al.*, 2014), Myrtaceae (Singh *et al.*, 2012), Meliaceae (Rahul, 2013), Cucurbitaceae (Amit Kumar *et al.*, 2012), dan Bixaceae (Gupta, 2016).

Bagian Tumbuhan yang dimanfaatkan untuk Pengobatan Insomnia berdasar Bukti Khasiat Empiris

Bagian tumbuhan yang dimanfaatkan bervariasi, mulai dari akar, batang, daun, bunga, buah, biji, kulit kayu, kayu, herba, dan rimpang. Selain penggunaan tunggal, terdapat pula penggunaan kombinasi 2 atau 3 bagian tumbuhan. Dari 41 tumbuhan yang didapat, bagian tumbuhan yang paling banyak dimanfaatkan adalah daun dengan persentase 41,46% atau sejumlah 17 tumbuhan yaitu pada *Centella asiatica*

(L.) Urban, *Merremia emarginata* Hall. F, *Leucas lavandulifolia* Sm., *Moschosma polystachyum* L., *Ocimum basilicum* L., *Ocimum sanctum* L., *Morinda citrifolia* L., *Pandanus amaryllifolius*, *Annona muricata* L., *Moringa oleifera* Lam., *Hibiscus sabdariffa* L., *Cymbopogon citratus* Stapf., *Nicotiana tabacum* L., *Solanum torvum* Swartz, *Bixa orellana* L., dan *Physalis angulata* L. Bagian tumbuhan yang paling umum digunakan untuk penanganan insomnia yaitu kombinasi 2 bagian tumbuhan dengan jumlah 12,19% atau sejumlah 5 tumbuhan yaitu pada *Ipomoea reptans* Poir dengan kombinasi daun dan batang, *Litsea odorifera* Val dengan kombinasi daun dan kulit kayu, *Erythrina variegata* L. dengan kombinasi daun dan bunga, *Rauwolfia serpentina* L. Benth dengan kombinasi akar dan rimpang, dan *Azadirachta indica* A. Juss dengan kombinasi daun dan kulit batang.

Tumbuhan Indonesia dengan Aktivitas Hipnotik Sedatif berdasar Data Uji Klinis

terdapat empat tumbuhan yang diujikan kepada manusia (uji klinis) dan terbukti memiliki aktivitas hipnotik sedatif yaitu *Viola odorata* L., *Mimosa pudica* L., *Passiflora incarnata*, dan *Valeriana officinalis* yang secara rinci terdapat pada tabel 3. Tumbuhan yang pertama yaitu *Viola odorata* L. Terdapat dua pengujian terhadap aktivitas hipnotik sedatif bunga *Viola odorata*. Pengujian pertama dilakukan terhadap 50 pasien insomnia

kronis selama 1 bulan dengan pemberian intranasal minyak esensial bunga *Viola odorata* dosis 33 mg/tetes dan dipantau efikasi klinisnya pada hari ke-15 dan ke-30. Hasilnya, terjadi peningkatan kualitas tidur yang signifikan pada

pasien insomnia kronis dibanding pada saat sebelum menerima *treatment*. Beberapa pasien mengalami efek samping ringan dan tidak serius (Feyzabadi et al., 2014).

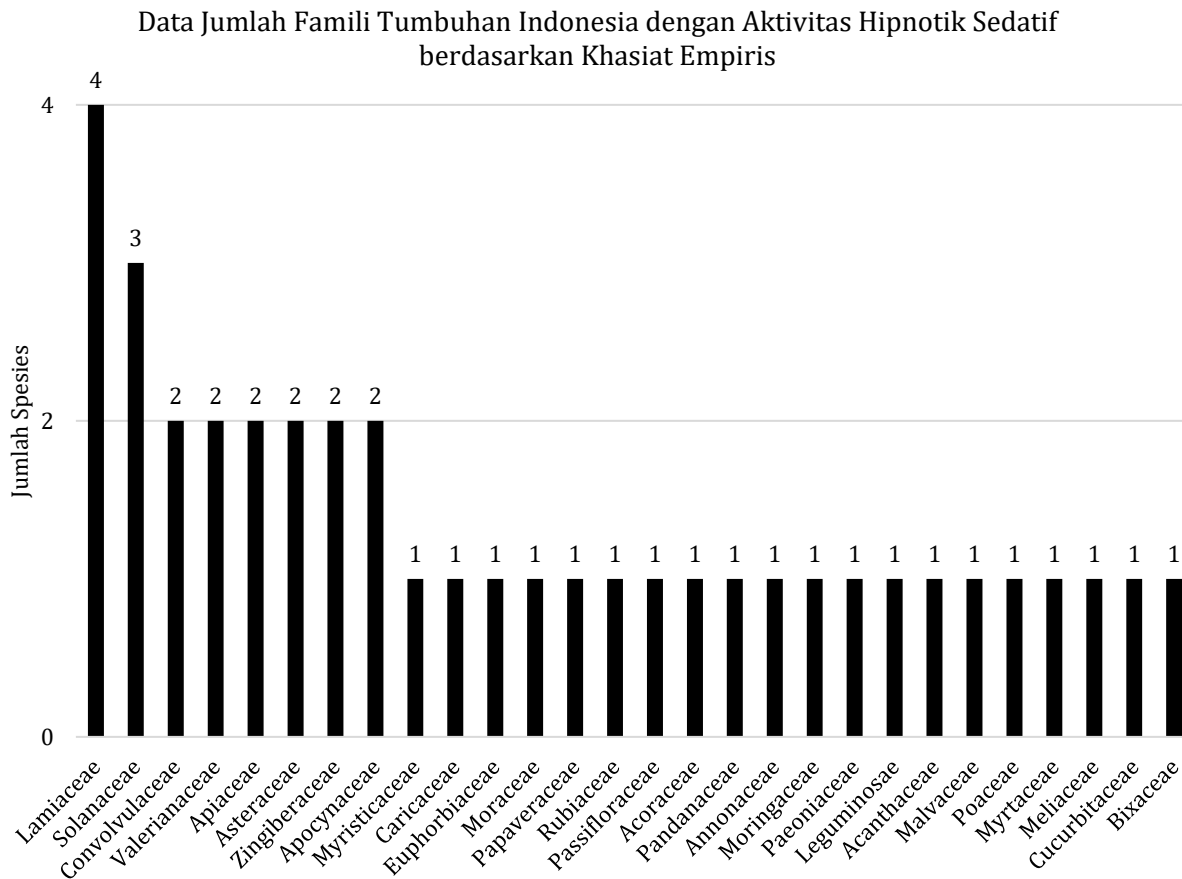
Tabel 3. Tumbuhan dengan Aktivitas Hipnotik Sedatif berdasar Data Uji Klinis

No.	Nama Tumbuhan	Bentuk Sediaan dan Bagian yang dimanfaatkan	Dosis	Metode Uji	Kesimpulan	Referensi
1.	<i>Viola odorata</i> L. (Rumsari/ antanan)	Minyak esensial bunga	33 mg/tetes	Uji klinis dengan metode evaluasi pretest-posttest pada 50 pasien insomnia kronis	Terjadi peningkatan kualitas tidur signifikan dibandingkan sebelum menerima terapi	(Feyzabadi et al., 2014)
				-	RCT dengan metode evaluasi pretest-posttest, dilakukan pada 60 dewasa tua yang memiliki kualitas tidur rendah	Terjadi peningkatan durasi tidur yang signifikan
2.	<i>Mimosa pudica</i> L. (Putri malu)	Rebusan daun	200 ml	Uji klinis dilakukan pada 40 perempuan <i>premenopause</i>	Terjadi peningkatan rata-rata durasi tidur harian pada kelompok <i>Mimosa pudica</i> L.	(Hartini et al., 2017)
3.	<i>Passiflora incarnata</i> / <i>Passiflora edulis</i> (Markisa)	Teh daun, batang, biji, dan bunga	2 g/250 mL	Uji klinis <i>double blind</i> dan terkontrol placebo dilakukan untuk memantau peningkatan kualitas tidur pada 41 partisipan	Terjadi peningkatan kualitas tidur secara signifikan	(Ngan and Conduit, 2011)
4.	<i>Valeriana officinalis</i> (Valerian)	Kapsul (dengan merk dagang Sedamin®) Akar	530 mg	RCT dengan metode <i>cross over</i> , <i>placebo controlled</i> , dan <i>double blind</i> dilakukan pada 39 pasien yang menjalani hemodialisis	Penurunan gangguan kualitas tidur, depresi, dan skor <i>anxiety</i> lebih signifikan pada kelompok plasebo (fase 1), tetapi pada fase 2 lebih signifikan pada kelompok uji	(Nobahar et al., 2021)
				RCT dengan metode <i>placebo controlled</i> , dan <i>triple blind</i> dilakukan pada 100 wanita <i>post-menopause</i> yang menderita insomnia	Terjadi peningkatan kualitas tidur pada 30% kelompok uji dan 4% kelompok plasebo	(Taavoni et al., 2011)

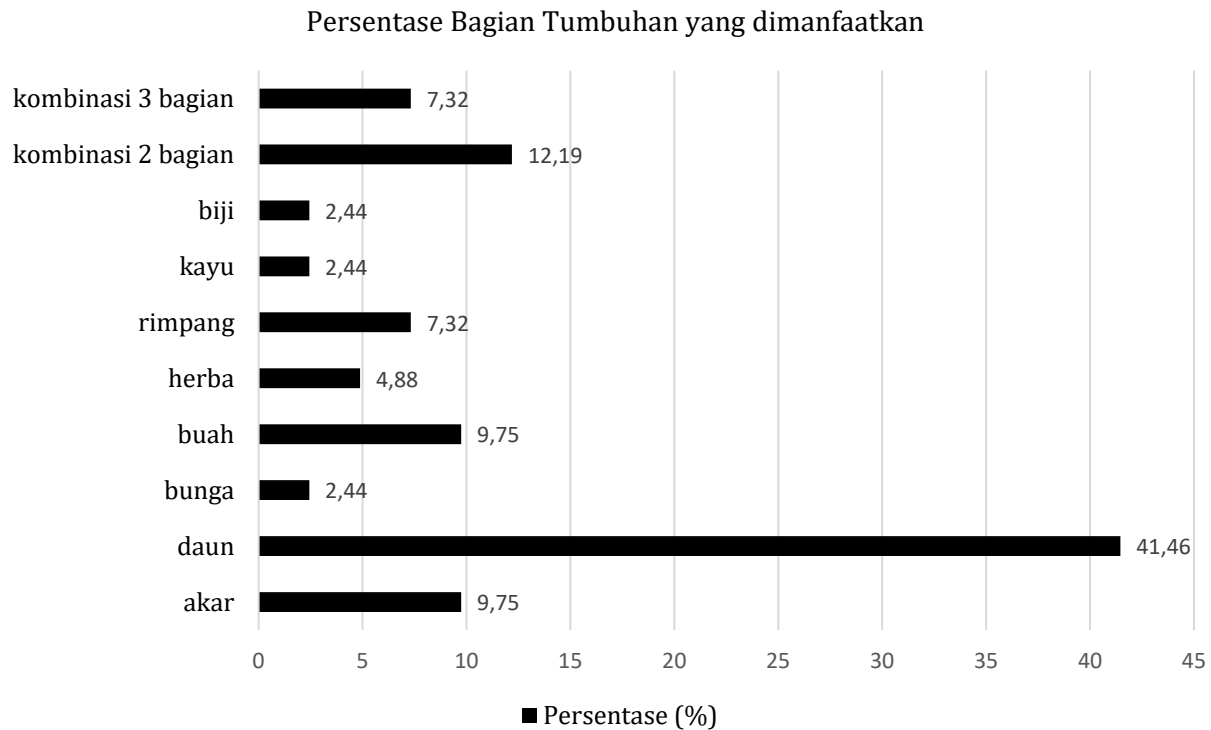
Uji klinis kedua dilakukan dengan metode evaluasi *pretest-posttest* dan bersifat *randomized* dilakukan pada 60 dewasa tua yang memiliki kualitas tidur rendah. Kelompok dibagi menjadi 2, kelompok intervensi (minyak esensial *Viola odorata* intranasal) dan kelompok plasebo (parafin) selama 6 bulan. Setiap 15 hari diberikan kuesioner untuk mengetahui pengaruh dari pemberian minyak esensial *Viola odorata* terhadap kualitas tidur. Hasilnya, pemberian minyak esensial *Viola odorata* secara efektif meningkatkan durasi tidur pada dewasa tua. Dari kedua uji klinis tersebut dapat disimpulkan bahwa minyak esensial bunga *Viola odorata* secara signifikan dapat meningkatkan durasi dan kualitas tidur. Kandungan kimia yang dominan terdapat dalam minyak esensial bunga *Viola odorata* adalah monoterpen dan seskuiterpen (Hejazian *et al.*, 2018). Studi lain menyatakan bahwa terdapat juga melatonin yang mungkin

menyebabkan aktivitas hipnotik dari tumbuhan ini. Bukti tersebut sedikit banyaknya dapat menjelaskan mekanisme minyak esensial bunga *Viola odorata* dapat meningkatkan kualitas tidur (Ansari *et al.*, 2010).

Tumbuhan yang kedua adalah *Mimosa pudica* L. Uji klinis dilakukan pada 40 perempuan *premenopause*. Kelompok 1 menerima rebusan daun putri malu dan kelompok 2 menerima rebusan kangkung (*Ipomoea reptans*) selama 7 hari kemudian ditentukan durasi tidur per hari pada masing-masing kelompok. Hasilnya, rata-rata durasi tidur per hari perempuan *premenopause* yang mengonsumsi rebusan putri malu lebih lama dibanding kelompok yang menerima rebusan kangkung. Tumbuhan *Mimosa pudica* diketahui mengandung melatonin. Melatonin diketahui dapat meningkatkan kualitas tidur (Hartini *et al.*, 2017).



Gambar 1. Data jumlah famili tumbuhan indonesia dengan aktivitas hipnotik sedatif berdasarkan khasiat empiris

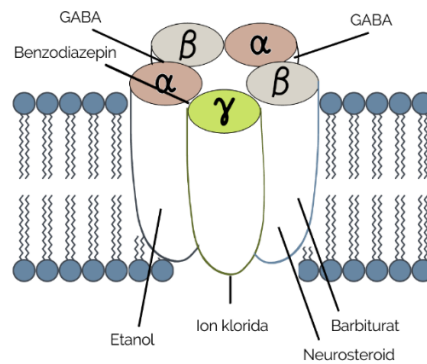


Gambar 2. Persentase bagian tumbuhan yang dimanfaatkan berdasarkan data khasiat empiris

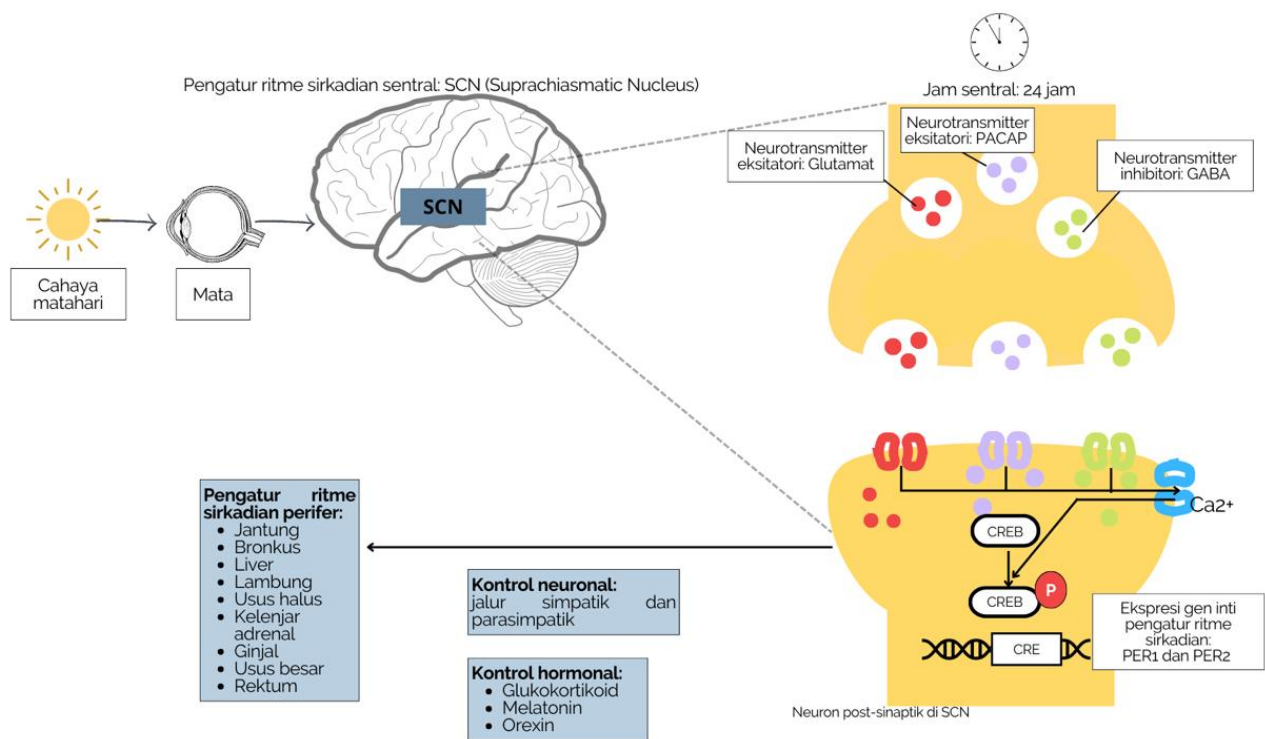
Tumbuhan yang ketiga adalah *Passiflora incarnata* dengan nama sinonim *Passiflora edulis*. Uji klinis *double blind* dan terkontrol plasebo dilakukan terhadap 41 partisipan dengan rentang usia 18-35 tahun. Dua kelompok tersebut diberikan teh *Passiflora incarnata* selama 7 hari dan dilihat bagaimana kualitas tidurnya. Hasilnya, enam dari sepuluh partisipan menyatakan bahwa kualitas tidurnya meningkat secara signifikan. *Passiflora incarnata* mengandung senyawa golongan alkaloid dan flavonoid (Ingale and Hivrale, 2010). *Passiflora incarnata* juga diketahui mengandung sejumlah besar GABA (Carratù et al., 2008) dan dapat menginduksi reseptor GABA_A (Elsas et al., 2010).

Pada mamalia, ritme sirkadian seperti siklus tidur/bangun diatur oleh jam sirkadian sentral yang terletak di SCN (*suprachiasmatic nucleus*), hipotalamus. SCN terdiri dari ribuan neuron yang mengatur ritme sirkadian. Neuron ini saling menyinkronkan satu sama lain dan menghasilkan suatu osilasi yang kuat dan stabil (Ono et al., 2018).

Salah satu neurotransmitter yang terletak di SCN adalah GABA. GABA sebagai neurotransmitter inhibitori dan glutamat sebagai neurotransmitter eksitatorik saling beresilasi dalam memberikan efek pada ritme sirkadian bergantung pada kondisi lingkungan, misalnya cahaya. Mekanisme GABA dalam ritme sirkadian tertera pada Gambar 4. Untuk dapat memberikan efek inhibitorik, GABA harus berikatan dengan suatu reseptor yang disebut reseptor GABA. GABA dapat terikat pada tiga jenis reseptor, yaitu GABA-A, GABA-B, dan GABA-C. Akan tetapi, GABA memberikan efek inhibitorik yang paling cepat dengan cara mengaktifkan reseptor GABA-A, menyebabkan masuknya ion klorida yang bermuatan negatif dan hiperpolarisasi neuron yang berfungsi untuk mencegah terjadinya potensial aksi. Induksi reseptor GABA-A menimbulkan efek hipnotik sedatif melalui peningkatan durasi waktu rata-rata pembukaan saluran ion karena terjadi konformasi bentuk reseptor (Olsen, 1998). Ilustrasi reseptor GABA-A terdapat pada Gambar 3.



Gambar 3. Reseptor GABA-A tampak depan (diadaptasi dari (Chuang and Reddy, 2018))



Gambar 4. Peran GABA pada ritme sirkadian (diadaptasi dari Ruan et al., 2021)

Tumbuhan yang terakhir yaitu *Valeriana officinalis*. Terdapat dua pengujian terhadap aktivitas hipnotik sedatif akar valerian. Pengujian pertama adalah uji klinis dengan desain studi *randomized, placebo controlled, double blind*, dan *cross over* dilakukan pada 39 pasien yang menjalani hemodialisis. Kelompok uji mengonsumsi kapsul valerian (Sedamin®) 1 jam sebelum tidur selama 1 bulan. Sedangkan kelompok kontrol menerima plasebo yang mengandung 50 mg *starch*. Setelah 1 bulan periode *washout*, kelompok uji dan kontrol

ditukar (*cross over*) dan berikutnya dijalankan prosedur serupa. Setelah menjalani uji klinis, pasien diberikan kuesioner untuk menentukan pengaruh kapsul valerian terhadap kualitas tidur, *anxiety*, dan depresi. Hasilnya, pada fase 1, gangguan kualitas tidur, depresi, dan skor *anxiety* pada kedua kelompok mengalami penurunan. Tetapi, penurunan yang lebih signifikan adalah kelompok plasebo. Pada fase 2 (setelah dilakukan *cross over*), gangguan kualitas tidur, depresi, dan skor *anxiety* pada kedua kelompok mengalami

penurunan. Tetapi, penurunan yang lebih signifikan adalah kelompok uji. Pengujian kedua adalah uji klinis dengan metode *randomized, placebo controlled*, dan *triple blind* yang dilakukan pada 100 wanita *post-menopause* yang menderita insomnia. Kelompok uji dan plasebo mengonsumsi kapsul valerian ataupun plasebo 2 kali sehari selama 4 minggu. Sekitar 30% partisipan pada kelompok uji dan 4% partisipan pada kelompok plasebo melaporkan adanya peningkatan kualitas tidur. Terdapat perbedaan bermakna pada kedua kelompok (Taavoni et al., 2011)(Lin et al., 2019).

Meskipun mekanisme pasti mengenai bagaimana akar valerian dapat mengatasi gangguan tidur masih belum diketahui, tumbuhan ini diyakini memiliki interaksi yang penting dengan neurotransmitter GABA. Hal tersebut didukung oleh bukti-bukti bahwa valerian dapat menghambat *uptake* dan menstimulasi pelepasan GABA. Selain itu, akar valerian juga diidentifikasi sebagai agonis parsial reseptor adenosin dan serotonin. Valerian juga dikonfirmasi sebagai agonis parsial reseptor 5-hidroksitriptamin 2A (5-HT_{2A}) yang berakibat pada meningkatnya pelepasan melatonin (Nobahar et al., 2021).

Berdasarkan data uji klinis, urutan tumbuhan yang memiliki efektivitas dari yang paling tinggi hingga yang paling rendah dinilai berdasarkan efek yang dihasilkan dan dosis adalah *Viola odorata*, *Valeriana officinalis*, *Mimosa pudica*, dan *Passiflora incarnata*. *Viola odorata* dinilai memiliki efektivitas paling tinggi karena *Viola odorata* dapat meningkatkan durasi dan kualitas tidur pada pasien insomnia kronis dengan dosis terkecil dibandingkan dengan tiga tumbuhan lainnya (33 mg/tetes minyak esensial). Berikutnya, *Valeriana officinalis* dapat meningkatkan kualitas tidur serta menurunkan skor ansietas dan depresi dengan dosis 530 mg/kapsul. Pada urutan ketiga, terdapat *Mimosa pudica* yang dapat meningkatkan rata-rata durasi tidur harian dengan dosis 200 ml rebusan. Pada urutan terakhir, terdapat *Passiflora incarnata* yang dapat meningkatkan kualitas tidur dengan dosis 2 g/250 mL.

KESIMPULAN

Berdasarkan kajian seluruh literatur yang memuat bukti khasiat empiris, didapatkan 41 tumbuhan

Indonesia yang memiliki aktivitas hipnotik sedatif. Berdasarkan kajian seluruh pustaka penelitian uji klinis, didapatkan 4 tumbuhan Indonesia yang memiliki aktivitas hipnotik sedatif yaitu *Viola odorata* L., *Mimosa pudica* L., *Passiflora incarnata*, dan *Valeriana officinalis*. Mekanisme umum yang dimiliki oleh tumbuhan tersebut dalam memberikan efek hipnotik sedatif adalah sebagai agonis reseptor GABA.

Kekuatan dan Keterbatasan Penelitian

Kekuatan dari penelitian ini adalah digunakannya berbagai sumber bukti empiris dari literatur yang komprehensif (buku dan artikel ilmiah) dalam mengumpulkan data tumbuhan Indonesia yang dapat menangani gangguan tidur. Selain itu, didapatkan pula data tumbuhan Indonesia yang memiliki aktivitas hipnotik sedatif berdasarkan data uji klinis sehingga kombinasi kedua data tersebut dapat digunakan untuk menentukan tumbuhan yang memiliki aktivitas hipnotik sedatif paling efektif. Keterbatasan dari penelitian ini adalah adanya kemungkinan *selection bias* pada proses pencarian artikel karena hanya mengikutsertakan artikel yang tidak berbayar sehingga tidak menutup kemungkinan bahwa jika artikel berbayar diikutsertakan maka data yang diperoleh akan lebih lengkap. Selain itu, pada penelitian ini juga tidak diikutsertakan pustaka atau artikel yang bersumber dari *grey literature* seperti laporan ilmiah yang tidak dipublikasi, tesis, dan lain-lain. Jika pustaka tersebut diikutsertakan maka dapat memperkaya hasil penelitian.

Implikasi Praktis dan Kegunaan Penelitian

Implikasi praktis dari penelitian ini adalah untuk dapat digunakan sebagai acuan bagi peneliti di masa depan yang akan melakukan uji pre klinis ataupun uji klinis mengenai aktivitas hipnotik sedatif tumbuhan Indonesia sehingga selanjutnya dapat dilakukan pengujian di laboratorium ataupun uji klinis dengan desain studi yang lebih komprehensif misalnya dengan desain *randomized controlled trial* dan dengan jumlah partisipan yang memadai. Kegunaan dari hasil penelitian ini adalah untuk menginventarisasikan data tumbuhan Indonesia yang memiliki aktivitas hipnotik sedatif dan diharapkan di masa depan pengobatan insomnia dapat diupayakan menggunakan obat

herbal sehingga efek samping yang diberikan minimal namun tetap berkhasiat.

DAFTAR PUSTAKA

- Amoateng, P., Adjei, S., Osei-safo, D., Kukuia, K. K. E., Bekoe, E. O., Karikari, T. K., and Kombian, S. B, 2017, Extract of *Synedrella nodiflora* (L) Gaertn exhibits antipsychotic properties in murine models of psychosis, *BMC Complement Altern Med* 17(1): 1-14. <https://doi.org/10.1186/s12906-017-1901-2>
- Ansari, M., Kh, R., Yasa, N., Vardasbi, S., Naimi, S. M., and Nowrouzi, A, 2010, Measurement of melatonin in alcoholic and hot water extracts of *Tanacetum parthenium*, *Tripleurospermum disciforme* and *Viola odorata*, *Daru* 18(3): 173-178.
- Carratù, B., Boniglia, C., Giammarioli, S., Mosca, M., and Sanzini, E, 2008, Free amino acids in botanicals and botanical preparations, *J Food Sci*, 73(5): 323-328. <https://doi.org/10.1111/j.1750-3841.2008.00767.x>
- Chuang, S.-H., and Reddy, D. S, 2018, Genetic and Molecular Regulation of Extrasynaptic GABA-A Receptors in the Brain: Therapeutic Insights for Epilepsy, *J Pharmacol Exp Ther* 364(2): 180 LP - 197. <https://doi.org/10.1124/jpet.117.244673>
- Darko, A, 2010, A survey of indigenous knowledge about food and medicinal properties of *Solanum torvum* in East Akim District of Eastern Region of Ghana, *Ghana J Agric Sci*, 43(1): 61-64.
- Elsas, S. M., Rossi, D. J., Raber, J., White, G., Seeley, C. A., Gregory, W. L., Mohr, C., Pfankuch, T., and Soumyanath, A, 2010, *Passiflora incarnata* L. (Passionflower) extracts elicit GABA currents in hippocampal neurons in vitro, and show anxiogenic and anticonvulsant effects in vivo, varying with extraction method, *Phytomedicine* 17(12): 940-949. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2010.03.002>
- Feyzabadi, Z., Jafari, F., Kamali, S. H., Ashayeri, H., Aval, S. B., Esfahani, M. M., and Sadeghpour, O, 2014, Efficacy of *Viola odorata* in treatment of chronic insomnia, *Iran Red Crescent Med J*, 16(12): e17511. <https://doi.org/10.5812/ircmj.17511>
- Gupta, P, 2016, *Bixa orellana*: A Review on phytochemistry, traditional and Pharmacological Uses, *World J Pharm Sci*, 4(3): 500-510.
- Haaz, S., Williams, K., Fontaine, K., and Allison, D, 2010, PDR for Herbal Medicines, *Encyclopedia of Dietary Supplements*, Second Edition, 52-59. <https://doi.org/10.1201/b14669-9>
- Hartini, L., Destariyani, E., Serilaila, Mariati, Yanniarti, S., Ismiati, and Maigoda, T. C, 2017, Effectiveness of Giving Putri Malu Leaf (*Mimosa pudica* Linn) and Kangkung Leaf (*Ipomoea reptans*) in Overcoming Insomnia on Pre-menapousal Women, *Int J Sci Basic Appl Res* 36(4): 105-112.
- Hejazian, M. S., Ganjloo, J., Ghorat, F., and Rastaghi, S, 2018, Effect of *Viola odorata* Nasal Drop on Sleep Quality of Older Adults, *J Res Med Dent Sci*, 6(2): 107-111. <https://doi.org/10.5455/jrmds.20186215>
- Ingale, A. G., and Hivrale, A. U, 2010, Pharmacological studies of *Passiflora* sp. and their bioactive compounds, *Afr J Plant Sci* 4(10): 417-426.
- Islam, M, 2019, Food and Medicinal Values of Roselle (*Hibiscus sabdariffa* L. Linne Malvaceae) Plant Parts : A Review, *Open J Nutr Food Sci*. 1 (1): 1003.
- Jakaria, M., Clinton, C., Islam, M., Talukder, M., Islam, S., Tareq, S. M., and Shaikh Bokhtear, U, 2017, In vivo sedative and hypnotic activities of methanol extract from the leaves of *Jacquemontia paniculata* (Burm.f.) Hallier f. In Swiss Albino mice, *J Basic Clin Physiol Pharmacol* 28 (2): 115 - 121. <https://doi.org/10.1515/jbcpp-2016-0073>
- Junilla, R., Tinia, S., Suhendra, A., Drg, J. P., Sumantri, S., Indonesia, B., and Stuart, M, 2013, Pengaruh Kangkung (*Ipomoea aquatica*) terhadap Waktu Reaksi Sederhana Wanita Dewasa, Tesis, Universitas Kristen Maranatha, Bandung.
- Khatun, M. A., Harun-Or-Rashid, M., and Rahmatullah, M, 2011, Scientific validation of eight medicinal plants used in traditional medicinal systems of Malaysia: A review, *Am J Sustain Agric* 5(1): 67-75.
- Kumar, A., Lingadurai, S., Jain, A., and Barman, N, 2010, *Erythrina variegata* Linn: A review on morphology, phytochemistry, and pharmacological aspects, *Pharmacogn Rev* 4(8): 147-152. <https://doi.org/10.4103/0973-7847.70908>
- Kumar, A, 2020, Phytochemistry, pharmacological activities and uses of traditional medicinal plant *Kaempferia galanga* L. - An overview, *J*

- Ethnopharmacol 253: 112667.
<https://doi.org/10.1016/j.jep.2020.112667>
- Kumar, Amit, Partap, S., Sharma, N. K., and Jha, K. K, 2012, Phytochemical, Ethnobotanical, and Pharmacological Profile of *Lagenaria siceraria*: A Review, J Pharmacogn Phytochem 1(3): 24–31.
- Kumari, R., Rathi, B., Rani, A., and Bhatnagar, S, 2013, *Rauvolfia serpentina* L. Benth. ex Kurz.: Phytochemical, Pharmacological and Therapeutic Aspects, Int J Phar Sci Rev Res 23(2): 348–355.
- Lin, S. S., Nie, B., Ye, R., Communication, S., Maroo, N., Hazra, A., Das, T., Lee, K., Tsai, Y., Lai, J., Lin, S. S., Id, M. W., Elayeh, E., Tubeileh, R., Hammad, E. A., Kim, G. H., Kim, Y., Yoon, S., Kim, S. J., Yi, S. S., Damjuti, W., Kwansang, J., Boonruab, J., Luo, H., Sun, S., Wang, Y. Y., and Wang, Y. Y, 2019, Effect of Thai traditional antinausea remedy on hypnotic and sedative activity in animal experimental models: Interaction with drugs acting at GABAA receptor, J Adv Pharm Technol Res 10(1): 85–89.
<https://doi.org/10.1002/fsn3.1341>
- Linfang, H., Shilin, C., and Meihua, Y, 2012, *Euphorbia hirta* (Feiyangcao): A review on its ethnopharmacology, phytochemistry and pharmacology, J Med Plants Res, 6(39): 5176–5185.
<https://doi.org/10.5897/jmpr12.206>
- Makhija, I. K., Chandrashekar, K. S., Richard, L., and Jaykumar, B, 2011, Phytochemical and pharmacological profile of *Leucas lavandulaefolia*: A review, Res J Med Plant, 5(5): 500–507.
<https://doi.org/10.3923/rjmp.2011.500.507>
- Mishra, S., Kumar Dash, D., Kumar Das, A., and Subhrajyoti Mishra, C, 2018, South Indian leafy vegetable Gongura (*Hibiscus sabdariffa* L.) as an important medicinal herb: a review, J Pharmacogn Phytochem 1.
- Nagendra Prasad, K., Shivamurthy, G. R., and Aradhya, S. M, 2008), *Ipomoea aquatica*, an underutilized green leafy vegetable: A review, Int J Bot 4(1): 123 – 129.
<https://doi.org/10.3923/ijb.2008.123.129>
- Ngan, A., and Conduit, R. (2011): A Double - blind , Placebo - controlled Investigation of the Effects of *Passiflora incarnata* (Passion flower) Herbal Tea on Subjective Sleep Quality, Phytother Res 25(8):1153-1159.
- Nobahar, M., Tammadon, M. R., Naieni, Z. H., Ebrahimian, R. G., and Vafaei, A. A, 2021, The effects of Valerian on sleep quality, depression and state anxiety in hemodialysis patients: A randomized, double-blind, crossover, clinical trial, Oman Med J 36(2): 1–21. <https://doi.org/10.5001/omj.2021.56>
- Ono, D., Honma, K. ichi, Yanagawa, Y., Yamanaka, A., and Honma, S, 2018, Role of GABA in the regulation of the central circadian clock of the suprachiasmatic nucleus, J Physiol Sci 68(4): 333–343.
<https://doi.org/10.1007/s12576-018-0604-x>
- Pandey, M., Debnath, M., Gupta, S., and Chikara, S. K, 2011, Phytomedicine: An ancient approach turning into future potential source of therapeutics, J Pharmacogn Phytother 3(2): 27–37.
- Pattanaik, J., Sharma Ayurveda Mahavidhalya, D., Pradesh, U., Yogesh Kumar, I., Shankar Khatri, R., and Kumar, Y, 2013, *Acorus calamus* Linn.: A herbal tonic for central nervous system, J Sci Innov Res 2(5): 950–954.
- Peranginangin, J. M., Soemardji, A. A., I, K. A., and D, D. D, 2013, Therapeutic potency of *Solanum torvum* Swartz on benign prostatic hyperplasia treatment : A review, Int J Res Phytochem Pharmacol 3: 121–127.
- Pratama Putra, I., Dharmayudha, A., and Sudimartini, L, 2017, Identifikasi Senyawa Kimia Ekstrak Etanol Daun Kelor (*Moringa oleifera* L) di Bali, Indones Med Veterinus 5(5): 464–473.
- Putri, V. A., . Z., Asra, R., and Chandra, B, 2020, Overview of Phytochemical and Pharmacological of Gandarussa Extract (*Justicia gendarussa* Burm), EAS J Pharm Pharmacol 2(5): 180–185.
<https://doi.org/10.36349/easjpp.2020.v02i05.003>
- Rahul, J, 2013, An ethnobotanical study of medicinal plants in Taindol village, district Jhansi, Region of Bundelkhand, Uttar Pradesh, India, J Med Plants Stud 1(5): 59–71.
- Rengifo-Salgado, E., and Vargas-Arana, G, 2013, *Physalis angulata* L. (Bolsa mullaca): A review of its traditional uses, chemistry and pharmacology, Bol Estud Latinoam Caribe 12(5) 431–445.
- Ronicely, P. R., Evandro, de C. M., Ricardo, H. S. dos S., Paulo, R. C., Rivanildo, D., and Adalberto, 2014, Influence of plant age on the content and composition

- of essential oil of *Cymbopogon citratus* (DC.) Stapf, *J Med Plants Res* 8(37): 1121–1126. <https://doi.org/10.5897/jmpr2013.5549>
- Ruan, W., Yuan, X., and Eltzhig, H. K, 2021, Circadian rhythm as a therapeutic target, *Nat Rev Drug Discov* 20(4): 287–307. <https://doi.org/10.1038/s41573-020-00109-w>
- Sangam, S., Naveed, A., Athar, M., Prathyusha, P., Moulika, S., and Lakshmi, S, 2015, Botanical Description, Phytochemical Constituents and Pharmacological Properties of *Euphorbia hirta* Linn: A Review, *Int J Health Sci Res* 5(1): 156–164.
- Sharma, M., Sahu, S., Khemani, N., and Kaur, R, 2013, Ayurvedic Medicinal Plants as Psychotherapeutic Agents-A Review, *Int J Appl Biol Pharm Technol* 4(2): 214–218.
- Singh, J., Baghotia, A., and Goel, S. P, 2012, *Eugenia caryophyllata* Thunberg (Family Myrtaceae): A Review, *Int J Res Phar Biomed Sci* 3(4): 1469–1475.
- Sujarwo, W., Keim, A. P., Savo, V., Guarrera, P. M., and Caneva, G, 2015, Ethnobotanical study of Loloh: Traditional herbal drinks from Bali (Indonesia) *J Ethnopharmacol* 169: 34–48. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2015.03.079>
- Suratman, Pitoyo, A., Mulyani, S., and Suranto, 2015, Assesment of genetic diversity among soursop (*Annona muricata*) populations from Java, Indonesia using RAPD markers, *Biodiversitas J Biol Divers* 16(2): 247–253. <https://doi.org/10.13057/biodiv/d160220>
- Taavoni, S., Ekbatani, N., Kashaniyan, M., and Haghani, H, 2011, Effect of valerian on sleep quality in postmenopausal women: A randomized placebo-controlled clinical trial, *Menopause* 18(9): 951–955. <https://doi.org/10.1097/gme.0b013e31820e9acf>
- Vishwavidyalaya, D. S, 2017, Holistic Health Potential of Indian Pennywort (*Centella asiatica*(L.)), *Int J Dev Res* 07: 17725–17728.
- Wohlmuth, H., Penman, K. G., Pearson, T., and Lehmann, R. P, 2010, Pharmacognosy and chemotypes of passionflower (*Passiflora incarnata* L.), *Biol Pharm Bull* 33(6): 1015–1018. <https://doi.org/10.1248/bpb.33.1015>
- Yeo, Y. S., Nybo, S. E., Chittiboyina, A. G., Weerasooriya, A. D., Wang, Y. H., Góngora-Castillo, E., Vaillancourt, B., Buell, C. R., Dellapenna, D., Celiz, M. D., Daniel Jones, A., Wurtele, E. S., Ransom, N., Dudareva, N., Shaaban, K. A., Tibrewal, N., Chandra, S., Smillie, T., Khan, I. A., Coates, R. M., Watt, D. S., and Chappell, J. (2013): Functional identification of valerana-1,10-diene synthase, a terpene synthase catalyzing a unique chemical cascade in the biosynthesis of biologically active sesquiterpenes in *Valeriana officinalis*, *J Biol Chem* 288(5): 3163–3173. <https://doi.org/10.1074/jbc.M112.415836>
- Zhao, D. D., Jiang, L. L., Li, H. Y., Yan, P. F., and Zhang, Y. L, 2016, Chemical components and pharmacological activities of terpene natural products from the genus *Paeonia*, *Molecules* 21(10): 1362. <https://doi.org/10.3390/molecules21101362>