

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang Masalah

Depresi yaitu penyakit kejiwaan akibat stresor psikososial yang menyebabkan kadar serotonin dan norepinefrin di otak berkurang (Adamek and Greta, 2008). Depresi atipikal dan bipolar masing-masing dialami oleh 33% dan 1% populasi penduduk dunia (Parker *et al.*, 2002; Grande *et al.*, 2016). Obat golongan *Selective Serotonin Re-uptake Inhibitor* (SSRI) merupakan *first line* pengobatan depresi termasuk atipikal dan bipolar, contohnya yaitu Sertralin. Sertralin dapat menstabilkan kadar serotonin di sinaps melalui penghambatan penyerapan serotonin (reseptor *re-uptake*) sehingga depresi dapat menurun (Dipiro *et al.*, 2008; Goodman and Gillman, 2011).

Reseptor serotonin yang ditemukan di korteks, amigdala dan *hippocampus* otak berfungsi memberikan stimulus dari molekul serotonin dalam meningkatkan proses belajar dan daya ingat, *mood* nafsu makan/ beraktivitas dan menjaga kesehatan usus/ sistem pencernaan (Albay *et al.*, 2009). Triptofan merupakan asam amino prekursor serotonin. Penurunan kadar triptofan akut sebanding dengan sedikitnya kadar serotonin yang terbentuk sehingga menyebabkan depresi akut. Apabila penurunan kadar triptofan tersebut berlangsung lama akan menyebabkan depresi kronis (Jenkins *et al.*, 2016).

Senyawa serotonin, norepinefrin, dan dopamin dapat ditingkatkan kadarnya dalam otak melalui penghambatan *Monoamine Oxidize* (MAO) tipe A dan B oleh zat kurkumin yang terdapat pada ekstrak air rimpang kunyit (560 mg/kgBB) yang diberikan selama 2 minggu. Penghambatan MAO-A dan B efektif menurunkan depresi pada mencit yang ditinjau dari penurunan durasi *immobility time* (IT) uji *Tail Suspension Test* (TST) dan *Forced Swimming Test* (FST) secara signifikan. Asam amino triptofan dan serotonin dapat dipasok dari pemberian ekstrak aseton kulit pisang ambon muda dengan dosis 200 mg/kgBB selama 5 minggu sehingga kadar triptofan di otak tikus signifikan meningkatkan. Hal

tersebut menimbulkan efek antidepresan yang ditinjau dari peningkatan durasi *rearing* pada uji *open field test* (OFT) dan penurunan durasi IT pada uji FST dan TST secara signifikan (Yu *et al.*, 2002; Ittiyavirah and Anurenj, 2014).

Pengujian kombinasi ekstrak air rimpang kunyit dan ekstrak aseton kulit pisang perlu dilakukan untuk mengetahui peningkatan efek antidepresan melebihi ekstrak tunggalnya karena dapat meningkatkan kadar neurotransmitter (serotonin, norepinefrin dan dopamin) melalui penghambatan MAO dan peningkatan kadar serotonin di otak dari pasokan triptofan. Mekanisme peningkatan antidepresan kombinasi ekstrak tersebut diharapkan peningkatan kadar serotonin beserta neurotransmitter lain dapat tersebar melalui aliran darah ke bagian dorsal, amigdala, korteks, dan *hippocampus* otak sehingga kemampuan kognitif, peningkatan *mood* (*moodbooster*) untuk beraktivitas menjadi lebih baik dan optimal.

B. Rumusan Masalah

Apakah kombinasi ekstrak air rimpang kunyit dan ekstrak aseton kulit pisang muda dapat meningkatkan efektifitas antidepresan pada mencit yang diinduksi stres kronis ringan (CMS) melebihi ekstrak tunggalnya ?

C. Tujuan Penelitian

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui peningkatan efek antidepresan kombinasi ekstrak air rimpang kunyit dan ekstrak aseton kulit pisang melebihi ekstrak tunggalnya melalui uji TST, OFT dan TST pada mencit yang diinduksi stres kronis ringan (CMS).

D. Tinjauan Pustaka

1. Depresi dan Antidepresan

a. Depresi

Depresi yaitu penyakit kejiwaan akibat stresor psikososial (Adamek and Greta, 2008) dengan gejala berkurangnya minat dan kesenangan (anhedonia) hampir setiap hari yang menyebabkan penurunan atau meningkatnya berat badan secara signifikan, gelisah, lelah, penurunan daya fokus untuk berpikir akibat merasa bersalah sepanjang hari dan keinginan untuk bunuh diri. Gejala-gejala tersebut berbanding lurus dengan berkurangnya kadar norepineprin (NE),

serotonin (5-HT), dan dopamin (DA) pada celah sinaps akibat metabolisme neurotransmitter oleh enzim MAO secara berlebihan (Dipiro *et al.*, 2008).

Triptofan adalah prekursor untuk sintesis serotonin. Setelah di CNS, L-triptofan mengalami proses dihidroksilasi menjadi 5-hydroxytryptophan oleh enzim triptofan hidroksilase tipe 2. Proses selanjutnya yaitu dekarboksilasi 5-hydroxytryptophan yang melibatkan enzim dekarboksilase asam L-aromatik untuk menjadi serotonin (5-hydroxytryptamine, 5-HT). Serotonin kemudian diangkat ke vesikel oleh vesikular monoamine transporter isoform 2 dari raphe nuklei (bagian inti sel di batang otak yang melepaskan serotonin). Degradasi serotonin dilakukan melalui MAO A dan aldehida dehidrogenase sehingga serotonin inaktiv dan menjadi asam 5-hidroksi (5HIAA). Penurunan triptofan akut seiring dengan penurunan kadar serotonin yang terbentuk menghasilkan penurunan *mood* (suasana hati) dan mempengaruhi berat badan (naik/turun signifikan), gangguan lokomotor (malas gerak, kurang gairah dan kurang berusaha), daya ingat, memori kerja dan gangguan daya pikir dan perhatian. Apabila penurunan kadar serotonin tersebut berangsur lama akan menyebabkan depresi kronis (Albay *et al.*, 2009; Jenkins *et al.*, 2016).

b. Obat Antidepresan

Golongan obat antidepresan terdiri atas *Selective Serotonin Re-uptake Inhibitor* (SSRI), *Selective Norepinephrine Re-uptake Inhibitor* (SNRI), *Tricyclic Antidepressant* (TCA), dan *Monoamine Oxidize Inhibitor* (MAO-I). Golongan obat MAO-I menghambat katabolisme norepinefrin dan serotonin yang terjadi pada MAO-A sedangkan penghambatan katabolisme dopamin terjadi pada MAO-B, contohnya yaitu Transiklopramine dan Phenelzine (selektif inhibitor MAO-A) serta Selegiline (selektif inhibitor MAO-B) (Stahl and Felker, 2008). Golongan obat SNRI mengikat 5-HT dan NA transporter untuk menghambat reuptake neurotransmitter dari celah sinaptik, contohnya Venlafaxine. Golongan obat TCA menghambat pompa membran *re-uptake* serotonin adrenergik, serotonin neuron, dan norepinefrin sehingga memperpanjang durasi aktivitas neuronal, contohnya Amitriptiline.

Golongan obat SSRI merupakan pilihan pertama pengobatan depresi (Dipiro *et al.*, 2008). Mekanisme kerja golongan obat ini menghambat *re-uptake* 5-HT di presinaptik. Afinitas molekul SSRI sangat tinggi pada transporter *uptake* 5-HT, namun rendah pada transporter *uptake* noradrenalin. Mekanisme penghambatan *re-uptake* serotonin transporter menyebabkan kadar serotonin pada celah sinap stabil dan serotonin yang menduduki reseptor postsinaptik memberikan stimulus yang optimal dalam meningkatkan *mood* untuk nafsu makan bertambah agar berat badan meningkat, meningkatkan flora normal usus dan motilitas usus optimal agar BAB normal, serta meningkatkan *mood* untuk bergerak. Contoh obatnya yaitu Fluoxetin, Citalopram, Sertralin dan Fluxosamin (Goodman and Gillman, 2011; Cryan *et al.*, 2004; Jenkins *et al.*, 2016).

2. Ekstrak Air Rimpang Kunyit (*Curcuma longa* L.)

Rimpang kunyit berasal dari famili *zingiberaceae* yang mengandung \pm 5% minyak atsiri, resin, amilum, kurkuminoi, kurkumin dimetoksi dan bisdemetoksikurkumin (Tjitrosoepomo, 1994; Rajesh *et al.*, 2013). Kurkumin memiliki peran besar terhadap penghambatan MAO. Kurkumin dalam ekstrak air rimpang kunyit dengan dosis 560 mg/ kgBB yang diberikan selama 2 minggu dapat menghambat MAO-A (46,8%) dan MAO-B (37,3%) sehingga dapat mengurangi lama *immobility time* pada uji FST dan TST masing-masing sebesar 57,62% dan 67,76%. Kurkumin murni 20 mg/ kgBB dapat meningkatkan efek antidepresan obat paten seperti Venlafaxine (SNRI: 4 mg/KgBB i.p), Fluoxetine (SSRI: 5 mg/KgBB i.p) dan Bupropion (inhibitor *re-uptake* dopamin: 5 mg/kgBB i.p) yang telah diujikan secara *invivo* dan signifikan ($p < 0,05$) mereduksi lama *immobility time* menciit (Kulkarni and Bhutani, 2008; Yu *et al.*, 2002; Sanmukhani *et al.*, 2011).

3. Ekstrak Aseton Kulit Pisang Ambon Muda (*Musa paradisiaca* L.)

Pisang ambon berasal dari famili *musaceae*. Kulit pisang ambon muda memiliki kadar serotonin sebesar 87.000 ng/g. Ekstrak aseton kulit pisang ambon muda dengan dosis 200 mg/ kgBB yang diberikan pada tikus stres kronis selama 5 minggu terbukti dapat memasok senyawa asam amino triptofan (38,19 μ g/g) pada otak tikus (Akula *et al.*, 2011; Ittiyavirah and Anurenj, 2014). Asupan triptofan

dan serotonin tersebut signifikan berefek sebagai antidepresan yang ditinjau dari berkurangnya durasi immobility time pada uji FST (17,36%) dan TST (24,11%) dan signifikan ($p < 0,001$) menaikkan durasi *rearing* (OFT) sebesar 37,69% (Ittiyavirah and Anurenj, 2014).

4. Metode Uji Depresi

a. Tail Suspension Test (TST)

Metode ini untuk menguji depresi dan efek antidepresan pada binatang pengerat dengan mengamati reaksi langsung pada hewan uji (waktu yang dibutuhkan mencit menggerakkan tubuhnya untuk membebaskan diri) untuk melihat sikap/ emosi mencit tersebut dengan cara menggantung ekor HU di sudut meja atau tiang penjepit khusus (Can *et al.*, 2011). Menurunnya lama *immobility time* terlihat signifikan setelah membandingkan dan mengolah data pretest dan posttest. Metode ini memiliki keunggulan salah satunya hewan uji tidak akan hipotermi dan tidak membutuhkan perlakuan khusus setelah diujikan (Buccafusco, 2009).

TST digunakan untuk melihat efek menurun atau meningkatnya kadar serotonin dan norepinefrin pada otak mencit. Serotonin berperan dalam menaikkan *mood* dan meredakan ketakutan saat ekor mencit digantung serta peningkatan aktivitas lokomotor yang membantu mencit bergerak menggulungkan badan agar tangannya agar meraih ekornya yang digantung. Norepinefrin berperan besar dalam efek memberikan perlawanan dan “keberanian” saat ekor mencit digantungkan. Hormon adrenalin berfungsi membantu memetabolisme energi dari jalur *Adenosine Triphosphate-Creatine Phosphate* (ATP-CP) (Cryan *et al.*, 2004; Ittiyavirah and Anurenj, 2014).

b. Forced Swimming Test (FST)

Metode ini untuk menguji depresi dan efek antidepresan pada binatang pengerat dengan cara direnangkan pada akuarium berisi air. Hal ini untuk mengamati aktivitas psikomotor hewan uji (Perveen *et al.*, 2014; Kloet and Molendijk, 2016). Pada uji FST, mencit berenang dengan tahap: *struggling* (berjuang/ berusaha), berenang (psikomotorik dan lokomotor) dan mendaki/

memanjat (kemampuan kognitif). FST berguna untuk mengukur efek antidepresan dari obat atau ekstrak yang dilihat dari dorongan pada mencit (*moodbooster*) untuk terus berupaya, berenang, hingga memanjat (Krishnan and Nestler, 2012; Thomas, 2004). Hal ini perlu adanya perbandingan data pengukuran durasi *immobility time* dan *climbing* pretest dan posttest untuk melihat perbedaan yang signifikan. Durasi hewan uji dalam keadaan tidak bergerak ditandai dengan usaha mencit mempertahankan kepalanya berada diatas permukaan air namun anggota gerakanya tidak digerakkan untuk berenang (Buccafusco, 2009). FST memiliki kelemahan yaitu mencit dapat pasif akibat kelelahan, hipotermi dan diberi perlakuan khusus setelah pengujian (tubuh mencit dikeringkan dan dihangatkan oleh handuk kecil).

Serotonin juga berperan penting terhadap menghilangkan rasa takut saat mencit direnangkan dan modulasi lokomotor untuk bergerak berpindah tempat. Norepinefrin merupakan molekul yang berperan terhadap respon stres saat mencit berenang agar tetap fokus dan emosi terkontrol serta pelepasan hormon adrenal untuk membantu pemanfaat jalur ATP-CP untuk memecah glikogen otot menjadi glukosa agar terbentuk energi dan melepaskan energi dengan cepat dari pemanfaatan kreatin fosfat (CP). Selain itu, dopamin pada uji FST berperan besar terhadap gerakan psikomotor yang terkoordinasi (berenang) (Duncan, 2002; Ittiyavirah and Anurenj, 2014; Powell *et al.*, 2011).

c. *Open Field Test (OFT)*

Metode ini untuk mengamati dan menguji aktivitas lokomotor umum berupa durasi *rearing* dan *grooming*, serta durasi mencit melintasi *central square*. OFT digunakan untuk mengukur perilaku emosional (afektif) dengan cara membiarkan mencit melakukan eksplorasi di lapangan terbuka (kotak OFT). Ada 2 faktor yang mempengaruhi perilaku kecemasan (stres) hewan pengerat di lapangan terbuka yaitu keadaan isolasi sosial yang dihasilkan dari pemisahan hewan pengerat dari hewan pengerat lain yang berada di kandang dan stres diakibatkan kondisi lapangan terbuka yang terkena sinar matahari atau sinar lampu, tidak terlindungi, serta kondisi lingkungan yang baru. *Rearing* merupakan gerakan mencit berdiri dengan kedua kakinya sedangkan *grooming* yaitu gerakan

mencit mengusap mukanya dengan bertumpu pada kedua kakinya (Bailey and Crawley, 2009; Thomas, 2004). Signifikannya hasil tersebut perlu olah data hasil pretest dan posttest (Buccafusco, 2009).

Letak serotonin yang berada pada bagian dorsal, amigdala dan *hippocampus* otak bertanggungjawab terhadap daya lokomotor umum pada mencit serta meminimalkan ketakutan saat berada pada kotak OFT sehingga *mood* untuk bereksplorasi pun meningkat. Norepinefrin turut berkontribusi dalam meningkatkan keberanian dan menstabilkan fokus saat merespon stres (Bouwknicht *et al.*, 2007).

5. Peningkatan Efek Antidepresan Kombinasi Ekstrak

Untuk melihat peningkatan efek antidepresan kombinasi ekstrak harus dibandingkan dengan hasil efek antidepresan ekstrak tunggalnya (Yi *et al.*, 2009).

E. Landasan Teori

Depresi disebabkan oleh kurang terproduksinya serotonin pada *raphe nuclei* di batang otak dan katabolisme serotonin, dopamin serta norepinefrin yang meningkat karena MAO. Serotonin berperan terhadap aktivitas lokomotor (pergerakan dan perpindahan), peningkatan *mood* agar aktivitas dan daya usaha lebih baik serta mengurangi rasa takut dan cemas. Meningkatnya neurotransmitter otak yang meningkat sehingga depresi dapat menurun terlihat dari pengukuran durasi *immobility time* (TST dan FST), *climbing* (FST), *rearing*, *grooming*, dan aktivitas *central square* (OFT). Norepinefrin berperan dalam memberikan reaksi “perlawanan”, keberanian dan meningkatkan fokus saat kondisi stres. Norepinefrin yang meningkat dalam plasma bersamaan dengan meningkatnya kadar adrenalin. Hormon adrenalin merangsang glukagon untuk dipecah menjadi glukosa, sehingga glukosa menjadi energi untuk beraktivitas. Peran kadar norepinefrin terbesar terlihat pada uji TST dan FST. Dopamin berperan terhadap keteraturan gerakan psikomotor seperti berenang dan lari. Keadaan dopamin yang kadarnya meningkat dapat terlihat dari terkoordinasinya gerakan berenang dan memanjat pada uji FST (Duncan, 2002; Ittiyavirah and Anurenj, 2014).

Ekstrak air rimpang kunyit dengan kandungan kurkumin sekitar 5-6%, mempunyai potensi antidepresan yang ditinjau dari penghambatan MAO-A

(46,8%) dan MAO-B (37,3%) di otak mencit sehingga dapat mengurangi durasi *immobility time* pada saat direnangkan (FST) sebesar 67,76% dan 57,62% pada TST. (Sanmukhani *et al.*, 2011; Yu *et al.*, 2002). Ekstrak aseton kulit pisang dengan kandungan asam amino triptofan sekitar 50 $\mu\text{g/g}$ dan serotonin 47-93 $\mu\text{g/g}$ memiliki potensi antidepresan yang ditinjau dari peningkatan durasi *rearing* (OFT) sebesar 37,69% dan mereduksi durasi *mmobility time* pada mencit yang direnangkan (FST) dan digantungkan ekornya (TST) masing-masing sebesar 17,36 dan 24,11% (Rauf *et al.*, 2013) (Ittiyavirah and Anurenj, 2014).

Penelitian kombinasi ekstrak air rimpang kunyit dan ekstrak aseton kulit pisang muda bertujuan untuk meningkatkan efektifitas antidepresan melebihi ekstrak tunggalnya dengan cara meningkatkan kadar neurotransmitter dalam otak dari penghambatan aktivitas MAO (A dan B) dan menambah pasokan serotonin dan triptofan yang berasal dari ekstrak aseton kulit pisang sehingga kadar serotonin di celah sinap dan depresi cepat menurun.

F. Hipotesis

Terdapat peningkatan efek antidepresan dari kombinasi ekstrak air rimpang kunyit (*Curcuma longa* L.) dan ekstrak aseton kulit pisang muda (*Musa paradisiaca* L.) melebihi ekstrak tunggalnya melalui hasil uji TST, FST dan OFT terhadap mencit yang diinduksi stres kronis ringan (CMS).