



Efek *Coriandri fructus* (Ketumbar) terhadap *Slow Wave Sleep* (SWS)

The effect of Coriandri fructus (Ketumbar) on Slow Wave Sleep (SWS)

Lili Indrawati¹, Trully D. Sitorus²

¹Department of Pharmacology, Faculty of Medicine YARSI UNIVERSITY, Jakarta

²Department of Pharmacology, Faculty of Medicine PADJADJARAN UNIVERSITY, Bandung

KEYWORDS *sleep medicine, quality of sleep*

ABSTRACT *Traditional remedies have been used by Indonesian people for centuries. One of them which is empirically used as hypnotic sedative is coriandri fructus. The objective of this study was to find out whether coriandri fructus could be used as a sleep medicine by measuring the sleep quality induced. In this study, a true experimental design was employed. Applying a purposive sampling method, 11 apparently healthy adult male fulfilling the inclusion criteria were selected. Each subject was induced to sleep three times, 7.5 hours each and observation through overnight polysomnography was carried out following each treatment. Lorazepam, placebo and coriandri fructus was used to induce the first, second and third sleep respectively. Parameters used in this experiments were Latency to Slow Wave Sleep, Total Time in SWS, and the distribution of SWS. This study showed that Lorazepam tend to suppress the Latency to SWS compare with the control and Coriandri fructus. There was no SWS deprivation in all groups. Lorazepam tend to suppress SWS on the last 2,5 hours of sleep.*

Sekitar 30% dari populasi di Amerika, mengeluh tidak dapat beristirahat pada malam hari, sedangkan di Brazil sekitar 40% dari populasi mengalami hal yang sama. Dari penelitian WHO dilaporkan bahwa sebanyak 27% dari 26.000 pasien di pelayanan kesehatan primer di 15 negara mengalami insomnia persisten (Lamberg, 1997; Lamberg, 1997a).

Insomnia dapat menimbulkan masalah bagi individu maupun masyarakat, antara lain menyebabkan peningkatan kecelakaan lalu lintas, ketidakhadiran dan kecelakaan di tempat kerja, serta menurunkan prestasi siswa di kelas. Hal tersebut sebagai akibat insomnia di siang hari menyebabkan penurunan kewaspadaan, konsentrasi, dan daya ingat serta suasana hati depresif. Penderita insomnia kronik sering menyatakan bahwa insomnia dapat merusak kualitas hidup mereka. Penelitian prospektif jangka panjang selama 34 tahun terhadap 1000 mahasiswa pria di Universitas Johns Hopkins menunjukkan bahwa insomnia pada laki-laki muda berhubungan dengan gangguan psikiatrik terutama gangguan depresi dan *distress* (Lamberg, 1997).

Benzodiazepin adalah hipnotik yang paling banyak diresepkan untuk pasien insomnia oleh karena dapat menyebabkan kantuk dengan cara memperpendek masa laten permulaan tidur.

Lorazepam, salah satu golongan benzodiazepin, pada dosis terapi secara umum menekan aktivitas fisik, menurunkan respon terhadap rangsangan emosi, dan bersifat menenangkan, namun lorazepam mempengaruhi distribusi dan lamanya *Rapid Eye Movement Sleep (REMS)* dan *Slow Waves Sleep (SWS)* (Carskadon dan Dement, 1994).

Pada penelitian dengan perlakuan deprivasi terhadap fase 4 secara selektif, terjadi peningkatan fase 4 ketika subjek diijinkan tidur tanpa gangguan (Bonnet, 1994). Terdapat konsensus bahwa SWS khususnya penting dalam proses restorasi fisik. Tidur REM mungkin membantu dalam konsolidasi *learning* (Hobbs, *et al.*, 1996). Meskipun belum diketahui dengan pasti fungsi dari tidur REM dan SWS, tetapi jelas bahwa manusia membutuhkan tidur REM maupun SWS karena setelah dilakukan deprivasi terhadap tidur REM maupun SWS, subjek akan meningkatkan jumlah maupun lamanya tidur REM atau SWS pada malam *recovery* (Bonnet, 1994).

Correspondence:

dr. Lili Indrawati, MKes., Department of Pharmacology, Faculty of Medicine YARSI UNIVERSITY, Jakarta, Jalan Letjen Suprpto, Cempaka Putih, Jakarta 10510, Telephone: (021)4206674, 4206675, 4206676 Fax.: 4243171, Email: lili_zain@yahoo.com

Kualitas tidur yang baik umumnya menunjukkan *Sleep Onset Latency (SOL)* yang tidak terlalu panjang dan *Number of Stage Shift (NSS)* yang tidak terlalu sering. Selain itu jumlah SWS harus cukup khususnya pada dua sampai empat jam pertama (Gaillard, 1994), sedangkan episode tidur REM di-harapkan menjadi sangat dominan pada sepertiga bagian terakhir malam (Carskadon dan Dement, 1994).

Obat-obatan yang menginduksi tidur, seperti benzodiazepin, antihistamin, antidepresan, dan barbiturat dapat menimbulkan kekantukan pada hari berikutnya (kekantukan di siang hari). Kekantukan di siang hari juga berhubungan dengan kualitas dan kontinuitas tidur pada malam sebelumnya (Roth, *et al.*, 1994). Kekantukan yang terjadi pada hari berikutnya disebabkan oleh waktu paruh eliminasi obat yang panjang dan menurunnya kualitas tidur yang disebabkan pengaruh obat-obatan terhadap distribusi dan lamanya SWS dan REM

Kekantukan berhubungan dengan ratusan hingga ribuan kecelakaan kendaraan bermotor di Amerika Serikat setiap tahun. Kekantukan juga diperkirakan sebagai salah satu faktor penyebab kecelakaan manusia dalam malapetaka di tempat kerja, seperti yang terjadi di pusat tenaga nuklir Chernobyl dan *Three Mile Island*, pusat antariksa NASA, dan *Exxon Valdez oil spill*. Bencana tersebut mengakibatkan kematian, cacat, dan kerugian jutaan dolar (Mitler *et al.*, 1988; Carskadon, 1994; Leger, 1994).

Kekantukan menyebabkan memburuknya fungsi kognitif, kurangnya motivasi dan inisiatif, serta kehilangan tenaga (Carskadon dan Dement, 1987). Hipnotik yang ideal seharusnya dapat menginduksi tidur dengan cepat tanpa menyebabkan sedasi pada hari berikutnya (Nishino, *et al.*, 1998).

Dengan semakin meningkatnya keluhan insomnia, misalnya di Amerika meningkat dari 27% menjadi 30% (Mendelson, 1995, Lamberg, 1997) maka diperlukan obat alternatif di samping obat yang sudah ada. Selain itu akibat yang dapat ditimbulkan baik yang disebabkan oleh insomnia maupun obat yang diminum untuk mengatasi insomnia juga merupakan alasan dibutuhkannya obat alternatif. Obat alternatif ini diharapkan dapat meningkatkan kualitas tidur, dengan efek samping minimal dan mudah didapat oleh masyarakat. Obat alternatif yang masih banyak dimanfaatkan oleh penduduk Indonesia adalah obat asli Indonesia yang berasal dari tumbuhan.

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui manfaat *Coriandri fructus* sebagai obat tidur, dengan melihat efeknya terhadap gambaran kualitas tidur

malam hari melalui pengukuran permulaan, durasi dan distribusi SWS.

BAHAN DAN CARA KERJA

Bahan yang diuji adalah *Coriandri fructus* dikeringkan menggunakan oven, selanjutnya dibuat serbuk. Kemudian ditimbang sebanyak 3 gram dan dimasukkan ke dalam kapsul. Obat pembanding yang akan digunakan yaitu Lorazepam (2 mg).

Dalam penelitian digunakan peralatan sebagai berikut 1 set *DG Discovery* dari Medelec beserta kelengkapannya. Alat ini merupakan instrumen yang dibuat Medelec, di Inggris dan digunakan sebagai perekam gelombang listrik pada badan manusia, khususnya gelombang otak. Dalam penelitian ini yang direkam hanya tiga macam gelombang, yaitu *Electroencephalogram (EEG)* satu pasang (dua channel), *Electro-oculogram (EOG)* satu pasang (dua channel), dan *Electromyogram (EMG)* satu pasang (dua channel). Hasil perekaman disimpan dalam *optical disc*.

Cara kerja

Rancangan penelitian

Metode yang digunakan pada penelitian ini adalah *crossover design* (McGuigan, 1990) pada 11 orang subjek. Penelitian ini membandingkan antara *Coriandri fructus*, Lorazepam dan placebo. Data yang terkumpul disajikan dalam bentuk tabel dan grafik yang nantinya dibahas secara kuantitatif.

Pengukuran Parameter Penelitian

1. Masa Laten *Onset Episode Pertama SWS (Latency to SWS)*
2. Waktu Keseluruhan (*SWS Total Time in SWS*)
3. SWS pada 2,5 jam pertama tidur
4. SWS pada 2,5 jam kedua tidur
5. SWS pada 2,5 jam terakhir tidur

Metode penarikan sampel

Pada penelitian ini subjek dipilih menggunakan teknik *purposive sampling* (Shaughnessy & Zechmeister, 1994), menurut kriteria sebagai berikut:

Kriteria inklusi subjek yaitu pria sehat, umur 20-25 tahun, bebas obat termasuk obat yang diresepkan oleh dokter, mempunyai kebiasaan tidur paling sedikit 7 jam sehari dan tidur mulai sekitar jam 21.00-22.00.

Kriteria eksklusi adalah adanya penyakit fisik, merokok, penyakit alergi seperti rhinitis alergika, dermatitis dan asma, memiliki keharusan untuk sering terbangun di malam hari, memiliki kebiasaan tidur siang dan peminum alkohol.

Subjek yang memenuhi syarat dan bersedia ikut dalam penelitian diminta mengisi Lembar Persetujuan Uji Klinik.

Besar sampel diketahui berdasarkan rumus Pope dan Bellamy (1995), sebagai berikut:

$$n = 3 * (Z\alpha + Z\beta)2 * SD2 / \Delta2$$

Jumlah subjek yang diperlukan untuk mendeteksi perbedaan yang bermakna secara klinis sebesar 20% antar perlakuan, dengan tingkat kebermaknaan (α) 0,05, dan tingkat kepastian ($1-\beta$) 80%, simpang baku untuk setiap observasi 15%, adalah sebanyak 11 orang.

Prosedur pengumpulan data

Data diperoleh dari hasil perekaman gelombang aktivitas otak dan otot, serta gerakan bola mata melalui polisomnografi sepanjang malam pada 33 kali tidur masing-masing selama 7,5 jam oleh 11 orang subjek usia 19-25 tahun. Setiap subjek tidur tiga kali yang disebabkan oleh tiga obat yang berbeda, tidur pertama yang disebabkan Lorazepam, tidur kedua oleh plasebo, dan tidur ketiga oleh *Coriandri fructus*. Periode *wash out* setelah meminum Lorazepam adalah empat sampai lima hari.

Persiapan subjek

Pada setiap subjek diberikan petunjuk bagaimana mereka harus melakukan beberapa persiapan sebelum penelitian tidur dimulai. Petunjuk ini dimaksudkan agar terjadi kesamaan pada setiap kali tidur guna mengurangi bias. Persiapan tersebut dibagi menjadi dua, yaitu tiga hari sebelum penelitian dan pada hari dilakukannya penelitian.

Metode analisis

Metode analisis data menggunakan *one-way of variance*. Perbandingan antara *Coriandri fructus* dengan plasebo dan lorazepam dianalisis menggunakan metode *Tukey* dengan asumsi data memiliki distribusi yang normal dan memiliki variasi yang sama. Seluruh perhitungan statistik dalam penelitian ini menggunakan program *Statistical Program for Social Science 10.0.1*.

HASIL

Dari hasil pemeriksaan fisik seluruh subjek dinyatakan sehat. Dari data hasil pemeriksaan laboratorium darah subjek yang diperoleh sebelum penelitian tidur malam dilakukan menunjukkan bahwa seluruh subjek mempunyai fungsi hati dan ginjal, serta jumlah sel darah dan trombosit yang normal.

Seperti yang telah dinyatakan pada cara kerja, bahwa tiga hari sebelum sampel menjalani polisomnografi sepanjang malam, ia diharapkan tidur dan bangun pada waktu yang sama. Catatan harian tidur dan jaga tiga hari menjelang penelitian tidur malam, menunjukkan rata-rata lamanya tidur yang hampir sama. Dari kesebelas orang sampel tidak terdapat perbedaan yang bermakna antara lama tidur sampel yang satu dengan yang lainnya, sehingga dapat dianggap variasi yang ada pada polisomnografi sepanjang malam masing-masing sampel bukan karena pengaruh dari lama tidur sampel tiga hari sebelumnya.

Masa laten Onset episode pertama SWS

Tabel 1 memperlihatkan masa laten *onset* episode pertama SWS. Parameter masa laten *onset* episode pertama SWS dipakai dalam penelitian untuk mengetahui bagaimana lorazepam dan *Coriandri fructus* mempengaruhi awal terjadinya episode pertama dari SWS. Lorazepam cenderung menekan munculnya episode pertama SWS dibandingkan dengan kontrol dan *Coriandri fructus*. Ini merupakan salah satu efek tidak baik lorazepam. Namun demikian tidak ada perbedaan bermakna antara ketiga kelompok pada pengukuran parameter yang berhubungan dengan SWS.

Waktu keseluruhan SWS

Tabel 2 memperlihatkan Waktu Keseluruhan SWS. Gambaran mengenai Waktu Keseluruhan SWS berguna untuk mengetahui bagaimana Lorazepam dan *Coriandri fructus* mempengaruhi waktu keseluruhan dari SWS.

Tiga parameter distribusi SWS per 2,5 jam tidur

Tabel 3, Tabel 4, Grafik 1 memperlihatkan tiga parameter distribusi SWS per 2,5 jam tidur.

Walaupun SWS sangat dominan pada 2,5 jam pertama tidur, namun agar gambaran keseluruhan mengenai pengaruh *Coriandri fructus* dibandingkan dengan lorazepam terhadap distribusi SWS ini terlihat dengan jelas maka SWS pada 2,5 jam kedua tidur dan pada 2,5 jam terakhir tidur juga ditampilkan. Lorazepam cenderung menekan SWS pada pada 2,5 jam terakhir tidur, tetapi hal ini tidak merupakan efek yang tidak baik dari lorazepam karena SWS diharapkan dominan pada sepertiga awal tidur malam.

Tidak terdapat perbedaan bermakna dari hasil *crossover* pada Grafik 4.6 (hasil ANOVA $p>0,05$). Namun secara kuantitatif, dapat kita lihat bahwa lorazepam terlihat menekan SWS pada 2,5

jam terakhir tidur. Rata-rata SWS pada 2,5 jam terakhir tidur yang diinduksi plasebo adalah 24,4±18,187 menit. Sedangkan rata-rata SWS pada 2,5 jam terakhir pada tidur yang diinduksi oleh

lorazepam adalah 13±18,135 menit dan pada tidur yang diinduksi oleh *Coriandri fructus* adalah 22,2±17,587 menit. Hasil ANOVA untuk SWS pada 2,5 jam terakhir tidur p=0,307.

Tabel 1. Masa Laten Onset SWS selama *Overnight Polysomnography* pada subjek yang tidur diinduksi lorazepam, plasebo dan *Coriandri fructus*

Sampel	Perlakuan		
	Lorazepam	Kontrol	<i>Coriandri fructus</i>
A	23	26.5	5.5
B	11	11.5	18
C	15	37	26.5
D	159	41.5	14
E	18	23.5	18
F	16.5	16.5	11
G	14	29.5	76
H	73.5	13.5	2.5
I	20	42.5	19.5
J	22.5	53	140.5
K	19.5	19	21
Rata-rata	35.636	28.545	32.045
Standar deviasi	44.348	13.475	40.921
ANOVA			p = 0,898

Tabel 2. Waktu Keseluruhan SWS selama *Overnight Polysomnography* pada subjek yang tidur diinduksi lorazepam, plasebo dan *Coriandri fructus*

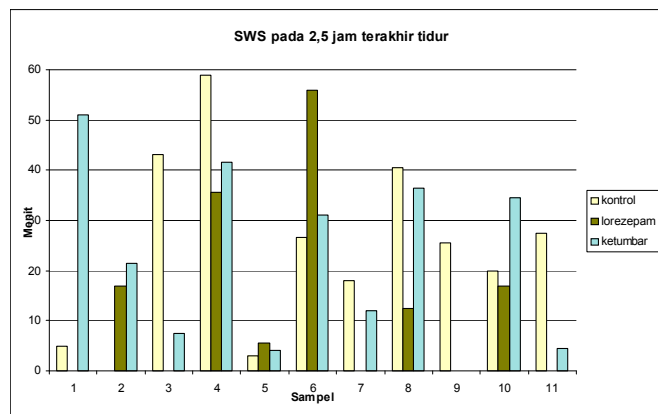
Sampel	Perlakuan		
	Lorazepam	Kontrol	<i>Coriandri fructus</i>
A	138.5	91	189.5
B	147.5	92	151.5
C	110.5	96	114.5
D	112.5	152	126
E	128	34	71.5
F	109.5	124.5	118
G	130	172.5	73
H	242.5	106	301.5
I	84.5	115	78
J	137	94	147
K	139.5	168	57
Rata-rata	134.55	113.18	129.77
Standar deviasi	40.16	40.11	69.86
ANOVA			p = 0,604

Tabel 3. SWS pada 2,5 jam pertama tidur selama *Overnight Polysomnography* pada subjek yang tidur diinduksi lorazepam, plasebo dan *Coriandri fructus*

Sampel	Perlakuan		
	Lorazepam	Kontrol	<i>Coriandri fructus</i>
A	76.5	66	99.5
B	92	83	25
C	59	49	61
D	0	32.5	51
E	98	31	42.5
F	11	78	66.5
G	104	79.5	40.5
H	18.5	65.5	141
I	80.5	36.5	55.5
J	75.5	47	6
K	74	79	52.5
Rata-rata	62.636	58.818	58.273
Standar deviasi	36.305	20.210	36.217
ANOVA			p =0,941

Tabel 4. SWS pada 2,5 jam kedua tidur selama *Overnight Polysomnography* pada subjek yang tidur diinduksi lorazepam, plasebo dan *Coriandri fructus*

Sampel	Perlakuan		
	Lorazepam	Kontrol	<i>Coriandri fructus</i>
A	61.5	20	39
B	38.5	9	105
C	51.5	4	46
D	77	60.5	33.5
E	24.5	0	25
F	42.5	20	20.5
G	26	75	20.5
H	100.5	0	124
I	4	53	22.5
J	44.5	27	106.5
K	65.5	61.5	0
Rata-rata	47.05	30	49.318
Standar deviasi	27.664	27.573	42.094
ANOVA			p = 0,308



Gambar 1. Bar diagram SWS pada 2,5 jam terakhir tidur selama Overnight Polysomnography tidur yang diinduksi oleh lorazepam, plasebo, dan *Coriandri fructus*.

PEMBAHASAN

Lorazepam cenderung menekan munculnya episode pertama SWS dibandingkan dengan kontrol dan *Coriandri fructus*. Lorazepam memiliki masa laten onset SWS lebih panjang 25% dibanding kontrol ($35,64 \pm 44,35$ vs $28,55 \pm 13,48$ menit) sedangkan *Coriandri fructus* memiliki masa laten onset SWS lebih panjang 12% dibanding kontrol ($32,05 \pm 40,92$ vs $28,55 \pm 13,48$ menit). SWS biasanya muncul setelah 11-32 menit tidur, sehingga dari hasil penelitian ini dapat dilihat bahwa tidur yang diinduksi plasebo dan *Coriandri fructus* memiliki masa laten onset SWS yang masih dalam batas normal. Sedangkan pada tidur yang diinduksi lorazepam terjadi pemanjangan masa laten onset SWS. Ini merupakan salah satu efek tidak baik lorazepam.

SWS biasanya mengisi sekitar 15-27% tidur. Pada penelitian ini SWS mengisi 25,2% tidur yang diinduksi plasebo, 29,9% tidur yang diinduksi lorazepam dan 28,8% tidur yang diinduksi *Coriandri fructus*. Sehingga dapat disimpulkan pada penelitian ini tidak terjadi deprivasi SWS pada ketiga perlakuan.

Lorazepam cenderung menekan SWS pada 2,5 jam terakhir tidur, tetapi hal ini tidak merupakan efek yang tidak baik dari lorazepam karena SWS diharapkan dominan pada sepertiga awal tidur malam. Kemudian episode SWS semakin berkurang dan berkurang sejalan dengan malam berlanjut dan kemudian menghilang (Coble *et al.*, 1974). Namun demikian tidak ada perbedaan bermakna antara ketiga kelompok pada pengukuran parameter yang berhubungan dengan SWS.

Secara empiris *Coriandri fructus* disebutkan mempunyai sifat sebagai hipnotik sedatif (Perry, 1980). Namun demikian, data kami menunjukkan

bahwa tidak terdapat perbedaan kualitas tidur malam hari pada subjek yang tidur diinduksi oleh lorazepam, plasebo dan *Coriandri fructus*. Hasil penelitian kami menunjukkan bahwa Lorazepam cenderung menekan munculnya episode pertama SWS dibandingkan dengan kontrol dan *Coriandri fructus*. Namun demikian tidak terdapat perbedaan bermakna pada parameter yang digunakan untuk menilai kualitas tidur. Terdapat beberapa kemungkinan untuk kegagalan kami mendeteksi perbedaan kualitas tidur malam hari dan kekantukan pada siang hari antara tidur yang disebabkan oleh lorazepam, kontrol dan *Coriandri fructus*. Pertama, ukuran sampel pada penelitian kami kecil sehingga kemungkinan terjadi kesalahan tipe II. Sampel pada penelitian kami dihitung untuk mencapai kuasa uji 80% untuk mendeteksi suatu perbedaan yang relevan secara klinik yaitu 20% dengan α kurang dari 0,05. Hal ini berarti bahwa jumlah sampel bukan merupakan alasan untuk kegagalan mendeteksi perbedaan kualitas tidur malam hari.

Kedua, pada penelitian kami tidak dilakukan penyilangan urutan. Lorazepam diberikan pada malam pertama penelitian dengan tujuan menghilangkan FNE (*First Night Effect*), yaitu tidur dan mimpi yang khas pada malam pertama tidur di laboratorium yang relatif terhadap malam-malam berikutnya. Hal ini mungkin menjadi salah satu penyebab kegagalan kami mendeteksi perbedaan yang ada, karena pada penelitian *crossover* penting untuk mengikutsertakan semua urutan yang mungkin, karena efek terapi dapat dikaburkan oleh urutan yang diberikan (Louis *et al.*, 1984 cit. Weiss, 1986).

Ketiga, asal *Coriandri fructus* yang dipakai dalam penelitian ini mungkin mempengaruhi hasil penelitian. *Coriandri fructus* dari Maroko yang dipakai dalam penelitian ini menunjukkan hasil yang

tidak bermakna sebagai obat tidur, tetapi *Coriandri fructus* lokal (Indonesia) belum dapat dipastikan memberikan hasil yang sama.

Keempat, subjek tidak mematuhi aturan yang harus dipenuhi sebelum penelitian. Untuk mengontrol kebiasaan tidur, makan dan minum, serta merokok dari subjek, sebaiknya tiga hari sebelum penelitian subjek menjalani fase "run in".

Dalam penelitian tidur fase "run in" dilakukan dengan cara selama tiga hari berturut-turut subjek tidur di laboratorium tidur. Data pada malam pertama tidur di laboratorium tidak digunakan untuk mengeliminasi FNE. Data malam kedua tidur di laboratorium juga tidak digunakan karena pada malam kedua biasanya terjadi *rebound*. Pada malam ketiga tidur di laboratorium biasanya subjek sudah tidur dengan normal, sehingga dapat mulai diberi perlakuan (Agnew, et. al., 1966).

Kesimpulan penelitian kami adalah sebagai berikut:

1. Lorazepam cenderung menekan munculnya episode pertama SWS dibandingkan dengan kontrol dan *Coriandri fructus*
2. Pada penelitian ini tidak terjadi deprivasi SWS pada ketiga perlakuan.
3. Lorazepam cenderung menekan SWS pada 2,5 jam terakhir tidur, tetapi hal ini tidak merupakan efek yang tidak baik dari lorazepam karena SWS diharapkan dominan pada sepertiga awal tidur malam.

UCAPAN TERIMA KASIH

Dengan selesainya penelitian dan penulisan makalah ini, penulis menyampaikan rasa terima kasih kepada **Agus A. Dahlan, dr., PhD.**, yang telah memperkenalkan bidang *sleep medicine* kepada saya, memberikan akses ke laboratorium tidur dan peralatannya, serta membimbing dan membantu saya selama penelitian ini. Ucapan terima kasih penulis sampaikan pula kepada Prof. Dr. Herri S. Sastramihardja, dr., SpFK, yang telah memberikan bimbingannya hingga selesainya penelitian ini.

KEPUSTAKAAN

Agnew HW, Jr., Webb WB dan Williams RL 1966. The First Night Effect: An EEG Study of Sleep. *Psychophysiology* 2:263.

- Bonnet MH 1994. Sleep Deprivation. Dalam: *Principles and Practice of Sleep Medicine* (Kryger M.H., Roth, T. & Dement, W.C. Eds), second edition. Philadelphia: W.B. Sanders Company.
- Carskadon MA dan Dement WC 1994. Normal Human Sleep: An Overview. Dalam: *Principles and Practice of Sleep Medicine* (Kryger M.H., Roth, T. dan Dement, W.C. Eds), second edition. Philadelphia: W.B. Sanders Company.
- Coble P, McPartland RJ, Silva WJ dan Kupfer DJ 1974. Is There A First Night Effect? (A Revisit). *Biological Psychiatry*, 9(2): 215-219.
- Dawson B dan Trapp RG 2001. Study Designs in Medical Research. Dalam *Basic & Clinical Biostatistics*, third edition, The McGraw-Hill Companies, Inc. Singapore. p 7-23.
- Ganong WF 2001. Alert Behavior, Sleep, & the Electrical Activity of the Brain. Dalam *Review of Medical Physiology*, 20th edition. Lange Medical Books/McGraw-Hill. p 187-196.
- Gaillard JM 1994. Benzodiazepines and GABA-ergic Transmission. Dalam: *Principles and Practice of Sleep Medicine* (Kryger M.H., Roth, T. dan Dement, W.C. Eds), second edition. Philadelphia: W.B. Saunders Company.
- Hobbs WR, Rall TW dan Verdoorn TA 1996. Hypnotics and Sedatives; Ethanol. Dalam: *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics* (Hardman, J.G., Gilman, G.A. dan Limbird, L.E. Eds), ninth edition. McGraw-Hill.
- Lamberg L 1997. World Health organization Targets Insomnia. *JAMA*, 278 (20): 1652.
- 1997a. Sleep Specialists Weigh Hypnotics, Behavioral Therapies for Insomnia. *JAMA*, 278 (20): 1647-1649.
- Leger D 1994. The Cost of Sleep-Related Accident: A Report for the National Commission on Sleep Disorders Research. *Sleep*, 17(1): 84-93.
- Mendelson W 1995. *Pharmacology and Clinical Use of Sedative Drugs for Insomnia*. Paper presented at General Pharmacology and Therapeutics in Sleep. 9th Annual APPS Meeting. Nashville, Tennessee.
- Mittler MM, carskadon MA, Czeisler CA, Dement WC Dinges DF dan Graeber RC 1988. Catastrophes, Sleep, and Public Policy: Concensus Report. *Sleep*, 11(1): 100-109.
- Nishino S, Mignot E dan Dement WC 1998. Sedative-Hypnotics. Dalam *Textbook of Psychopharmacology* (Schatzberg, A.F. dan Nemeroff, C.B. Eds), second edition, The American Psychiatric Press, Inc. Washington, DC, London, England.
- Perry LM 1980. *Medicinal Plant of East and Southeast Asia*, The MIT Press, Cambridge, Massachusetts, and London England.
- Pope JE dan Bellamy N 1995. Sample Size Calculation in Scleroderma: A Rational Approach to Choosing Outcome Measurements in Scleroderma Trials. *Clinical and Investigation Medicine*, 18 (1):1-10.
- Roth T, Roehrs TA, Carskadon MA dan Dement WC 1994. Daytime Sleepiness and Alertness. Dalam: *Principles and Practice of Sleep Medicine* (Kryger, M.H., Roth, T., dan Dement W.C. Eds), 2nd edition. Philadelphia: W.B. Saunders Company.
- Shaughnessy JJ dan Zechmeister EB 1994. Correlational Research: Surveys and Tests. Dalam: *Research Methods in Psychology*, third edition. McGraw-Hill, Inc. Singapore.
- Weiss NS 1986. *Clinical Epidemiology: The Study of the Outcome of Illness*, Oxford University Press. New York.