
**UJI POTENSI EFEK SEDATIF EKSTRAK BUNGA KECUBUNG
Datura metel, Linn PADA TIKUS PUTIH JANTAN *Rattus norvegicus***

Amelia K. Tamalawe^{1*}, Nerni O. Potalangi², Hetty V. Tulandi¹, Vlagia I. Paat¹

¹Program Studi Farmasi, Fakultas MIPA, Universitas Kristen Indonesia Tomohon

²Program Studi Biologi, Fakultas MIPA, Universitas Kristen Indonesia Tomohon

*Penulis Korespondensi; ameliatamalawe@gmail.com

Diterima : 2 Februari 2021; Disetujui: 25 April 2021

ABSTRAK

Perubahan pola hidup manusia akibat adanya perubahan lingkungan sekitar memberikan tuntutan yang lebih hebat untuk dipenuhi, apabila terdapat ketidakseimbangan antara tuntutan dengan kemampuan pribadi maka akan berdampak pada kondisi stress, akibat stress dapat timbul berbagai gangguan serta penyakit.

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui potensi efek sedatif ekstrak bunga kecubung (*Datura metel*, linn) pada tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*). Diduga ekstrak bunga kecubung dengan dosis 100 mg/kgBB, 200 mg/kgBB, dan 300 mg/kgBB dapat berpotensi sebagai sedative pada hewan coba.

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa perbedaan antara kelompok perlakuan yang memberi efek sedatif dan kelompok kontrol yang tidak memberi efek sedatif, efek sedatif ini mampu mempengaruhi kemampuan aktivitas motorik tikus.

Kata kunci : *Datura metel*, Linn, *Ekstrak*, *Sedatif*

ABSTRACT

Changes in the pattern of human life due to changes in the surrounding environment provide greater demands to be fulfilled, if there is an imbalance between demands and personal abilities it will have an impact on stressful conditions, due to stress various disorders and diseases can arise.

This study aims to determine the potential sedative effect of flower extract *Datura metel*, Linn on male white rats *Rattus norvegicus*. It is suspected that the amethyst extract with a dose of 100 mg / kg, 200 mg / kg, and 300 mg / kg of body weight can be potential as a sedative in experimental animals.

The results of this study indicate that the difference between the treatment group that gives a sedative effect and the control group that does not have a sedative effect, this sedative effect is able to affect the motor activity ability of rats.

Keywords : *Datura metel* Linn, *extrcat*, *sedative*

PENDAHULUAN

Perubahan pola hidup manusia akibat adanya perubahan lingkungan sekitar memberikan tuntutan yang lebih hebat untuk dipenuhi, apabila terdapat ketidakseimbangan antara tuntutan dengan kemampuan pribadi maka akan berdampak pada kondisi stress [1]. Keadaan stres dapat terjadi cepat atau lambat, stres juga dapat dibedakan stres ringan dan stres berat, akibat stres dapat timbul berbagai gangguan serta penyakit seperti : Hipertensi, gangguan emosional, sehingga timbul depresi ataupun rasa nyeri serta masalah berupa gangguan tidur. Gangguan tidur dapat terjadi pada individu yang mengalami kesulitan dalam upaya memulai serta mempertahankan tidur [2].

Berbagai cara dilakukan untuk mengurangi stres, salah satunya menggunakan obat penenang herbal, tanaman yang dikenal sebagai obat penenang salah satunya adalah tanaman kecubung (*Datura metel*. Linn). Kecubung termasuk tumbuhan perdu yang tersebar luas di daerah yang beriklim kering dan hidup di daerah dataran rendah sampai ketinggian 800 meter dari permukaan laut [3].

Tanaman kecubung (*Datura metel*. Linn) merupakan tanaman yang dikenal memiliki khasiat obat, yaitu memberikan efek relaksasi karena mengandung senyawa alkaloid tropan [4]. Senyawa tersebut merupakan golongan antikolinergik yang bekerja menghambat golongan reseptor muskarinik dengan menyekat reseptor muskarinik. Khususnya menghambat fungsi muskarinik pada susunan syaraf parasimpatis sehingga efeknya berlawanan dengan kolinergik. Kerja senyawa antikolinergik dapat memblokir pengikatan asetilkolin pada reseptor muskarinik sehingga memberikan dampak relaksasi tubuh [5].

Di negara-negara sedang berkembang seperti Indonesia, meskipun pelayanan kesehatan dan kedokteran didasarkan pada sistem kedokteran modern, tetapi pemakaian obat-obat alam khususnya obat tradisional masih luas dalam masyarakat. Hal ini dikarenakan kepercayaan masyarakat bahwa obat tradisional yang berbahan alami lebih aman dibandingkan dengan obat sintesis, serta lebih minimal efek sampingnya. Akan tetapi, sampai saat ini khasiat obat-obat tradisional hanya didasarkan pada pengalaman empiris, sehingga perlu pendekatan ilmiah agar obat tersebut dapat digunakan dengan aman dan efektif [6].

Dalam penelitian sebelumnya hasil uji fitokimia pada bunga kecubung menunjukkan adanya kandungan senyawa alkaloid, Alkaloid mudah larut dalam alkohol dan sedikit larut dalam air atau garam, senyawa ini berfungsi dalam mempertahankan tanaman terhadap herbivora dan makhluk patogen lainnya, dan secara luas digunakan sebagai obat-obatan, stimulan, narkotika, dan racun karena aktivitas biologisnya, alkaloid memiliki aplikasi farmakologis sebagai anastesi dan stimulan sistem saraf pusat [7]. Disamping itu tanaman ini mengandung alkaloid, hyosyamine, hoisin, dan atropine, hiosiamin dan skopalamin (hyoscine) bertindak sebagai senyawa antimuskarinik pada sistem saraf pusat dan sistem perifer [8]. Sesuai dengan pengalaman empiris tanaman ini sering digunakan sebagai obat gangguan tidur.

Berdasarkan latar belakang di atas, peneliti tertarik untuk menguji potensi ekstrak bunga kecubung (*Datura metel*, linn) sebagai sedatif pada tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*).

METODE PENELITIAN

Tempat penelitian

Penelitian ini dilakukan di laboratorium Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Kristen Indonesia Tomohon.

Waktu penelitian

Waktu pelaksanaan penelitian dilakukan bulan Mei-Agustus 2017

Jenis Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental Laboratorium dengan menggunakan Penelitian Rancangan Acak Lengkap (RAL), merupakan jenis rancangan percobaan yang paling sederhana. Pada umumnya, rancangan ini biasa digunakan untuk percobaan yang memiliki media atau lingkungan percobaan yang seragam atau homogeny [9]. Rancangan acak lengkap merupakan jenis rancangan percobaan dimana perlakuan diberikan secara acak kepada seluruh unit percobaan.

Variabel penelitian

Variabel Bebas

Pemberian ekstrak bunga Kecubung (*Datura metel*, linn)

Variabel Terikat

Efek sedatif yang timbul pada tikus dengan perhitungan penurunan aktivitas motorik.

Alat dan Bahan

Alat yang digunakan kandang mencit, masker, sarung tangan, sonde lambung, gelas ukur, timbangan analitik, vacum rotary evaporator, stopwatch, gelas ukur, gelas piala, kertas saring. Bahan yang digunakan bunga kecubung (*Datura metel L*), tikus putih, etanol 70%, CMC 1%.

Prosedur Penelitian

Persiapan Sampel

Sampel yang digunakan merupakan bunga Kecubung (*Datura metel L*), yang peroleh dari kecamatan Kendahe, Sangihe. Di kumpulkan dan dibersihkan dari kotoran, selanjutnya dicuci dibawah air mengalir sampai bersih, ditiriskan, dirajang, lalu dikeringkan dengan cara diangin-anginkan. Hasilnya dimasukkan kedalam wadah gelas tertutup.

Pembuatan Ekstrak

Ekstrak bunga Kecubung (*Datura metel L*) dibuat dengan cara maserasi. serbuk simplisia bunga kecubung dimasukkan ke dalam erlenmeyer, kemudian direndam dengan larutan etanol 70%, ditutup dengan aluminium foil dan dibiarkan selama 3 hari sambil sesekali diaduk. Setelah 3 hari, sampel yang direndam tersebut disaring menggunakan kertas saring menghasilkan filtrat 1 dan ampas yang ada kemudian ditambah dengan larutan etanol 70% kemudian ditutup dengan aluminium foil dan dibiarkan selama 2 hari, sampel tersebut disaring menggunakan kertas saring menghasilkan filtrat 2. Filtrat 1 dan 2 dicampur menjadi satu, lalu dievaporasi menggunakan rotary evaporator, sehingga diperoleh ekstrak kental bunga kecubung. Ekstrak kental yang dihasilkan dibiarkan pada suhu ruangan hingga seluruh pelarut etanol menguap. Ekstrak ditimbang dan disimpan dalam wadah gelas tertutup sebelum digunakan untuk pengujian.

Pembuatan Larutan Na CMC 1%

Larutan Na CMC 1% dibuat dengan menimbang 1 gram Na CMC, ditaburkan merata kedalam lumping yang telah berisi air suling panas sebanyak 50 ml. Didiamkan selama 15 menit hingga diperoleh warna yang transparan, digerus hingga terbentuk gel

kemudian diencerkan dengan sedikit aquadest, dimasukkan kedalam labu ukur 100 ml, lalu tambahkan aquadest sampai garis batas.

Pengelompokkan Hewan Coba

Pada penelitian ini digunakan 12 ekor hewan uji dibagi menjadi 4 kelompok, masing-masing kelompok terdiri atas 3 ekor tikus

- Kelompok kontrol tanpa perlakuan (K)
- Kelompok perlakuan 1 (P1)
- Kelompok perlakuan 2 (P2)
- Kelompok perlakuan 3 (P3)

Perlakuan Hewan Coba

Tikus putih jantan yang akan digunakan diaklimatisasi selama 7 hari dalam kandang dengan alas berupa sekam yang

bagian atasnya diberi kawat sebagai penutup dan dipuasakan selama 18 jam sebelum diberi perlakuan, dengan pemberian dosis :

- Kelompok kontrol tanpa perlakuan diberikan CMC 1% secara peroral dengan menggunakan sonde lambung
- Kelompok perlakuan 1 diberikan ekstrak bunga kecubung dosis 100 mg/kgBB secara peroral menggunakan sonde lambung
- Kelompok perlakuan 2 diberikan ekstrak bunga kecubung dosis 200 mg/kgBB secara peroral menggunakan sonde lambung
- Kelompok perlakuan 3 diberikan ekstrak bunga kecubung dosis 300 mg/kgBB secara peroral menggunakan sonde lambung

Tabel 1. Pemberian Dosis Terhadap Hewan Uji

Jumlah Tikus	Pemberian Dosis			
	CMC 1%	Dosis 100 mg/KgBB	Dosis 200 mg/KgBB	Dosis 300 mg/KgBB
3	2 ml	2 ml	2 ml	2 ml
3	2 ml	2 ml	2 ml	2 ml
3	2 ml	2 ml	2 ml	2 ml

Setelah diberikan perlakuan terhadap hewan uji dilakukan pengujian dengan menggunakan metode *traction test* yaitu kaki depan hewan uji digantungkan pada alat *traction test* berupa kawat secara horizontal dan di amati waktu balik badan dan waktu jatuh tikus. Hewan abnormal akan memerlukan waktu yang lama untuk membalikkan badan bahkan akan terjatuh dibandingkan dengan hewan normal. Hal ini menunjukkan bahwa hewan tersebut berada

dalam pengaruh efek sedatif. Sedangkan hewan normal setelah digantungkan pada alat akan segera membalikkan badan dengan cepat dalam waktu maksimal 5 detik [10].

Parameter Uji

Parameter yang diamati secara kualitatif dan kuantitatif adalah penurunan aktivitas motorik dengan metode *traction test*, data kualitatif berupa kemampuan reflek balik badan, sedangkan data kuantitatif adalah mengukur waktu jatuh tikus pada setiap

rentang waktu pengamatan dari menit ke 5 sampai menit ke-120.

Analisis Data

Penelitian ini menggunakan analisis statistik yaitu uji One Way ANOVA (*One-way analysis of variance*), dengan angka kepercayaan 95% ($\alpha=0,05$). Digunakan uji Anova karena terdapat lebih dari dua kelompok perlakuan. Persyaratan Anova yang harus dipenuhi adalah berdistribusi normal dan variansinya homogeny

HASIL DAN PEMBAHASAN

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui potensi sedatif dari ekstrak bunga kecubung (*Datura metel L*) pada tikus putih jantan sebanyak 12 ekor dibagi dalam 4 kelompok dimana 1 kelompok kontrol 3 kelompok perlakuan dalam pengujian ini menggunakan metode *traction test* yaitu

lengan hewan uji digantungkan di pada alat berupa kawat dan diamati waktu jatuh dan balik badan hewan uji dari menit ke-5 sampai ke-120, dengan dosis ekstrak etanol bunga kecubung yang diberikan pada tikus secara oral yaitu 100 mg/kgBB, 200 mg/kgBB, 300 mg/kgBB dan kelompok kontrol negatif diberi CMC-Na 1% sebelum diujikan tikus diaklimatisasi dan dipuaskan selama 18 jam. Parameter secara kualitatif yang diamati pada uji sedatif adalah ada atau tidaknya refleks balik badan, selain itu timbulnya efek sedatif juga diamati pada parameter kuantitatif adalah waktu jatuh tikus dari alat *traction test*, kemudian hasil data penelitian diuji secara statistik dengan uji One Way Anova.

Tabel 2. Pengamatan Waktu Balik Badan Tikus

KELOMPOK	HEWAN UJI	WAKTU (MENIT KE-)							
		5	10	15	30	45	60	90	120
(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)	(8)	(9)	(10)
Kontrol	1	√	√	√	√	√	√	√	√
	2	√	√	√	√	√	√	√	√
(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)	(8)	(9)	(10)
	3	√	√	√	√	√	√	√	√
Perlakuan 1	1	√	x	x	x	x	x	x	x
	2	√	x	x	x	x	x	x	x
	3	√	√	√	√	√	x	x	x
Perlakuan 2	1	√	√	√	√	√	x	x	x
	2	√	x	x	x	x	x	x	x
	3	√	√	√	√	√	x	x	x
Perlakuan 3	1	√	x	x	x	x	x	x	x
	2	√	x	x	x	x	x	x	x
	3	√	x	x	x	x	x	x	x

Keterangan :

√ = Ada Reflek Balik Badan (Normal)

x = Tidak Ada Reflek Balik Badan (Sedatif)

Data kualitatif berupa reflek balik badan yang dilihat dari Tabel 2, pada kelompok kontrol negatif yang diberi CMC 1% terjadi refleksi balik badan, karena pemberian CMC yang tidak memberi pengaruh terhadap hewan uji dengan karakteristik CMC yang berfungsi sebagai pengemulsi suatu larutan maka tidak memberi efek setelah diberi pada tikus, namun berbeda pada masing-masing kelompok perlakuan dengan dosis 100 mg/kgBB, 200 mg/kgBB, dan 300 mg/kgBB menunjukkan refleksi balik badan pada waktu pengamatan, karena ekstrak bunga kecubung

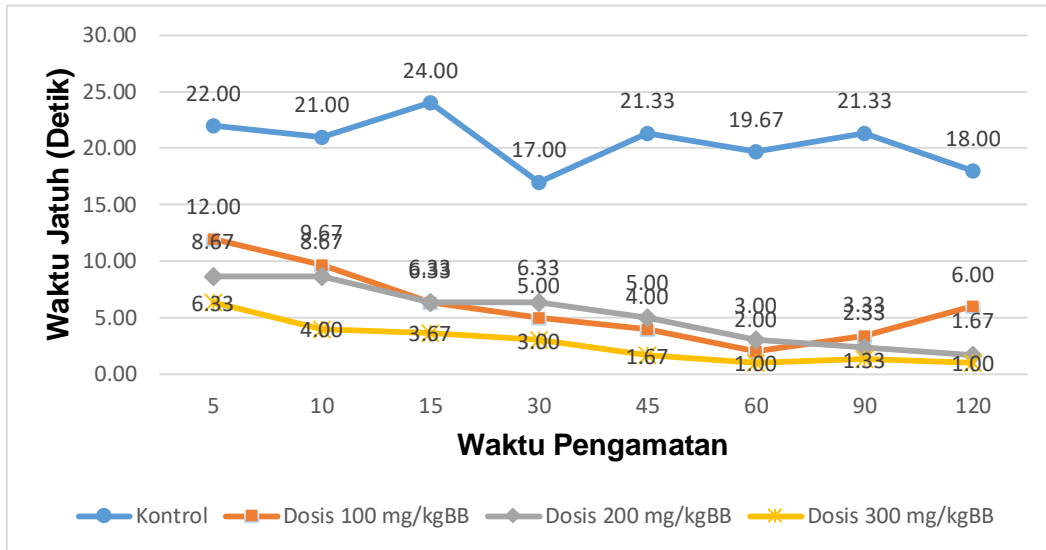
mengandung senyawa yang memberikan efek sedaif. Berdasarkan hasil data ini adanya efek sedaif dari masing-masing kelompok perlakuan jika dibandingkan dengan kelompok kontrol yang tidak memberi efek sedaif.

Data pengamatan kuantitatif

Data pengamatan kuantitatif dengan melihat waktu jatuh tikus putih dari alat percobaan *traction test*.

Tabel 3. Pengukuran Waktu Jatuh Tikus

KELOMPOK HEWAN UJI	WAKTU DALAM MENIT (KE-)								
		5	10	15	30	45	60	90	120
Kontrol	1	22	18	28	21	26	32	30	25
	2	19	11	18	9	20	17	14	16
	3	25	34	26	21	18	10	20	13
Perlakuan 1	1	13	9	4	1	1	1	4	9
	2	4	3	3	2	1	1	1	1
	3	19	17	12	12	10	4	5	8
Perlakuan 2	1	7	10	7	8	7	4	2	2
	2	10	7	5	4	2	2	2	1
	3	9	9	7	7	6	3	3	2
Perlakuan 3	1	6	3	3	2	1	1	1	1
	2	6	5	5	4	2	1	2	1
(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)	(8)	(9)	(10)
	3	7	4	3	3	2	1	1	1



Gambar 1. Grafik Waktu Jatuh Tikus Setiap Waktu Pengamatan

Keterangan :
 Kontrol : Tidak memiliki efek sedatif
 Dosis 100 : Memiliki efek sedatif
 Dosis 200 : Memiliki efek sedatif
 Dosis 300 : Memiliki efek sedatif

Untuk parameter waktu jatuh dilihat pada Gambar 1, menunjukkan bahwa kelompok kontrol tidak memiliki efek sedatif, karena memiliki waktu jatuh yang lebih lama dari kelompok perlakuan, namun pada dosis 100 mg/kgBB, 200 mg/kgBB dan 300 mg/kgBB memberi efek sedatif, karena memiliki waktu jatuh yang cepat dan untuk dosis 300 mg/kgBB merupakan dosis yang paling

efektif sebagai sedatif dilihat dari kecepatan jatuh tikus dari alat percobaan.

Analisis Data

Dari data hasil penelitian yang ada kemudian dilakukan uji statistik menggunakan uji One Way Anova yang dilanjutkan dengan uji Tukey HSD untuk melihat perbedaan antar perlakuan dengan tingkat kepercayaan 95%.

Uji Anova

Tabel 4. Hasil Analisis Varians Waktu Jatuh Tikus

ANOVA					
Efek_Sedatif	Jumlah Kuadrat	df	Mean Square	F	Sig.
Antara Kelompok	594,667	3	198,222	18,439	,001
Dalam kelompok	86,000	8	10,750		
Total	680,667	11			

Dari hasil uji analisis varians waktu jatuh tikus dapat dilihat nilai sig $0,001 < \alpha < 0,05$. Dapat dikatakan memberi efek yang sangat nyata karena nilai F hitung lebih besar dari F

tabel, ini menunjukkan adanya efek sedatif dari ekstrak bunga kecubung setelah pemberian perlakuan maka dilanjutkan

dengan uji Tukey HSD untuk melihat perbedaan pengaruh antar perlakuan

Uji Tukey HSD

Uji Tukey HSD untuk melihat perbedaan Pengaruh antar perlakuan

Tabel 5. Hasil Uji Perbandingan Waktu jatuh Uji Tukey HSD 5%

Efek_Sedatif				
	Perlakuan	N	Subset for alpha = 0.05	
			1	2
Tukey HSD ^a	Dosis 300	3	2,6667	
	Dosis 200	3	5,3333	
	Dosis 100	3	6,0000	
	Ktrl -	3		20,6667
	Sig.		,618	1,000

Setelah dilakukan uji perbandingan dari ekstrak bunga kecubung menunjukkan bahwa dosis 100 mg/kgBB, 200 mg/kgBB, dan 300 mg/kgBB memiliki efek yang sama sebagai sedatif pada tikus namun berbeda dengan kelompok kontrol hal ini menyatakan bahwa hewan uji tersebut masih memiliki kesadaran dan kemampuan untuk bertahan pada alat. Dari hasil kualitatif pada Tabel 2, menunjukkan ekstrak bunga kecubung pada kelompok perlakuan 100 mg/kgBB, 200 mg/kgBB dan 300 mg/kgBB menunjukkan adanya reflek balik badan jika dibandingkan dengan kelompok kontrol yang tidak terjadi reflek balik badan, karena terjadi penurunan aktivitas motorik, semakin besar Pengaruh terhadap aktivitas motorik menunjukkan semakin kuatnya efek sedatif yang ditimbulkan. Kemudian hasil kuantitatif dari Grafik 1, dan dilanjutkan dengan uji anova dan uji Tukey menunjukkan perbedaan antara kelompok perlakuan yang memberi efek sedatif dan kelompok kontrol yang tidak memberi efek sedatif, efek sedatif ini mampu

mempengaruhi kemampuan aktivitas motorik tikus, sehingga kelompok perlakuan memiliki waktu jatuh dari alat percobaan lebih cepat dari kelompok kontrol dari menit ke-5 sampai menit ke-120.

Perubahan parameter kualitatif dan kuantitatif merupakan bukti adanya penurunan aktivitas pada tikus setelah diberikan perlakuan. Penurunan aktivitas ini dapat dikaitkan dengan penekanan sistem saraf pusat. Penekanan sistem saraf pusat ini dapat menyebabkan suatu efek depresan, dimana akan terjadi penurunan otot atau relaksasi pada tikus. Adanya penurunan tonus otot ini akan berakibat pada terganggunya gerak otot normal, Proses timbulnya sedatif melibatkan neurotransmitter inhibitor utama pada sistem saraf pusat yaitu GABA, golongan obat sedatif mempengaruhi reseptor GABA dalam hal ini reseptor A (GABA_A) [11].

Penggolongan suatu obat ke dalam jenis sedatif menunjukkan bahwa kegunaan terapeutik utamanya adalah menyebabkan

sedasi (dengan disertai hilangnya rasa cemas) atau menyebabkan kantuk, Sedatif seringkali diresepkan untuk gangguan tidur karena termasuk ke dalam obat-obatan penekan Sistem Saraf Pusat yang dapat menimbulkan depresi (penurunan aktivitas fungsional) dalam berbagai tingkat dalam sistem saraf pusat sedatif termasuk ke dalam kelompok psikoleptika yang mencakup obat-obat yang menekan atau menghambat sistem saraf pusat [12].

Sedatif menyebabkan turunnya kewaspadaan hingga efek maksimalnya adalah hipnotik (hilangnya kesadaran), maka pemberian dosis juga dapat berpengaruh pada efek farmakologis yang ditimbulkan, Semakin tinggi dosisnya maka semakin tinggi pula efek sedatif dan lamanya berefek.

KESIMPULAN

Berdasarkan hasil dari penelitian ini maka ekstrak bunga kecubung (*Datura metel L*) memiliki potensi sebagai sedatif pada tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*).

DAFTAR PUSTAKA

- [1] Bishop, G.D. 1994. Health Psychology Integrating Mind and Body. Allyn and Bacon. Boston. hal. 128-129,133-140,146.
- [2] Mycek, M.J., Harvey, R. A. 2001. Champe PC. Farmakologi, Ulasan Bergambar. Edisi 2. Lippincott-Raven Publisher. hal. 188 – 9.
- [3] Dalimartha, Setiawan. 2000. Atlas Tumbuhan Obat Indonesia. Trubud Agriwidya. Jakarta. hal. 106-111. Albert, M. Hutapea. 1993. Menuju Gaya Hidup Sehat. Gramedia Pustaka Utama. Jakarta. hal. 89-95.
- [4] Dharma, A. P. 1985. Tanaman Obat Tradisional Indonesia. Balai Pustaka. Jakarta. hal 84- 85.
- [5] Robert, Nacleioro. M. D. 2009. Anthicholinergic Drugs In Nonallergic Rhinitis. WAO. 2(8): 162–165
- [6] Kapp, F.G., Hans, H.M., Volker, A., Martin, W., Maren, H.C. 2011. Journal Intrahepatic Cholestatis Following Abuse of Powdered Kratom (*Mitragyna spesiosa*). Germany. 3(3):227-31
- [7] Madziga, H. A., Sanni, S. Sandabe, U. K. 2010. Journal Phytochemical and Elemental Analysis of Acalypta Wilkesiana. Jurnalof American science. hal 6(11):84-94.
- [8] Maheshwari, N. O., Khan, A., Chopade, B. A. 2013. Journal Rediscovering The Medicinal Properties of Datura. Journal of medicinal plants research. Hal 7(39): 2885-2897.
- [9] Mattjik, A. A., dan Made, Sumertajaya. 2000. Perancangan Percobaan dengan Aplikasi SAS dan Minitab. Jilid I. IPB PRESS. Bogor. 1(2): 63-68
- [10] Cryan, J.F., Kelly, P.H., Chaperon, F., Gentsch, C., Mombereau, C., Froestl, W., Bettler, B., Kaupmann, K., dan Spooren, W.P.J.M. 2004. Behavioral Characterization of the Novel GABAB Receptor-Positive Modulator GS39783 (N,N'-Dicyclopentyl-2-Methylsulfany-5-Pyrimidine-4,6-Diamine)Anxiolytic-Like Activity Without Side Effects Associated With Baclofen or Benzodiazepines. The Journal Of Pharmacology and Experimental Therapeutics. 310(3) : 952-963

- [11] Cicone, C. D. 2007. *Pharmacology In Rehabilitation*. Edisi 4. Dcvis Company. Philadelphia. hal 65.

- [12] Tjay,T.H., Rahardja, K. 2002. *Obat-Obat Penting, Khasiat,Penggunaan, Dan Efek-Efek Sampingnya*. Edisi 5. Elex media computindo. Jakarta. hal. 357,361,364-370,376,381.