

Uji Efektivitas Sedatif-Hipnotik Ekstrak Daun Keji Beling (*Strobilanthes crispera* Blume) terhadap Mencit Putih Jantan

Sedative-Hypnotic Effectiveness of the Extract of *Strobilanthes crispera* Blume in Male Mice

Gita Novelatika Friatna, Lela Lailatul Khumaisah*, Devi Indah Anwar

Program Studi Kimia, Universitas Muhammadiyah Sukabumi
Jl. R. Syamsudin, S.H. No. 50, Cikole, Kota Sukabumi 43113, Indonesia
*Corresponding author email: lelakhumaisah@ummi.ac.id

ABSTRAK

Insomnia merupakan sebuah gangguan tidur yang bisa menimbulkan banyak masalah kesehatan, seperti menurunnya sistem kekebalan tubuh serta tekanan darah tinggi, sehingga perlu penanganan yang serius. Penanganan insomnia biasanya dilakukan dengan cara pemberian golongan obat sedatif-hipnotik seperti benzodiazepin dan barbiturat. Namun, golongan obat tersebut mempunyai efek samping yang berbahaya, mulai dari mual, sakit kepala ringan hingga vertigo. Penelitian tentang obat insomnia dari bahan alam telah banyak dilakukan. Salah satunya yaitu mengenai potensi keji beling (*Strobilanthes crispera* Blume) terhadap sedatif-hipnotik yang dilakukan secara *in silico* menggunakan metode *molecular docking* dan membuktikan bahwa kandungan d-limonen pada daun keji beling memiliki hasil yang paling baik terhadap aktivitas sedatif-hipnotik. Penelitian lanjutan ini bertujuan untuk mengetahui keefektifan ekstrak daun keji beling terhadap efek sedatif-hipnotik pada mencit. Metode yang digunakan adalah *fireplace test*, dengan parameter pengujian berupa lamanya waktu mencit untuk keluar dari dalam tabung yang diletakkan di atas penangas, hal ini untuk mengetahui berapa lama penurunan aktivitas gerak pada mencit. Objek penelitian sebanyak 15 ekor mencit jantan dibagi menjadi 5 kelompok yaitu, kontrol negatif (akuades), kontrol positif (diazepam 2 mg/70kgBB), perlakuan dosis 1 (200 mg/kgBB), dosis 2 (400 mg/kgBB), dan dosis 3 (600 mg/kgBB). Hasil penelitian menunjukkan bahwa rata-rata waktu mencit keluar dari tabung pada masing-masing kelompok perlakuan berturut-turut adalah 5, 120, 87, 118, dan 123 detik. Dari hasil penelitian ini, dosis III mempunyai efek sedatif-hipnotik yang lebih baik dari kontrol positif. Dari data yang didapatkan serta analisis ANOVA yang sudah dilakukan, dapat disimpulkan bahwa dosis 600 mg/kgBB memiliki efek yang lebih baik jika dibandingkan dengan kontrol positif yaitu diazepam.

Kata kunci: *Fireplace test*, insomnia, sedatif-hipnotik, *Strobilanthes crispera*

ABSTRACT

Insomnia is a sleep disorder that can cause various health problems, so it needs serious treatment. A previous study on the potential for sedative-hypnotics (*Strobilanthes crispera* Blume) was conducted *in silico* using the molecular docking method and proved that the d-limonene content in keji beling leaves had the best results on sedative-hypnotic activity. This research is a follow-up study that aims to determine the effectiveness of the keji beling leaf extract on the sedative-hypnotic effect in mice. The method used is the fireplace test method, with the test parameter in the form of the length of time the mice try to climb or jump from the tube placed on the bath. The object of the study were 15 male mice which were divided into 5 groups, namely, negative control group (aquades), positive control group (diazepam 2 mg/70kgBW), treatment group at dose I (200 mg/kg), dose II (400 mg/kg), and dose III (600 mg/kg). The results obtained were analyzed using ANOVA and continued with Duncan's test. The ANOVA results showed that the *Strobilanthes* extract had a significant value of $p < 0.05$, which means that there was an effect of the given extract. Further analysis using Duncan's test in the positive control group with the treatment group at dose 2 (400 mg/Kg) and dose 3 (600 mg/Kg) showed that the results were not significantly different. This means that the dose has the same effect when compared to the positive control, namely diazepam.

Keywords: *Fireplace test*, insomnia, sedative-hypnotic, *Strobilanthes crispera*

Pendahuluan

Insomnia merupakan gangguan tidur yang disebabkan karena psikologis dan fisik secara signifikan (Alnamer et al. 2012). Seseorang yang mengalami gangguan tidur seringkali menganggap lumrah dan remeh pada kebiasaan tersebut dan

jarang yang mencari informasi maupun solusinya. Padahal tidur adalah proses otak yang dibutuhkan seseorang agar bisa berfungsi dengan baik. Risiko kecelakaan lalu lintas oleh penderita insomnia pun lebih tinggi daripada yang tidak insomnia. Hal ini dikemukakan oleh Lin et al. (2021) dimana angka

risiko kecelakaan lalu lintas pada kelompok usia 18 tahun 1,23 kali lebih tinggi pada orang dengan insomnia dibandingkan mereka yang tidak menderita insomnia dan pada kelompok usia 25-44, risikonya 1,80 kali lebih tinggi pada orang dengan insomnia. Selain itu, risiko kecelakaan lalu lintas dengan insomnia masing-masing 1,46 dan 1,29 kali lebih tinggi daripada mereka yang tidak kurang tidur. Risiko kecelakaan lalu lintas berulang oleh penderita insomnia 2,06 kali lebih tinggi daripada mereka yang tidak insomnia. Bahkan Di Amerika Serikat, kecelakaan yang berhubungan dengan insomnia memakan biaya tahunan sekitar \$ 100 juta (Amir, 2007).

Insomnia disebabkan karena kadar hormon kortisol (hormon stres) meningkat dan hormon melatonin (pengatur tidur) menurun di otak (Chang, 2017). Pandemi COVID-19 juga menjadi salah satu penyebab terjadinya insomnia. 21 penelitian menyatakan bahwa angka prevalensi insomnia selama pandemi sebesar 43,76% (Mahmud *et al.* 2021). Kasus insomnia selama pandemi lebih tinggi daripada depresi. Hal ini dikemukakan oleh Xu *et al.*, (2021) di mana pasien terinfeksi COVID-19 setelah 2 minggu pulang menunjukkan angka prevalensi yang tinggi (26,45%), sementara angka depresi relatif rendah (9,92%). Gangguan tidur ini memiliki dampak negatif yang mempengaruhi kesehatan kognitif, fisik, dan juga emosional (Berkley *et al.* 2020).

Untuk mengatasi insomnia, masyarakat luas biasa mengonsumsi obat sintetik seperti benzodiazepin, zaleplon, dopamin, zolpidem, dan zolpiklon. Obat ini bertindak sebagai sedatif-hipnotik yang mampu menghambat aktivitas sistem saraf pusat. Senyawa sedatif-hipnotik memiliki kemampuan untuk meningkatkan aktivitas GABA (*Gamma Amino Butyric Acid*) yang nantinya akan menghambat proses penghantaran sinyal ditandai dengan adanya penurunan aktivitas motorik serta kepekaan pada rangsangan dari lingkungan. Akan tetapi, beberapa obat tersebut berdampak buruk bagi kesehatan karena mampu menyebabkan gangguan pernapasan, mual, dan tekanan darah menurun. Sehingga, dibutuhkan alternatif obat insomnia alami yang berasal dari tumbuhan untuk mengurangi efek samping yang ditimbulkan.

Tumbuhan mengandung beberapa senyawa aktif yang mampu mencegah dan mengobati berbagai penyakit (Haida *et al.* 2020). Salah satunya yaitu terkait aktivitas sedatif-hipnotik. Tumbuhan memiliki kemampuan sedatif hipnotik karena mengandung senyawa d-limonen, linalool, linalil asetat, santalol, kaemferol, luteolin, b-sitosterol, stigmaterol, dan baicalein (Guo *et al.* 2020; Zhong *et al.* 2019). Beberapa senyawa tersebut juga terdapat dalam daun keji beling (*Strobilanthes crispus* L.) dan telah dibuktikan oleh (Inayah *et al.*, 2021) secara *in-silico* dengan metode *molecular docking* bahwa kandungan d-limonen dalam daun keji beling merupakan senyawa yang paling berpotensi sebagai sedatif hipnotik karena memiliki nilai energi ikatan sebesar

(-4,2 kkal/mol) mendekati nilai energi ikatan dengan ligan alami reseptor GABA (-4,3 kkal/mol) dan benzodiazepin sebagai kontrol positif (-4,4 kkal/mol).

Metode *molecular docking* merupakan studi awal untuk mengetahui potensi sedatif hipnotik dalam daun keji beling. Oleh karena itu, perlu dilakukan uji praklinis secara farmakologi menggunakan variasi konsentrasi ekstrak yang dilakukan pada hewan uji. Penggunaan variasi dosis kelompok uji ini mempunyai tujuan untuk mengetahui dosis dengan pemberian yang tepat.

Metode Penelitian

Alat dan Bahan

Alat yang digunakan adalah set alat maserasi, *vacuum rotary evaporator*, corong *buchner*, stopwatch, blender, neraca analitik, *hotplate*, mistar, senter, sudip, peralatan gelas, timbangan mencit, dan spuit oral. Bahan yang diperlukan adalah kertas saring *whatman*, n-heksana, asam asetat glasial (Ac_2O), asam klorida (HCl), kalium iodida (KI), iodium, serbuk magnesium, feri klorida (FeCl_3), asam sulfat (H_2SO_4), diazepam, dan akuades.

Jalannya Penelitian

1. Determinasi tumbuhan

Determinasi sampel tumbuhan dilakukan di Laboratorium Biologi, Fakultas Keguruan dan Ilmu Pendidikan, Universitas Muhammadiyah Sukabumi.

2. Penyiapan sampel

Sampel yang digunakan adalah daun keji beling yang diperoleh dari daerah Selabintana, Kabupaten Sukabumi, Jawa Barat. Sampel dibersihkan, lalu dikering-anginkan. Setelah itu, dihaluskan hingga berbentuk serbuk (*simplicia*) menggunakan blender.

3. Ekstraksi sampel

Simplicia dimaserasi dengan menggunakan pelarut n-heksana selama 3x24 jam dalam wadah tertutup. Filtrat yang diperoleh lalu dipisahkan dengan *vacuum rotary evaporator*, ekstrak kental ditimbang lalu dihitung persen rendemennya menggunakan rumus:

$$\% \text{ Rendemen} = \frac{\text{Bobot akhir}}{\text{Bobot awal}} \times 100\%$$

4. Skrining fitokimia (Harborne, 1987)

Uji alkaloid dilakukan dengan menambahkan ekstrak keji beling ke HCl 1% lalu ditambahkan 1 ml pereaksi wagner. Perubahan warna menjadi cokelat kemerahan menandakan bahwa ekstrak mengandung alkaloid. Uji saponin dilakukan dengan menambahkan ekstrak keji beling dalam 10 ml akuades, lalu dilakukan pengocokan, jika berbusa menandakan hasil positif uji saponin. Uji steroid dan triterpeneoid dilakukan dengan menambahkan ekstrak keji beling dengan 1 ml asam asetat glasial dan asam

sulfat. Terbentuknya warna merah pada lapisan bawah menandakan adanya triterpenoid dan adanya warna hijau pada lapisan atas menandakan positif mengandung steroid. Uji terpenoid dilakukan dengan menambahkan ekstrak keji beling pada 2 ml kloroform dan 3 ml asam sulfat pekat, lalu dipanaskan selama 3 menit. Reaksi positif menandakan adanya terpenoid. Uji tannin dilakukan dengan menambahkan ekstrak keji beling pada 5 ml akuades dan beberapa tetes FeCl 5%. Reaksi positif ditunjukkan dengan adanya perubahan warna menjadi hijau-kehitaman. Uji flavonoid dilakukan dengan menambahkan ekstrak keji beling ke dalam 100 ml air panas, lalu dididihkan selama 5 menit dan disaring. Filtrat diambil sebanyak 5 ml, ditambahkan 0,005 mg serbuk Mg dan 1 ml HCl pekat, lalu dikocok. Reaksi positif ditunjukkan dengan adanya perubahan warna menjadi kuning, merah atau pink.

2. Pengadaptasian hewan uji

Pengadaptasian hewan uji dilakukan di selama 1 minggu sebelum nantinya diberi perlakuan. Sebelum perlakuan, hewan uji harus dipuaskan selama 18 jam tetapi masih diberi minum.

3. Pembuatan sediaan uji

Larutan diazepam sebagai kontrol positif dibuat dengan menggerus tablet diazepam 2 mg/70kgBB, dosis ini kemudian dikonversi ke dosis mencit lalu serbuk diazepam sesuai diambil sesuai dengan perhitungan, volume pemberian untuk mencit yang direkomendasikan adalah 0,5 ml (Nugroho, 2018).

Dosis ekstrak sampel yang dibuat yaitu 200, 400, dan 600 mg/kgBB. Dosis ekstrak dikonversi ke dosis mencit terlebih dahulu, setelah mendapat hasil berat sampel yang ditimbang lalu ekstrak dicampurkan dengan Na-CMC 0.5%.

4. Pengujian sedatif-hipnotik

Sebanyak 15 hewan uji dibagi menjadi 5 kelompok, masing-masing kelompok menggunakan 3 mencit yaitu kontrol positif (diazepam), kontrol negatif (akuades), dosis (200, 400, dan 600 mg/kgBB). Penelitian ini sudah memenuhi protokol penggunaan hewan uji, karena sudah memperoleh surat kaji etik dari Komisi Etik Penelitian Kedokteran Dan Kesehatan Universitas Muhammadiyah Prof. Dr. Hamka (KEPKK-UHAMKA).

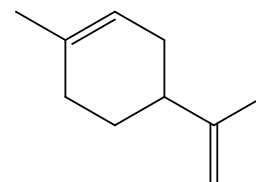
Pengujian menggunakan metode *fireplace test*. Mencit ditempatkan dalam gelas kimia, mencit biasa akan berusaha memanjat keluar dari tabung dalam waktu 30 detik. Sedangkan mencit yang memiliki efek sedatif-hipnotik akan memanjat keluar dari tabung lebih dari 30 detik (Alnamer, 2012).

Analisa Data

Analisa data menggunakan *oneway ANOVA* dengan tingkat kepercayaan 95%, lalu dilanjutkan dengan *post hoc test* (uji Duncan).

Hasil dan Pembahasan

Hasil determinasi tumbuhan menyatakan bahwa tumbuhan dengan nama daerah keji beling memiliki nama ilmiah *Strobilanthes crista* Blume. Dalam pembuatan ekstrak digunakan metode maserasi untuk mencegah rusaknya senyawa-senyawa termolabil pada sampel. Pelarut yang digunakan untuk proses maserasi pada penelitian ini adalah n-heksana. Pelarut n-heksana dipilih karena senyawa target yang akan ditarik dari proses ekstraksi maserasi ini yaitu d-limonen yang juga merupakan senyawa non-polar. Berikut **Gambar** struktur d-limonen.



Gambar 1. Struktur d-limonen.

Bobot ekstrak kental daun keji beling diperoleh sebesar 3,65gram dengan rendemen 0,5562%. Kecilnya nilai rendemen menunjukkan bahwa senyawa yang bersifat non-polar pada sampel daun keji beling berjumlah sedikit. Beberapa penelitian yang menggunakan heksana sebagai pelarut juga memperoleh rendemen ekstrak yang kecil, contoh kasus diantaranya yang dilakukan oleh Romadanu *et al.* (2014) dan Astuti *et al.* (2014) menghasilkan rendemen dari ekstrak heksana berturut-turut adalah sebesar 0,108% dan 1,22%. Asthary *et al.* (2014) juga melakukan ekstraksi dengan pelarut heksana dan diperoleh ekstrak kental sebesar 15,67gram dari 1,5 kg simplisia dengan rendemen 1%.

Pada **Tabel 1** menunjukkan hasil skrining fitokimia ekstrak daun keji beling yang bereaksi positif pada senyawa golongan alkaloid, flavonoid, saponin, steroid, dan terpenoid.

Tabel 1. Hasil skrining fitokimia

Golongan Senyawa	Keterangan
Alkaloid	+
Saponin	+
Tanin	-
Flavonoid	+
Steroid	+
Triterpenoid	-
Terpenoid	+

d-Limonen yang menjadi senyawa target pada penelitian ini karena memiliki aktivitas sedatif-hipnotik termasuk golongan senyawa terpenoid, dan terbukti pada uji terpenoid ekstrak daun keji beling memperoleh hasil yang positif, dan terbukti dari penelitian Sulastri *et al.* (2018) bahwa daun keji

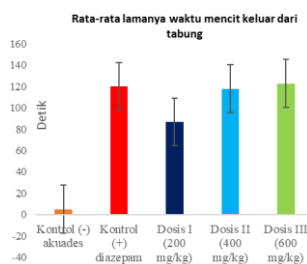
beling ini mengandung d-limonen, yang dianalisa menggunakan GC-MS.

Senyawa yang berperan sebagai sedatif-hipnotik yang juga ada pada daun keji beling diantaranya adalah, kaemferol (Al Henhena *et al.* 2015; Alnamer *et al.* 2012; Ghasemzadeh *et al.* 2015; Guo *et al.* 2020; Liza *et al.* 2012), luteolin (Al Henhena *et al.* 2015; Alnamer *et al.* 2012; Guo *et al.* 2020; Liza *et al.* 2012), apigenin (Ghasemzadeh *et al.* 2015; Liza *et al.* 2012; Zick *et al.* 2011), stigmasterol, b-sitosterol (Cheong *et al.* 2016; Chua *et al.* 2019; Guo *et al.* 2020; Koay *et al.* 2013; Yaacob *et al.* 2015), asam kafeik, asam ferulik (Alnamer *et al.* 2012; Ghasemzadeh *et al.* 2015), linalool (Chua *et al.* 2019; Zhong *et al.* 2019), dan d-limonen (Sulastri *et al.* 2018; Zhong *et al.* 2019). Senyawa tersebut telah dianalisis secara *in silico* dengan metode *molecular docking* oleh Inayah *et al.* (2021) dimana d-limonen menjadi senyawa yang paling berpotensi terhadap aktivitas sedatif-hipnotik karena mempunyai nilai afinitas yang mendekati nilai dari kontrol positif benzodiazepin.

Pengujian sedatif-hipnotik dilakukan secara *in vivo* dengan menggunakan metode *fireplace test*. Parameter pengujian ditentukan dengan membandingkan rata-rata waktu mencit mencoba keluar dari tabung, semakin lama waktu mencit keluar dari tabung maka semakin baik efek sedatif-hipnotik yang ditimbulkan. Hal ini diukur untuk melihat berapa lama waktu penurunan aktivitas lokomotor pada mencit.

Dosis ekstrak heksana daun keji beling yang digunakan yaitu 200, 400, dan 600 mg/kgBB. Begum *et al.* (2019) menyatakan bahwa dosis 200 dan 400 mg/kg mempunyai efek sedatif-hipnotik pada tumbuhan *Thunbergia erecta* yang satu famili dengan keji beling yaitu famili *Acanthaceae*, dan mengandung senyawa d-limonen. Lim *et al.* (2012) menguji toksisitas akut secara oral ekstrak heksana daun keji beling dalam rentang dosis 150 – 600 mg/kg dan didapatkan hasil bahwa dalam rentang angka tersebut ekstrak daun keji beling aman.

Berdasarkan **Gambar 2**, rata-rata lamanya mencit keluar dari tabung pada masing-masing kelompok perlakuan adalah 5, 120, 87, 118 dan 123 detik. Jika dibandingkan dengan kontrol positif, dosis I memiliki waktu yang jauh lebih sebentar, sedangkan dosis 2 dan dosis 3 memiliki waktu rata-rata yang hampir sama dengan dengan kontrol positifnya.



Gambar 2. Grafik perbandingan rata-rata waktu mencit keluar dari tabung

Data kuantitatif tersebut juga dianalisis dengan bantuan program SPSS. Hasil analisis uji duncan menunjukkan bahwa dosis I (200 mg/Kg) dan kontrol negatif memiliki hasil yang berbeda makna, yang berarti bahwa pada dosis tersebut tidak memiliki efek lebih baik dari kontrol positif. Sedangkan, pada kelompok perlakuan dosis 2 (400 mg/Kg) dan dosis 3 (600 mg/Kg) dengan kontrol positif memberikan hasil berbeda tidak bermakna, artinya pada dosis tersebut memiliki efek yang sama jika dibandingkan dengan kontrol positif yaitu diazepam.

Diazepam adalah golongan obat benzodiazepin yang menghasilkan efek klinisnya melalui interaksi dengan komponen pada reseptor GABA_A, yang mengakibatkan terbukanya saluran ion klorida, lalu memungkinkan masuknya ion klorida ke dalam sel sehingga peningkatan potensial listrik terjadi di sepanjang membran sel (Korpi *et al.* 2009).

Gamma-aminobutyric acid (GABA) merupakan neurotransmitter penghambat utama dalam sistem saraf pusat (SSP). GABA mengurangi aktivitas neuron sel target melalui pengikatannya ke reseptor GABA yang ada dipermukaan sel. Ada 3 jenis reseptor GABA yaitu, GABA_A, GABA_B, dan GABA_C. Penelitian terdahulu yang dilakukan oleh Inayah *et al.* 2021 menyatakan bahwa d-limonen berinteraksi dengan residu asam amino tirosin dan fenilalanin. Tirosin dan fenilalanin merupakan asam amino yang keduanya memiliki efek sebagai anti-depresan dan berguna dalam pengobatan depresi dan kecemasan. Tirosin merupakan komponen dari domain pengikatan GABA yang mengikat pada ligan dan mengarah pada pembukaan saluran ion sehingga menyebabkan hiperpolarisasi atau keadaan didalam neuron lebih negatif daripada diluar neuron (Tores & Weiss, 2002).

Kesimpulan

Dosis efektif ekstrak heksana daun keji beling terhadap aktivitas sedatif-hipnotik yaitu dosis 400 mg/kg dan 600 mg/kg, karena memiliki efek yang sama dengan kontrol positif.

Daftar Pustaka

- Alnamer, R., Alaoui, K., Bouidida, E. H., Benjouad, A., & Cherrah, Y. 2012. Sedative and hypnotic activities of the methanolic and aqueous extracts of *Lavandula officinalis* from Morocco. *Advances in Pharmacological Sciences*. 2012: 270824. doi: 10.1155/2012/270824
- Al-Henhena, N., Khalifa, S. A. M., Ying, R. P. Y., Ismail, S., Hamadi, R., Shawter, A. N., Idris, A. M., Azizan, A., Al-Wajeeh, N. S., Abdulla, M. A., & El-Seedi, H. R. 2015. Evaluation of chemopreventive potential of *Strobilanthes crispus* against colon cancer formation *in vitro* and *in vivo*. *BMC Complementary and Alternative Medicine*. 15(1): 419. doi: 10.1186/s12906-015-0926-7
- Amir, N. 2007. Gangguan tidur pada lanjut usia - Diagnosis dan penatalaksanaan. Cermin Dunia Kedokteran.
- Astary, A.A., Yuharmen., Teruna, H.Y. 2014. Isolasi dan uji toksisitas senyawa metabolit sekunder dari ekstrak n-heksana daun tumbuhan *Polyalthia rumphii*

- (B) Merr. (Annonaceae). Repositori Universitas Riau.
- Astuti, M.D., Umaningrum, D., Mustikasari, K. 2014. Toksisitas ekstrak n-heksana dan metanol daun kelompok tambahan tumbuhan permot (*Passiflora foetida* L). *Jurnal Sains dan Terapan Kimia*. 8(2): 80-86.
- Begum, A., Hossen, A., Moly, A. A., & Bhuiyan, M. R. 2019. In vivo sedative and anxiolytic activities of *Thunbergia erecta* (Acanthaceae) leaves activate gamma-aminobutyric acid (GABA) mediated hyperpolarization in Swiss albino mice. *Pharmacology and Pharmacy*. 10(4): 177-193. <https://doi.org/10.4236/pp.2019.104016>
- Berkley, A. S., Carter, P. A., Yoder, L. H., Acton, G., & Holahan, C. K. 2020. The effects of insomnia on older adults' quality of life and daily functioning: A mixed-methods study. *Geriatric Nursing*. 41(6):832-838. doi: 10.1016/j.gerinurse.2020.05.008.
- Chang, W. P., & Lin, C. C. 2017. Relationships of salivary cortisol and melatonin rhythms to sleep quality, emotion, and fatigue levels in patients with newly diagnosed lung cancer. *European Journal of Oncology Nursing*. 29: 79-84. doi: 10.1016/j.ejon.2017.05.008.
- Cheong, B. E., Zakaria, A., Ying, A., Cheng, F., Peik, & Teoh, L. 2016. GC-MS analysis of *Strobilanthes crispus* plants and callus. *Transactions on Science and Technology*, 3(1-2): 155 - 161.
- Chua, L. Y. W., Chua, B. L., Figiel, A., Chong, C. H., Wojdylo, A., Szumny, A., & Choong, T. S. Y. 2019. Antioxidant activity, volatile and phytosterol contents of *Strobilanthes crispus* dehydrated using conventional and vacuum microwave drying methods. *Molecules*. 24(7): 1397. doi: 10.3390/molecules24071397.
- Ghasemzadeh, A., Jaafar, H. Z. E., & Rahmat, A. 2015. Phytochemical constituents and biological activities of different extracts of *Strobilanthes crispus* (L.) Bremek leaves grown in different locations of Malaysia. *BMC Complementary and Alternative Medicine*. 15(1):422. doi: 10.1186/s12906-015-0873-3.
- Guo, J., Lou, M. P., Hu, L. L., & Zhang, X. 2020. Uncovering the pharmacological mechanism of the effects of the Banxia-Xiakucao Chinese herb pair on sleep disorder by a systems pharmacology approach. *Scientific Reports*. 10(1):20454. doi: 10.1038/s41598-020-77431-1.
- Haida, Z., Nakasha, J., & Hakimian, M. 2020. Phenolics content and antioxidant properties of *Strobilanthes crispus* as affected by different extraction solvents. *Fundamental and Applied Agriculture*, 5(4): 584-589.
- Harborne, J. 1987. *Metode Fitokimia: Penuntun Cara Modern Menganalisis Tumbuhan*. Cetakan kedua. Penerjemah: Padmawinata, K. dan I. Soediro. Bandung: Penerbit ITB.
- Inayah, S., Gita, N.F., Bagas, K.J., Rizandi, J. 2021. Potensi daun keji beling (*Strobilanthes crispus* L.) sebagai kandidat obat untuk penderita insomnia melalui molecular docking senyawa sedatif hipnotik. *Laporan Akhir: PKM RE*. Sukabumi: Universitas Muhammadiyah Sukabumi.
- Koay, Y. C., Wong, K. C., Osman, H., Eldeen, I. M. S., & Asmawi, M. Z. 2013. Chemical constituents and biological activities of *Strobilanthes crispus* L. *Records of Natural Products*, 7(1): 59-64.
- Korpi, E. R., Mattila, M. J., Wisden, W., & Luddens, H. 2007. GABA(A)-receptor subtypes: Clinical efficacy and selectivity of benzodiazepine site ligands. *Annals of Medicine*. 29(4):275-82. doi: 10.3109/07853899708999348.
- Lim, K. T., Lim, V., & Chin, J. H. 2012. Subacute oral toxicity study of ethanolic leaves extracts of *Strobilanthes crispus* in rats. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*. 2(12): 948-952. doi: 10.1016/S2221-1691(13)60005-2.
- Lin, Y. C., Sun, C. A., Lin, H. T., Perng, H. J., Chung, C. H., Lin, C. S., Lai, C. H., Chien, W. C., & Tsai, C. S. 2021. Increased risk of road traffic injuries in individuals with insomnia. *Journal of Transport & Health*. 21: 101030. doi: 10.1016/j.jth.2021.101030.
- Liza, M. S., Abdul Rahman, R., Mandana, B., Jinap, S., Rahmat, A., Zaidul, I. S. M., & Hamid, A. 2012. Supercritical fluid extraction of bioactive flavonoid from *Strobilanthes crispus* (Pecah Kaca) and its comparison with solvent extraction. *International Food Research Journal*. 19 (2): 503-508.
- Mahmud, S., Hossain, S., Mueyed, A., Islam, M. M., & Mohsin, M. 2021. The global prevalence of depression, anxiety, stress, and, insomnia and its changes among health professionals during COVID-19 pandemic: A rapid systematic review and meta-analysis. *Heliyon*. 7(7): e07393. doi: 10.1016/j.heliyon.2021.e07393.
- Nugroho, R. 2018. Mengenal Mencit sebagai Hewan Laboratorium. Samarinda: Mulawarman University Pres.
- Romadanu., Rachmawati, S.H., Lestari, S.D. 2014. Pengujian aktivitas antioksidan ekstrak bunga lotus (*Nelumbo nucifera*). *Jurnal Fishtech*. 3(1): 1-7. doi: <https://doi.org/10.36706/fishtech.v3i1.3523>
- Seljeset, S., Bright D. P., Thomas P, Smart, T. G. 2018. Probing GABA A receptors with inhibitory neurosteroids. *Neuropharmacology*. 36: 23-36. doi: 10.1016/j.neuropharm.2018.02.008.
- Sulastri, L., Lestari, R. M., & Simanjuntak, P. 2021. Isolasi dan identifikasi senyawa kimia monoterpen dari fraksi etil asetat daun keji beling (*Strobilanthes crispus* (L.) Blume) yang mempunyai daya sitotoksik. *Jurnal Fitofarmaka Indonesia*, 8 (1): 12-17.
- Torres, V. I., & Weiss, D. S. 2002. Identification of a tyrosine in the agonist binding site of the homomeric $\rho 1$ γ -aminobutyric acid (GABA) receptor that, when mutated, produces spontaneous opening. *Journal of Biological Chemistry*, 277(46), 43741-43748. <https://doi.org/10.1074/jbc.M202007200>.
- Xu, F., Wang, X., Yang, Y., Zhang, K., Shi, Y., Xia, L., Hu, X., & Liu, H. 2021. Depression and insomnia in COVID-19 survivors: A cross-sectional survey from Chinese rehabilitation centers in Anhui province. *Sleep Medicine*. 91:161-165. doi: 10.1016/j.sleep.2021.02.002.
- Yaacob, N. S., Yankuzo, H. M., Devaraj, S., Wong, J. K. M., & Lai, C. S. 2015. Anti-tumor action, clinical biochemistry profile and phytochemical constituents of a pharmacologically active fraction of *S. crispus* in NMU-induced rat mammary tumour model. *PLoS ONE*. 10 (5): 1-20.
- Zhong, Y., Zheng, Q., Hu, P., Huang, X., Yang, M., Ren, G., Du, Q., Luo, J., Zhang, K., Li, J., Wu, H., Guo, Y., & Liu, S. 2019. Sedative and hypnotic effects of compound Anshen essential oil inhalation for insomnia. *BMC Complementary and Alternative Medicine*. 19(1), 1-11.
- Zick, S. M., Wright, B. D., Sen, A., & Arnedt, J. T. 2011. Preliminary examination of the efficacy and safety of

a standardized chamomile extract for chronic primary insomnia: A randomized placebo-controlled pilot study. BMC Complementary and

Alternative Medicine. 11: 78. doi: 10.1186/1472-6882-11-78.