



**UJI EFEKTIFITAS EKSTRAK SAFFRON (*CROCCUS SATIVUS*)
SEBAGAI ALTERNATIF DIAZEPAM TERHADAP HEART RATE PADA
TIKUS CIRCADIAN RHYTME SLEEP DISORDER (CRSD)**

*Effectiveness Test Of Saffron Extract (Crocus Sativus) As An Alternative To
Diazepam On Heart Rate In Circadian Rhythme Sleep Disorder (CRSD) Rats*

**Suharni¹, Raditya Pangestu², Tania Putri Zulkifli³, M. Ferdi Devilito⁴, Ardi
Khusnaldi⁵, Afdila Syarfina⁶**

^{1,2,3,4,5,6}Universitas Baiturrahmah

Email: suharni@fk.unbrah.ac.id

Abstract

*Circadian rhythm sleep disorder (CRSD) is a problem that affects people from waking to sleep. There are many ways to reduce the intensity of CRSD; one of them is by taking diazepam. However, the side effects of Diazepam are much more dangerous. Therefore, it is important to use herbal medicines as traditional medicines to maintain health so that they are safe for consumption, one of which is using turmeric (*Crocus sativus*). This research was conducted at the Pharmacy Laboratory, Universitas Perintis Indonesia. The goal of this study was to compare the average heart rate of rats treated with saffron and diazepam for sleep disorders. Turmeric extract and diazepam were given orally at a dose of 50 mg/KgBB and diazepam at a dose of 0.75 mg/KgBB, and 15 rats were used. Measurement of rats heart rate was carried out on the 1st, 7th, and 14th days. The results of the study concluded that the treatment of experimental animals by presenting saffron and diazepam extracts was able to reduce the average heart rate value in each rats, with data analysis showing that there was a significant difference in the heart rate of each with a value of $P = 0.015$ ($P < 0.05$). So it can be said that the use of saffron extract is effective in overcoming CRSD.*

Keywords: *Circadian rhythme sleep disorder, Saffron, Diazepam, Heart Rate*

Abstrak

*Circadian rhythme sleep disorder (CRSD) adalah masalah yang berhubungan dengan orang-orang mulai dari bangun - tidur. Ada banyak cara untuk mengurangi intensitas CRSD, salah satunya dengan minum diazepam. Namun, efek samping diazepam jauh lebih berbahaya. Oleh karena itu, pentingnya penggunaan obat herbal sebagai obat tradisional untuk menjaga kesehatan agar aman dikonsumsi, salah satunya dengan menggunakan saffron (*Crocus sativus*). Penelitian ini dilakukan di Laboratorium Farmasi, Universitas Perintis Indonesia. Tujuan dilakukan penelitian ini adalah untuk melihat perbandingan rerata nilai *heart rate* tikus yang diinduksi saffron dan diazepam dalam mengatasi gangguan tidur. Ekstrak saffron dan diazepam diberikan secara peroral dengan dosis 50 mg/KgBB dan diazepam dengan dosis 0,75 mg/KgBB, dan tikus digunakan sebanyak 15 ekor. Pengukuran *heart rate* tikus dilakukan di hari ke-1, ke-7 dan ke-14. Hasil penelitian menyimpulkan bahwa perlakuan hewan coba dengan pemberian ekstrak saffron dan diazepam mampu menurunkan rerata nilai *heart rate* pada masing-masing tikus dengan analisis data menunjukkan bahwa terdapat perbedaan signifikan rerata nilai *heart rate* pada masing-masing tikus dengan nilai $P = 0,015$ ($P < 0,05$). Maka dapat disimpulkan bahwa penggunaan ekstrak saffron efektif dalam mengatasi CRSD.*

Kata kunci: *Circadian rhythme sleep disorder, Saffron, Diazepam, Heart Rate*

PENDAHULUAN

Tidur adalah kebutuhan dasar manusia, dengan tidur semua lelah dapat berkurang dan akan kembali mendapatkan tenaga serta semangat untuk menyelesaikan persoalan yang dihadapi. Semua makhluk hidup mempunyai irama kehidupan yang sesuai dengan beredarnya waktu dalam siklus 24 jam. Irama yang seiring dengan rotasi bola dunia disebut sebagai irama sirkadian. Pusat kontrol irama sirkadian berada di *suprachiasmatic nuclei* (SCN), bagian susunan syaraf pusat yang mengadakan kegiatan sinkronisasi sebagai pusat tidur. Irama sirkadian yang melengkapi siklus selama 24 jam berfungsi mengatur metabolisme tubuh seperti fluktuasi denyut jantung, tekanan darah, temperatur, sekresi hormon, penampilan serta perasaan individu. Individu sebaiknya tidur sesuai dengan siklus sirkadian karena irama sirkadian berpengaruh terhadap metabolisme hingga ke level *behavioral* dan *molecular*.¹

Kehancuran mekanisme kontrol ritme sirkadian endogen atau ketidaksesuaian antara ritme sirkadian internal dan lingkungan eksternal dapat menyebabkan rusaknya ritme sirkadian dalam waktu 24 jam, yang akan berdampak buruk pada tidur dan banyak aspek kesehatan lainnya, salah satunya adalah kardiovaskular. Bahkan dalam kasus istirahat total, termasuk aktivitas kardiovaskular, proses yang terjadi di dalam tubuh akan “berfluktuasi” dalam aktivitas organ. Untuk mengetahui gambaran normal ritme sirkadian pada sistem kardiovaskuler, perlu diketahui apa yang menjadi acuan standar pengobatan yang aman, dan menentukannya sesuai dengan fluktuasi aktivitas kardiovaskular menurut citra Elektrokardiogram (EKG).²

Circadian rhythm sleep disorder (CRSD) adalah masalah yang berhubungan dengan orang-orang mulai dari bangun - tidur. CRSD adalah pola gangguan tidur atau gairah kronis atau berulang yang disebabkan oleh disfungsi sistem sirkadian atau waktu ritme sirkadian endogen dan ketidakseimbangan waktu antara siklus sosial kerja yang dipaksakan secara eksternal. Ini akan menyebabkan disfungsi yang jelas secara klinis.²

Ada banyak cara untuk mengurangi intensitas CRSD, salah satunya dengan minum diazepam, yaitu obat penenang hipnotis dari golongan benzodiazepin. Diazepam dianggap sebagai obat hipnotik, anti konvulsan, relaksan otot, dan pemicu anestesi³. Namun, jika dibandingkan dengan hasil terapi, efek samping diazepam jauh lebih berbahaya. Oleh karena itu, badan kesehatan dunia (WHO) merekomendasikan penggunaan obat herbal sebagai obat tradisional untuk menjaga kesehatan agar aman dikonsumsi.⁴

Crocus sativus ataupun lebih diketahui dengan istilah saffron, pada di kala ini lagi banyak diperbincangkan oleh masyarakat global paling utama di Indonesia. Saffron ialah tumbuhan herbal dengan keunikan aroma, warna dan rasa kerap digunakan selaku bahan santapan serta pula penyembuhan tradisional di bermacam belahan dunia. Komponen kimia dari saffron merupakan 5% lemak, 10% kelembaban, 5% mineral, 12% protein, 5% serat agresif serta 63% gula.¹

METODE PENELITIAN

Penelitian eksperimental ini menggunakan rancangan *pre test and post test control group design*. Sampel adalah tikus jantan Galur Wistar yang diinduksi kafein secara per oral dengan menggunakan sonde. Perlakuan pada hewan coba dan



pengukuran *heart rate* di Laboratorium Farmasi, Universitas Perintis Indonesia, Padang.

Besar sampel pada penelitian ini sebanyak 15 ekor tikus yang terbagi menjadi 3 kelompok dan masing-masing kelompok berisi 5 ekor tikus. Berdasarkan kriteria inklusi : a) umur 3-4 bulan, b) berat badan 120-130 gram, c) jantan, d) tidak ada abnormalitas anatomis dan kriteria eksklusi : a) kelainan anatomis, b) mati sebelum waktu pemeriksaan.

Prosedur Ekstraksi

Ekstrak saffron dibuat dari serbuk kering saffron dengan cara maserasi menggunakan pelarut yang sesuai (etanol 96 %). Sebanyak 10 gram serbuk kering saffron dimasukkan kedalam maserator, dan menambahkan 1 liter etanol 95 %. Kemudian direndam selama 3x24 jam dengan sesekali dilakukan pengadukan agar mendapatkan hasil ekstrak yang lebih optimal. Proses penyarian dilakukan sekurang-kurangnya dua kali dengan jenis dan jumlah pelarut yang sama. Kemudian pemekatan ekstrak dilakukan dengan menggunakan *rotary vacuum evaporator* hingga didapatkan ekstrak kental.

Perlakuan Hewan Coba

Tikus diberi nomor dan dimasukkan dalam kandang yang berbeda yang diberi label jenis kelompok. Kelompok kontrol, kelompok perlakuan 1 diberi ekstrak saffron dan kelompok perlakuan 2 diberi diazepam.

Pengukuran Heart Rate

Pengukuran *heart rate* pada tikus dilakukan 3 kali. Pada saat sebelum diinduksi kafein, setelah diinduksi kafein dan setelah diinduksi ekstrak saffron dan diazepam pada masing-masing kelompok hewan coba. Pengukuran dilakukan dengan menggunakan alat pengukur tekanan darah non invasif CODA. Setiap pengukuran dilakukan 5 kali pengulangan untuk masing-masing hewan coba yang kemudian diambil rata-ratanya.

HASIL

Hasil penelitian seperti pada Tabel 1, didapatkan rata-rata *heart rate* pada kelompok tikus yang sudah diinduksi saffron adalah 364 mmHg, dan pada kelompok tikus yang telah di induksi diazepam adalah 365 mmHg.

Tabel 1. Heart Rate Tikus

Kelompok Perlakuan	Rerata Nilai Heart Rate (mmHg)		
	H-0	H-7	H-14
Kontrol	339	331	329
Saffron	356	440	364
Diazepam	312	405	365

Hasil uji normalitas data :

Adapun uji normalitas data pada penelitian ini antara kelompok perlakuan dengan pemberian ekstrak saffron dan diazepam dan kelompok kontrol adalah sebagai berikut :

Tabel 2. Uji Normalitas Data

Kelompok	Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.
Kontrol	.896	15	.082
Saffron	.971	15	.873
Diazepam	.954	15	.594

Hasil pengamatan heart rate masing-masing kelompok tikus di dapatkan hasil uji normalitas data menggunakan *Shapiro-Wilk* dengan nilai sig $p > 0,05$. Nilai sig yang diperoleh dari uji normalitas data menunjukkan data berdistribusi normal. Tabel *Shapiro-Wilk* dipilih karena subjek penelitian kurang dari 50 subjek.

Hasil uji *One Way Anova* :

Tabel 3. Hasil Uji One-Way Anova

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	25044.133	2	12522.067	4.636	.015
Within Groups	113437.067	42	2700.883		
Total	138481.200	44			

Uji *One Way Anova* digunakan pada penelitian ini karena ingin mengetahui perbedaan antar kelompok penelitian setelah dilakukan intervensi penelitian. Dari hasil uji *One Way Anova*, didapatkan hasil bahwa terdapat perbedaan rerata nilai *heart rate* antar kelompok penelitian ini ditunjukkan dengan nilai sig $p = 0,015$ ($p < 0,05$). Hasil ini menunjukkan bahwa hasil *One Way Anova* menunjukkan hasil yang signifikan.

PEMBAHASAN

Berdasarkan hasil penelitian menunjukkan bahwasannya efek ekstrak saffron memberikan pengaruh yang signifikan dengan diazepam yang diberikan terhadap *heart rate* tikus yang mengalami CRSD. Hasil penelitian sebelumnya tentang efektivitas ekstrak saffron didapatkan bahwa pemberian crocin secara intraperitoneal dengan dosis tertinggi (50 mg/kg) mengurangi kecemasan dan mengatasi insomnia yang mirip dengan diazepam.

Komponen crocin dan safranal pada saffron terbukti efektif dapat digunakan sebagai pengobatan insomnia dan mengatasi kecemasan melalui penekanan reuptake monoamin termasuk norepinefrin, serotonin dan dopamine. Safranal dan crocin (crocin dan crocetin produk hidrolisisnya), ditunjukkan untuk mempengaruhi berbagai jalur neuron yang relevan dengan promosi tidur.⁸

Penelitian yang dilakukan Hosseinzadeh dan Noraei terhadap ekstrak saffron dan konstituenya, safranal dan crocin (crocin dan crocetin produk hidrolisisnya), ditunjukkan untuk mempengaruhi berbagai jalur neuron yang relevan dengan promosi tidur. Dalam studi tikus, ekstrak air saffron dan safranal menunjukkan efek



relaksasi otot, ansiolitik, dan hipnotis yang mirip dengan diazepam, menunjukkan mekanisme aksi yang dimediasi oleh kompleks reseptor GABA-benzodiazepine.⁴

Penelitian yang juga dilakukan oleh Kexll *et all.* pada tahun 2017 menunjukkan penurunan signifikan dalam suasana hati negative, gangguan tidur dan gejala yang berkaitan dengan stres dan kecemasan pada dosis 28 mg/hari pada penggunaan suplemen ekstrak saffron yaitu saffron.¹

KESIMPULAN DAN SARAN

Berdasarkan hasil yang telah di dapat pada penelitian ini, hasil olahan data penelitian efektivitas ekstrak saffron memberikan pengaruh yang signifikan dengan penggunaan diazepam terhadap *heart rate* didapatkan dengan nilai sig yaitu $p = 0,015$ ($P < 0,05$) dengan artian bahwa terdapat perbedaan rata-rata secara signifikan nilai *heart rate* pada masing-masing kelompok hewan coba. Tumbuhan saffron dapat dijadikan acuan untuk menilai hanya salah satu faktor yang dapat dijadikan zat dalam mengendalikan *heart rate* pada CRSD tanpa ada efek samping yang berlebih, sehingga bisa mengurangi penggunaan obat-obatan kimia dalam mengendalikan suatu penyakit.

DAFTAR PUSTAKA

- [1] Nur Sazaro Thudhur, 2019. *Crocus sativus dan Insomnia* 10, 193–196.
- [2] Priyatni, W.N., 2016. *Berapa Kebutuhan Diazepam Untuk Memenuhi Pelayanan Kesehatan Di Indonesia? Studi Kasus Konsumsi Diazepam Di Indonesia How Much of Diazepam Is Necessary in Order To Fulfill the Health Service in Indonesia?* J. Manaj. dan Pelayanan Farm. 6, 297–302.
- [3] Hosseinzadeh, H., Noraei, N.B., 2017. *Anxiolytic and hypnotic effect of Crocus sativus aqueous extract and its constituents, crocin and safranal, in mice.* Phyther. Res. 23, 768–774.
- [4] Liu, Z., Xu, X.-H., Liu, T.-Y., Hong, Z.-Y., Urade, Y., Huang, Z.-L., Qu, W.-M., 2017. *Safranal Enhances Non-Rapid Eye Movement Sleep in Pentobarbital-Treated Mice.* CNS Neurosci. Ther. 18, 623–630.
- [5] Afifah, M.N., Hasanah, A.N., 2020. *Saffron (Crocus sativus L): Kandungan dan Aktivitas Farmakologinya.* Maj. Farmasetika 5, 116–123.
- [6] Dehghanmehr et al., S., Shadadi, H., Mansouri, A., Arbabisarjou, A., 2017. *Effect of oral saffron capsules on sleep quality in patients with diabetes at Zabol-Iran.* Bali Med. J. 6, 595.
- [7] Robert L Sack, M., Dennis Auckley, M., R. Robert Auger, M., Mary A. Carskadon, P., Kenneth P. Wright Jr, P., Micheal V. Vitiello, P., Iriana V. Zhdanove, M., 2017. *Gangguan Tidur Ritme Sirkadian : Bagian I , Prinsip Dasar , Kerja Shift dan Gangguan Jet Lag* 30, 1460–1483.
- [8] Zhu, L., Zee, P.C., 2018. *Circadian Rhythm Sleep Disorders.* Neurol Clin 30, 1167–1191