

BAB II TINJAUAN PUSTAKA

A. Daun Selada (*Lactuca sativa* L.)

1. Klasifikasi ilmiah

Klasifikasi dari daun selada adalah sebagai berikut (Saidi *et al*, 2021).:

Kingdom	: Plantae (tumbuh- tumbuhan)
Divisi	: Spermatophyta (tumbuhan berbiji)
Sub divisi	: Angiospermae (berbiji tertutup)
Kelas	: dicotyledonea (berkeping dua)
Ordo	: Asterales
Famili	: Compositae (Asteraceae)
Genus	: Lactuca
Spesies	: <i>Lactuca sativa</i> L.



Gambar 1. Selada (*Lactuca virosa* L.) (Saidi *et al*, 2021).

2. Morfologi daun

2.1 Daun. Daun selada (*Lactuca sativa* L.) berwarna hijau, memiliki bentuk tangkai daun lebar, tulang daun menyirip, lonjong, pangkal maruncing, tepi rata, ujung tumpul. Daun selada merupakan jenis daun tunggal. Tekstur daun lunak, renyah dan terasa agak manis. Daun selada keriting memiliki ukuran panjang 20 hingga 25 cm dan lebar sekitar 15 cm. Daun selada akan tumbuh saling berhadapan satu sama lain (Saidi *et al*, 2021).

2.2 Bunga. Satu bonggol bunga daun selada (*Lactuca sativa* L.) terdiri dari 10-25 kuncup bunga. Kelopak bunga selada bentuk corong, memiliki 4 benang sari, kepala sari yang melekat pada mahkota bunga. Panjang bunga selada adalah 0,5 cm, warna bunga kuning. Bunga daun selada adalah bunga majemuk berkelamin ganda yang dapat melakukan penyerbukan sendiri, seluruh bunga dalam bongkol yang sama akan membuka secara bersamaan dan singkat pada pagi hari, penyerbukan bunga selada juga dibantu oleh serangga (Saidi *et al*, 2021).

2.3 Batang. Batang selada keriting termasuk batang sejati, bersifat kekar, kokoh, dan berbuku - buku, ukuran diameter batang berkisar antara 2 - 3 cm (Saidi *et al*, 2021).

2.4 Akar. Daun selada memiliki akar tunggang. Tamanan selada memiliki pertumbuhan yang cepat berkembang, akar akan memanjang secara horizontal. Akar lateral tumbuh didekat permukaan tanah berfungsi untuk menyerap sebagian air dan hara (Saidi *et al*, 2021).

2.5 Biji. Biji di dalam bongkol bunga yang sama juga berkembang secara bersamaan, setiap satu bunga menghasilkan satu biji yang disebut achene. Biji cenderung tersebar, berukuran kecil, berbentuk bulat, bertulang, berwarna hitam keunguan dan diselubungi rambut kaku (Saidi *et al*, 2021).

3. Kandungan kimia

Beberapa studi menunjukkan unsur fitonutrien terkandung dalam daun selada. Lactucin banyak terkandung pada daun dan getahnya. Daun selada mengandung asam palmitat, asam askorbat, asam oleat, betakarotin, kalsium, magnesium, seng, fosfor, thiamin, lactucin dan triptofan (Duke, 2001).

Kandungan daun selada yang dapat memberikan efek sedatif adalah triptofan dan lactucin. Lactucin termasuk kedalam golongan Alkaloid. Kandungan triptofan yang terdapat pada daun selada sebesar 1.500 ppm. Daun selada mempunyai kandungan lactucin sebesar 2.000 ppm (Duke, 2001).

Kandungan kalsium yang terdapat pada daun selada sebesar 19.140 ppm. Kalsium memiliki efek *antiinsomnia*, *antianxiety* (Duke, 2001). Kalsium berperan dalam integritas dan pemeliharaan sistem saraf pusat. Kalsium mengaktivasi *choline acetase* sebagai katalis dalam menghasilkan *acetylcholine* di otak dan terkait dengan suasana hati dan emosi (Sullivan, 2010).

Kandungan magnesium yang terdapat pada daun selada sebesar 8.700 ppm. Magnesium memiliki efek *antiinsomnia*, *antianxiety*, *Central Nervous System -depressant* (Duke, 2001). Magnesium mengaktivasi banyak sistem enzim dan merupakan kofaktor yang penting pada fosforilasi oksidatif, pengaturan suhu tubuh, kontraktilitas otot dan kepekaan saraf. Magnesium akan bekerja lebih efisien bila terdapat juga kandungan kalsium yang cukup di dalamnya (Sulistia, 2007).

Daun selada mengandung seng (Zn) sebesar 974 ppm. Zinc juga berperan sebagai *antiinsomnia* (Duke, 2001). seng merupakan kofaktor lebih dari seratus enzim dan penting dalam metabolisme asam nukleat dan sintesis protein. Di dalam plasma sebagian besar seng terikat pada protein terutama pada albumin, α -2-makroglobulin dan transferin (Sulistia, 2007).

4. Manfaat daun

Penelitian Ghorbani *et al.*, (2013) menyatakan bahwa selada dapat berpotensi sebagai antioksidan, anti inflamasi, dan anti analgetik. Di Iran secara tradisional selada telah digunakan sebagai obat penenang. Di Korea selada digunakan sebagai obat tradisional untuk penderita insomnia (Kim *et al.*, 2017). Penelitian Jo *et al.*, (2021) menyebutkan bahwa Di Korea daun selada telah digunakan sebagai obat tradisional yang berkhasiat sebagai antiansietas, pengobatan neurosis, hipnotik dan sedatif.

B. Simplisia

1. Pengertian simplisia

Simplisia termasuk dalam bahan alami yang telah melalui proses pengeringan dan dimanfaatkan untuk obat dan belum dilakukan pengolahan apapun. Simplisia dibagi menjadi 3 jenis, yaitu simplisia pelikan atau mineral, simplisia hewani, simplisia nabati (Depkes RI 1986).

1.1 Simplisia nabati. Simplisia yang berasal dari bagian daun ataupun eksudatnya. Isi sel yang keluar spontan sel yang dikeluarkan atau dari daun menggunakan cara tertentu ataupun menggunakan cara tertentu zat-zat nabati dipisahkan dari daunnya disebut eksudat (Ditjen POM, 2000).

1.2 Simplisia hewani. Simplisia dari bagian hewan, sebagian hewan atau zat yang bermanfaat dari hewan tersebut yang termasuk zat kimia murni (Ditjen POM, 2000).

1.3 Simplisia pelikan (mineral). Simplisia berupa pelikan yang belum pernah dilakukan pengolahan maupun yang pernah dilakukan pengolahan sederhana dan termasuk zat kimia murni (Ditjen POM, 2000).

2. Pencucian

Pencucian sebaiknya memakai air yang berasal ledeng (PAM), sumur, mata air, tidak diperbolehkan memakai air yang mempunyai

cemaran yang tinggi seperti air sungai. Sekali pencucian dapat membuang mikroba 25% dari jumlah awal namun apabila melakukan pencucian tiga kali dapat menghilangkan 42% mikroba dari jumlah mikroba awal (Notoatmodjo *et al*, 2014).

3. Perajangan

Simplisia tertentu membutuhkan proses perajangan. Perajangan dilakukan dengan mesin maupun cara manual. Alat perajang yang dipakai sebaiknya tidak dari bahan besi. Hasil perajangan sebaiknya disesuaikan karena hasil yang tebal akan membuat proses pengeringan menjadi lama sedangkan jika hasil terlalu tipis akan menyebabkan rusaknya kandungan kimia dari simplisia (Notoatmodjo *et al*, 2014).

4. Pengeringan

Pengeringan dapat menghasilkan simplisia yang tahan lama dan tidak cepat rusak. Pengeringan menyebabkan kadar air menurun dan menghindari terurainya kandungan kimia yang terdapat dalam simplisia. Pengeringan yang baik dapat melindungi simplisia dari pertumbuhan mikroba. Pengeringan dapat dikerjakan dengan beberapa cara seperti paparan sinar matahari langsung, pengeringan memakai oven, dan pengeringan dengan hanya dikeringanginkan. Pengeringan dengan sinar matahari langsung sebaiknya tidak dilakukan karena dapat merusak kandungan kimia dari simplisia. Pengeringan sebaiknya menggunakan oven karena dapat mengurangi kadar air dengan cepat dalam waktu singkat. Pengeringan yang baik sampai kadar air tidak lebih dari 10% (Setiawan *et al*, 2018)

5. Ekstraksi

Ekstraksi termasuk pemisahan zat berkhasiat dengan campurannya dengan memakai pelarut yang sesuai sampai tercapai keseimbangan konsentrasi pada daun dan dengan senyawa dalam pelarut (Notoatmodjo *et al*, 2014). Ekstraksi suatu daun sebaiknya menggunakan daun yang segar dan daun yang diekstraksi dilakukan pengeringan dahulu. Kristanti *et al*, (2019) Mengekstraksi senyawa aktif sehingga diperoleh sediaan pekat dari simplisia hewani atau nabati memakai pelarut yang sesuai, lalu pelarut di uapkan dan masa yang serbuk yang tersisa diproses sesuai persyaratan standar.

Dalam penelitian ini, ekstrak yang dihasilkan telah dibagi menjadi tiga kategori berdasarkan konsentrasinya, yaitu ekstrak kering, ekstrak cair, dan ekstrak kental. Proses pembuatan ekstrak cair dilakukan dengan melakukan penyarian pada bahan simplisia, dimana bahan

tersebut direndam dalam pelarut untuk menghasilkan ekstrak dalam bentuk cair. Ekstrak kental diperoleh dengan menggunakan bahan simplisia dan melakukan penguapan pelarut, pelarut yang digunakan diuapkan sehingga kandungan bahan simplisia dalam pelarut menjadi lebih pekat atau kental. Ekstrak kering merupakan sediaan berbentuk serbuk yang diperoleh dengan menarik bahan simplisia menggunakan pelarut dan menguapkan pelarut tersebut hingga tersisa serbuk kering yang mengandung senyawa aktif dari bahan simplisia (Notoatmodjo *et al*, 2014).

6. Metode ekstraksi

6.1 Maserasi. Maserasi melalui proses sederhana dengan memakai pelarut dan pada temperatur (suhu kamar) dilakukan pengadukan, maserasi dikerjakan melalui cara sederhana serbuk simplisia di rendam dengan cairan penyari. Filtrat ini dapat masuk kedalam rongga sel dan menembus dinding sel yang terdapat zat aktif sehingga zat aktif di dalam dan di luar sel tersebut larut karena perbedaan konsentrasi larutan. Tujuan maserasi adalah untuk menarik bahan yang efektif, termasuk bahan tahan pemanasan dan bahan tidak tahan terhadap pemanasan. Selama proses maserasi pengadukan berlanjut disebut maserasi kinetik (Ditjen POM, 2000).

6.2 Perkolasi. Perkolasi adalah ekstraksi menggunakan pelarut yang segar dan sempurna pada suhu kamar. Perkolasi dapat digunakan untuk mengekstrak serbuk kering, Kristal tunggal yang keras seperti kayu, kulit kayu, biji, akar dan kulit batang. Biasanya filter yang digunakan adalah campuran etanol-air atau etanol (Ditjen POM, 2000). Dalam metode ini, sampel serbuk dalam percolator dibasahi secara perlahan. Tambahkan bagian atas serbuk sampel ditambahkan pelarut, dan kemudian perlahan lahan menetes ke bawah. Kelebihan metode perkolasi adalah sampel selalu menggunakan pelarut baru, kerugiannya membutuhkan pelarut dalam jumlah banyak dan waktu yang agak lama, jika sampel berada di dalam perkolator, pelarut sulit untuk difiltrasi, Untuk menjangkau seluruh area tidak homogen (Mukhriani, 2014).

6.3 Soxhlet. Soxhletasi adalah proses dengan pelarut yang selalu baru untuk ekstraksi, biasanya memakai alat khusus untuk ekstraksi untuk melanjutkan ekstraksi dengan memakai jumlah pelarut yang konstan di bawah pendinginan balik (Ditjen POM, 2000).

6.4 Refluks. Refluks adalah ekstraksi dengan cara memakai pelarut untuk mengekstrak dalam waktu tertentu dan jumlah pelarut yang

terbatas pada suhu didih, dan pelarut relative konstan disebabkan adanya rasio terbalik. Secara umum, proses pengulangan residu untuk pertama kali adalah 3-5 kali yang dapat dikatakan ekstraksi sempurna (Ditjen POM, 2000). Sampel dikirim bersama-sama dengan pelarut dalam labu terhubung ke kondensor. Panaskan pelarut sampai titik didih uap mengembun dan kembali lagi ke labu (Mukhrani, 2014).

6.5 Digesti. Digesti merupakan metode ekstraksi yang dilakukan dengan menggunakan suhu 40°C-50°C. Metode digesti pada suhu 40°C-50°C dapat digunakan untuk memperoleh ekstrak yang mengandung senyawa-senyawa aktif dari simplisia yang tahan terhadap pemanasan, dapat menghasilkan ekstrak yang baik melalui proses digesti. (Ditjen POM, 2000).

6.6 Destilasi uap. Destilasi uap adalah untuk mengekstrak senyawa folatil dari komponen yang segar atau uap air murni sesuai dengan tekanan parsial senyawa komponen folatil dan fase uap air dari boyller sampai selesai dan fase uap tercampur dengan fase uap pada akhir kondensasi destilat air dari senyawa yang mengandung senyawa tersebut. Terpisah seluruhnya atau sebagian. Destilasi uap, bahan atau simplisia tidak terendam seluruhnya dalam air mendidih, tetapi melewati uap air untuk menyaring kandungan senyawa folatil (Ditjen POM, 2000).

6.7 Infusa. Sediaan cair yang dibuat dengan mengekstraksi simplisia nabati dengan air pada suhu 90°C selama 15 menit. Diaduk. Setelah itu diangkat dan dilakukan penyarian dalam keadaan panas (Notoatmodjo *et al*, 2014).

7. Pelarut

Pelarut termasuk zat yang dapat dipakai untuk melarutkan suatu obat dalam formulasi larutan atau zat lain. Pemakaian pelarut harus sesuai pada kapasitas penarik dan senyawa yang dibutuhkan untuk memperoleh hasil yang banyak (Kim *et al.*, 2017).

7.1 Etanol. Etanol termasuk pelarut yang diperlakukan dalam ekstraksi awal. Etanol adalah pelarut yang dapat menarik semua senyawa yang terkandung dalam zat aktif yang ada pada daun, etanol juga mudah dapat, memiliki sifat kimia dan fisik yang stabil, tidak beracun, netral dan memiliki kelarutan yang baik, dapat dikombinasikan dengan air dalam berbagai perbandingan dan di campur dengan air. Etanol juga dapat melarutkan zat aktif yang terdapat pada tumbuhan yaitu flavonoid atau saponin, steroid, klorofil, minyak atsiri, kurkumin, antrakuinon, glikosida (Depkes RI, 2013).

7.2 Air. Air merupakan pelarut dengan polaritas yang kuat dan mudah di dapat, tidak mudah terbakar, tidak cepat menguap, tidak beracun dan alami. Jika air bersifat polar juga akan menarik zat aktif yang dibutuhkan (Depkes RI, 1979).

7.3 Kloroform. Terpenoid lakton dapat dilakukan dengan ekstraksi continue memakai n-heksana, kloroform dan methanol pada konsentrasi aktif yang paling tinggi pada fraksi kloroform. Terkadang tannin dan terpenoid ada dalam fase air, tetapi lebih sering di peroleh dari pelarut semi-polar (Depkes RI, 1979).

7.4 Aseton. Aseton dapat melarutkan banyak komponen lipofilik dan hidrofilik daun. Kelebihan pelarut aseton adalah mudah menguap, mudah larut dalam air dan toksisitas rendah (Depkes RI, 1979).

C. Hewan uji

1. Sistematika

Hewan uji yang digunakan dalam penelitian ini adalah mencit putih jantan (*Mus musculus*). Pemilihan mencit sebagai hewan uji didasarkan pada kesamaan fisiologi dan anatomi antara mencit dan manusia. Mencit jantan dipilih sebagai subjek penelitian karena memiliki kondisi biologis tubuh yang lebih stabil dibandingkan dengan mencit betina. Mencit jantan tidak terpengaruh oleh faktor seperti masa menstruasi dan kehamilan, sehingga memungkinkan peneliti untuk memperoleh data yang lebih konsisten dan terkontrol. Dengan menggunakan mencit sebagai model hewan uji, diharapkan hasil penelitian dapat memberikan gambaran yang relevan terkait efek dari perlakuan atau substansi yang diteliti pada manusia. (Smith *et al.*, 1988). Kedudukan mencit dalam sistematika menurut sugianto (1995) adalah sebagai berikut:

Filum	: Chordata
Subfilum	: Vertebrata
Class	: Mamalia
Subclass	: Placentalia
Ordo	: Rodentia
Familia	: Muridae
Genus	: Mus
Spesies	: <i>Mus musculus</i>

2. Karakteristik

Suhu tubuh mencit biasanya berada pada rentang normal sekitar 37,5°C. Mencit memiliki sifat yang cenderung penakut, fotofobik (takut pada cahaya), dan memiliki kecenderungan untuk berinteraksi dengan sesamanya. Mereka juga memiliki kecenderungan untuk bersembunyi dan menjadi lebih aktif pada malam hari, yang merupakan periode waktu dimana mereka lebih aktif dalam menjalankan aktivitas sehari-hari mereka. Karakteristik-karakteristik ini perlu diperhatikan dalam penggunaan mencit sebagai hewan uji dalam penelitian, karena pengaruhnya terhadap perilaku dan respons terhadap perlakuan atau substansi yang diteliti. (Sugiyanto, 1995). Mencit memiliki masa hidup rata-rata sekitar 3 tahun. Mencit jantan biasanya mencapai tahap dewasa pada usia sekitar 35 hari, dimana mereka mencapai kematangan seksual dan siap untuk kawin. Pada usia sekitar 8 minggu, mencit telah mencapai usia reproduksi dan dapat melakukan perkawinan. Berat mencit dapat bervariasi tergantung pada usia dan tahap pertumbuhannya. Pada usia 2-3 bulan, berat mencit biasanya berkisar antara 20-25 gram. Perlu diingat bahwa data ini dapat bervariasi tergantung pada faktor-faktor individu dan lingkungan, dan dapat berbeda untuk setiap individu mencit yang digunakan dalam penelitian. (Smith *et al.*, 1988).

3. Teknik memegang dan penanganan

Mencit memiliki kecenderungan untuk menggigit jika mereka merasa ditangkap atau terancam. Namun, jika mencit merasa takut, mereka dapat diangkat dengan menggunakan ekor mereka. Hal ini dilakukan dengan menggenggam setengah bagian pangkal ekor mencit menggunakan tangan kanan, sementara kaki depannya dibiarkan menjangkau kawat kandang. Selanjutnya, dengan tangan kiri, kulit di bagian tengkuk mencit dapat dijepit antara jari telunjuk dan ibu jari, sementara ekor mencit dijepit antara jari manis danelingking. Dengan posisi ini, peneliti dapat dengan mudah memberikan obat secara oral kepada mencit dengan lebih leluasa. Perlu diingat bahwa penanganan mencit harus dilakukan dengan hati-hati dan memperhatikan keamanan, serta meminimalkan stres bagi hewan uji. (Smith *et al.*, 1988).

4. Pemberian secara oral

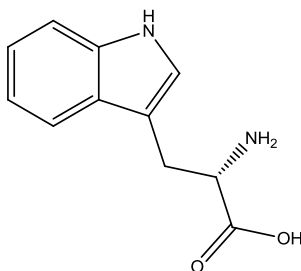
Pemberian obat secara peroral pada mencit dilakukan dengan menggunakan jarum suntik yang memiliki ujung tumpul. Jarum suntik tersebut dimasukkan secara langsung ke dalam lambung melalui esofagus, yang memiliki ujung tumpul dan berlubang di sampingnya.

Penting untuk dilakukan dengan hati-hati agar dinding esofagus tidak terluka atau tembus saat menggunakan jarum tersebut. Tujuan dari pemberian obat secara peroral adalah untuk mengirimkan obat langsung ke dalam lambung mencit sehingga dapat diserap oleh tubuh dengan efektif. Namun, penting untuk menjaga keamanan dan kenyamanan mencit selama proses ini, serta memastikan bahwa jarum suntik yang digunakan telah dibersihkan dengan baik sebelum digunakan. (Smith *et al.*, 1988).

D. Triptofan dan lactucin

1. Triptofan

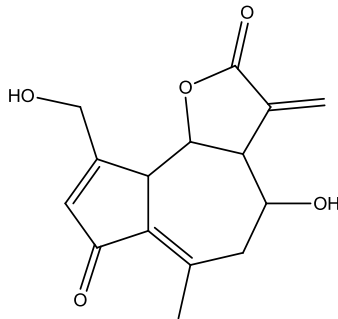
Kandungan triptofan yang terdapat pada daun selada sebesar 1.500 ppm. Triptofan memiliki efek *antiinsomnia*, *antianxiety*, *sedatife* dan sebagai *serotonergic* (Duke, 2001). Serotonergik yang berperan dalam proses menyimpan dan mengeluarkan serotonin sebagai suatu transmitter (Katzung, 2013). Mekanisme kerja triptofan adalah dengan cara meningkatkan serotonin, serotonin yang meningkat memicu peningkatan melatonin, peningkatan melatonin mempengaruhi fungsi kognitif, seperti suasana hati, emosi, dan memori, efek ini akan mengakibatkan penurunan kemampuan belajar dan penurunan fungsi memori (Utami *et al.*, 2018).



Gambar 2. Struktur triptofan (Kurniawati 2007)

2. Lactucin

Daun selada mempunyai kandungan lactucin sebesar 2.000 ppm. Lactucin berperan sebagai sedatif dan anti insomnia (Duke, 2001). Lactucin memiliki efek yang dapat menenangkan saraf dalam tubuh, mengontrol gerakan palpitasi dan mengatur pola tidur yang lebih baik terutama untuk penderita insomnia. Lactusin memiliki aktivitas depresan dan sedatif pada sistem saraf pusat, berikatan dengan reseptor GABA sehingga aktifitas reseptor GABA meningkat, lalu saluran klorida terbuka, klorida masuk ke dalam sel, kemudian menyebabkan hiperpolarisasi lalu menurunkan eksitasi (Widyaningrum *et al.*, 2018).



Gambar 3. Struktur lactucin (Kurniawati 2007)

E. Sedatif

1. Pengertian sedatif

Sedatif adalah keadaan dimana sensitivitas terhadap rangsangan eksternal menurun karena adanya penekanan pada sistem saraf pusat yang ringan. Efeknya termasuk penurunan kinerja motorik, ketajaman kognitif, dan kecemasan, yang pada gilirannya mengurangi respons terhadap rangsangan emosional sehingga memberikan efek menenangkan (Siswandono & Soekardjo, 2008).

2. Penggunaan obat sedatif

Sedatif digunakan untuk menekan kecemasan yang diakibatkan oleh ketegangan emosi dan tekanan kronik yang disebabkan oleh penyakit atau faktor sosiologis. Obat sedatif dengan dosis yang besar berfungsi sebagai hipnotik, yaitu dapat menyebabkan tidur pulas. Hipnotik digunakan untuk pengobatan gangguan tidur, seperti insomnia. Efek samping yang umum golongan sedatif-hipnotik adalah mengantuk dan perasan tidak enak waktu bangun. Pengobatan jangka panjang dengan menggunakan obat sedatif, menyebabkan toleransi dan ketergantungan fisik. Penggunaan obat sedatif dengan dosis berlebih, dapat menimbulkan koma dan kematian karena terjadi depresi pusat medula yang vital di otak. (Siswandono & Soekardjo, 2008).

3. Golongan obat sedatif

Golongan obat sedatif adalah Obat golongan benzodiazepin dan barbiturat (Rahmah, 2016).

3.1 Benzodiazepin. Benzodiazepine berkerja dengan cara meningkatkan efek GABA secara alosterik, artinya obat ini tidak langsung mengaktifkan reseptor GABA atau membuka saluran ion klorida yang terkait, kemudian benzodiazepin akan memperkuat konduktansi ion klorida dengan berinteraksi dengan reseptor GABA, hal

ini menyebabkan peningkatan frekuensi pembukaan saluran ion klorida, yang pada gilirannya memperkuat efek inhibisi GABA terhadap sistem saraf pusat. Benzodiazepin kemudian dapat menghasilkan efek sedatif dan menenangkan dengan cara meningkatkan aktivitas zat neurotransmitter GABA dalam otak. Contoh obat golongan benzodiazepin adalah diazepam, flurazepam, klordiazepoksid, nitrazepam, alprazolam, lorazepam, triazolam, desmetildiazepam, dan oxazepam (Rahmah, 2016).

3.2 Barbiturat. Mekanisme kerja barbiturat dengan cara memperpanjang durasi terbukanya kanal klorida yang berhubungan dengan reseptor GABA, hal ini menyebabkan peningkatan efek inhibisi (penghambatan) pada sistem saraf pusat, sehingga dapat menenangkan dan mengurangi aktivitas neuron dalam otak. Barbiturat konsentrasi tinggi dapat bertindak sebagai GABA-mimetik dengan mengaktifkan kanal klorida secara langsung. Contoh obat golongan barbiturate adalah fenobarbital, barbitol, metohexital, pentobarbital, secobarbital, dan thiopental (Rahmah, 2016).

F. Diazepam

Diazepam merupakan obat golongan benzodiazepin yang digunakan sebagai pengobatan lini pertama terapi hipnotik sedatif. Diazepam pada dosis terapi bekerja dengan pada sistem limbik dan formatio retikularis, kemudian menghambat impuls, lalu memperkecil rangsangan neuron vegetatif, hal ini dapat menurunkan aktivitas respon terhadap rangsangan emosi disertai efek menenangkan, keadaan ini disebut sebagai sedatif. Diazepam pada dosis tinggi dapat memberikan efek hipnotik, yaitu menyebabkan kantuk dan mempermudah tidur, serta mempertahankan tidur yang menyerupai tidur fisiologis, efek hipnotik ini sering digunakan sebagai terapi kejang dan insomnia (Calcaterra dan Barrow, 2014).

Mekanisme kerja diazepam, yaitu berhubungan dengan neurotransmitter GABA (γ -aminobutyric acid) pada sistem saraf pusat. Benzodiazepin meningkatkan ikatan antara GABA dan reseptor GABA_A, yang merupakan reseptor GABA penting yang terlibat dalam penghambatan aktivitas neuron. Interaksi ini menyebabkan penguatan konduktansi ion klorida yang dipicu oleh reseptor GABA_A ketika terjadi interaksi dengan GABA. Peningkatan konduktansi ion klorida mengakibatkan lebih banyak ion klorida masuk ke dalam sel,

menyebabkan hiperpolarisasi, dan mengurangi kemampuan sel untuk merespons rangsangan.

GABA adalah neurotransmitter penghambat utama di sistem saraf pusat. Penelitian elektrofisiologis menunjukkan bahwa golongan benzodiazepin memperkuat inhibisi GABAergik pada berbagai tingkat neuroaksis, termasuk di medula spinalis, hipotalamus, hipokampus, substansia nigra, korteks serebeli, dan korteks serebri. Benzodiazepin meningkatkan efisiensi penghambatan sinapsis GABAergik. Penting untuk dicatat bahwa benzodiazepin tidak menggantikan GABA, namun meningkatkan efek GABA secara alosterik tanpa secara langsung mengaktifkan reseptor GABA atau membuka kanal klorida yang terkait. Ini menjelaskan mekanisme kerja golongan benzodiazepin yang menyebabkan efek sedatif, ansiolitik, dan antikonvulsan yang ditunjukkan oleh obat-obat tersebut (Rahmah, 2016).

G. Uji sedatif

Sampel yang memiliki efek sedatif dapat diuji dengan berbagai macam metode pengujian. Metode uji sedatif yaitu *traction test*, *rotarod test*, *swimming test*, dan *chimney test* (Maya, 2008).

1. *Traction test*

Traction test dilakukan dengan cara menggantungkan lengan hewan uji pada sebuah kawat yang direntangkan secara horizontal. Alat *Traction Test* yang digunakan terdiri dari sebuah kawat dengan panjang 60 cm dan sebuah tiang penyangga berjarak 30 cm dari bawah lantai. Hewan uji yang abnormal akan memerlukan waktu yang lebih lama untuk membalikkan badan dan cenderung segera terjatuh dari alat *Traction Test* dibandingkan dengan hewan uji yang normal. Hewan uji yang normal akan dengan cepat membalikkan badan dalam waktu kurang dari 5 detik dan mampu bertahan lebih lama pada posisi *Traction Test* tanpa terjatuh (Saputri *et al.*, 2021).

2. *Rotarod test*

Rotarod test dilakukan dengan cara yang cukup mudah yaitu, menempatkan hewan uji pada bagian rotor drum yang akan berputar dengan kecepatan awal 4 RPM, kemudian semakin lama semakin cepat yaitu 40 RPM. Mencit yang kelelahan akan jatuh diatas *counter Time and Trip Plate*, ini adalah adalah pelat yang berfungsi sebagai tempat jatuhnya mencit, pelat ini akan menghitung waktu yang ditempuh hewan uji selama penelitian. Waktu jatuh hewan uji akan ditampilkan secara

otomatis pada display dialat rotarod. Hewan uji yang normal akan memiliki jumlah jatuh yang lebih sedikit dibanding dengan hewan uji abnormal. (Djalil *et al.*, 2017).

3. *Swimming test*

Metode *swimming test* dilakukan dengan mengamati hewan yang dipaksa berenang dalam air hingga akhirnya mengalami keadaan *immobile* (diam) yang menandakan sedatif atau berkurangnya stamina, kemudian mencit yang diistirahatkan selama 30 menit, lalu diberikan perlakuan kembali, kemudian ulangi langkah yang sama sampai waktu yang ditentukan. Catat waktu kelelahan mencit. Hewan uji normal akan terlihat memiliki ketahanan berenang lebih lama dibanding hewan uji sedatif. Parameter dari uji ini, yaitu mencit tidak ada pergerakan kaki, ekor dan badan mencit tegak dipermukaan air serta kepala dibawah permukaan air selama 7 detik. (Biji *et al.*, 2020).

4. *Chimney test*

Metode *Chimney test* dilakukan dengan menempatkan mencit dalam silinder dengan panjang 30 cm dan diberi tanda pada ketinggian 30 cm. Diameter tabung silinder tersebut adalah 2,8 cm. Selanjutnya, silinder ditegakkan dalam posisi vertikal dan mencit akan berusaha memanjat dinding silinder. Mencit yang normal, akan berhasil memanjat dinding silinder hingga mencapai batas tanda yang telah ditandai, dalam waktu 30 detik. Panjatannya akan mencapai ketinggian 30 cm dari permukaan bawah silinder, sesuai dengan batas tanda yang diberikan. Pengamatan yang dilakukan pada *Chimney test*, adalah menilai kemampuan motorik dan keaktifan mencit, serta membandingkan performa mencit normal dengan mencit yang diinduksi sedatif (Hadinoto *et al.*, 2012).

H. Rotarod

Alat uji rotarod merupakan alat uji sedatif yang berfungsi untuk mengamati aktivitas motorik yang dimiliki oleh mencit. Alat rotarod merupakan alat pengukur aktivitas mencit yang mudah untuk digunakan, cara menggunakan alat ini yaitu, meletakan mencit pada alat rotarod, kemudian tekan tombol timer pada alat rotarod, mencit akan berlari pada alat rotarod, putaran pada alat rotarod makin lama akan semakin cepat. Rotarod dikendalikan dengan alat mikropsiker canggih, sehingga dapat menambahkan kontrol waktu yang tepat, kecepatan putaran awal pada

alat rotarod adalah 4 RPM, makin lama alat rotarod berputar makin cepat dengan kecepatan maksimal 40 RPM (Widyaningrum *et al.*, 2018).

Jumlah jatuh mencit pada alat rotarod, daya cengkram mencit saat berputar pada alat rotarod, pupil mata mencit, dan reflek balik badan mencit adalah hal yang diamati pada pengujian sedatif menggunakan alat rotarod. Mencit berputar pada alat rotarod dengan rentang waktu menit ke-15, 30, 60, dan 120. Penurunan efektivitas motorik pada mencit, karna efek sedatif dapat diketahui dari waktu jatuh mencit yang meningkat, miosis di pupil mata, daya cengkram yang melemah, dan reflek balik badan yang lambat (Djalil *et al.*, 2017).

I. Landasan teori

Daun selada (*Lactuca sativa* L.) merupakan daun yang berpotensi sebagai obat herbal yang berkhasiat sebagai sedatif. Daun selada memiliki kandungan triptofan dan lactucin yang berkhasiat sebagai sedatif. Lactucin dan triptofan terkandung dalam getah daun selada (Kurniawati 2007).

Pada penelitian Widyaningrum *et al.*, 2018 telah dilakukan pengujian efektifitas sedatif pada tikus putih *Rattus novvergincus*. Pengjian aktifitas sedatif menggunakan sampel ekstrak selada 100 mg/KgBB tikus, 200 mg/KgBB tikus, dan 300 mg/KgBB tikus. Ekstrak selada di uji menggunakan alat *traction test*, alat ini bekerja dengan cara menggantung mencit di kawat. Data yang digunakan adalah motorik balik badan dan latensi waktu jatuh pada menit ke-15, 30, 60, 120. Hasil dari penelitian adalah selada dapat memberikan efek sedatif. Dosis 300 mg kg/BB pada tikus putih dapat emberikan efek sedatif yang baik. Perlunya penelitian lebih lanjut mengenai dosis yang efektif untuk membuktikan efektifitas selada sebagai sedatifa.

Diazepam merupakan golongan benzodiazepin yang bekerja dengan cara berikatan dengan komponen makromolekul reseptor GABA dimembran neuron system saraf pusat. Pengikatan tersebut mengakibatkan terbukanya kanal klorida, memungkinkan masuknya ion klorida ke dalam sel, peningkatan potensial listrik di sepanjang membrane sel dan menyebabkan sel sukar tereksitasi. Gamma Aminobutyric Acid (GABA) adalah neurotransmitter paling umum disistem saraf pusat, bekerja dengan mengurangi rangsangan neuron sehingga GABA menghasilkan efek menenangkan (Sutardi, 2020).

Rotarod merupakan alat yang dapat berputar 360° pada porosnya dengan gerakan vertikal. Jumlah binatang yang dipakai dalam satu bilik adalah satu ekor. Latensi waktu yang digunakan pada uji sedatif adalah 15 menit, 30 menit, 60 menit, dan 120 menit. Data yang digunakan untuk mengukur keefektivitasan ekstrak dalam memberikan efek sedatif dapat diketahui dari waktu jatuh mencit yang meningkat, miosis di pupil mata, daya cengkram yang melemah, dan reflek balik badan yang lambat (Djalil *et al.*, 2017).

J. Hipotesis

Hipotesis penelitian disusun berdasarkan landasan teori dalam penelitian ini adalah:

1. Ekstrak daun selada (*Lactuca sativa* L.) mempunyai efek sedatif pada mencit putih (*Mus musculus*).
2. Dosis efektif ekstrak daun selada (*Lactuca sativa* L.) untuk memberikan efek sedatif pada mencit putih (*Mus musculus*), yaitu ekstrak daun selada 144,2988 mg/kg BB .