

BAB I

PENDAHULUAN

A. LATAR BELAKANG MASALAH

Depresi merupakan gangguan kesehatan mental yang berkaitan dengan kerja otak dan ditandai dengan kehilangan minat (anhedonia), suasana hati yang buruk (*low mood*), perubahan perilaku, kognitif dan emosional (Health & Excellence, 2010). Berdasarkan laporan dari hasil riset kesehatan dasar (Riskedas) tahun 2013 didapatkan prevalensi gangguan jiwa berat di Indonesia sebesar 1,7%, dan gangguan mental emosional untuk usia diatas 15 tahun sebesar 0,6% (Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan, 2013). Depresi terjadi karena adanya kekurangan kadar neurotransmitter (norepinephrin, dopamin dan serotonin) pada otak. Oleh karena itu, tujuan dari terapi depresi adalah memperbaiki kadar neurotransmitter pada otak (Departemen Kesehatan RI, 2007). Salah satu terapi depresi menggunakan obat antidepresan. Lini pertama dari obat antidepresan adalah golongan SSRI (*selective serotonin reseptor inhibitor*) yang bekerja menghambat reseptor *reuptake* serotonin sehingga kadar serotonin di celah sinaptik menjadi seimbang dan berpengaruh terhadap penghantaran sinyal dari serabut-serabut saraf (Departemen Kesehatan RI, 2007; Dipiro *et al.*, 2008).

Serotonin memiliki reseptor yang terletak pada korteks, hipotalamus dan amigdala yang berfungsi memberikan respon dari molekul serotonin berupa kemampuan daya ingat, perubahan pola makan dan tidur, serta menjaga kesehatan usus dengan menstimulasi flora usus. Serotonin didapatkan dari sintesis triptopan yang merupakan asam amino essensial (yang tidak dihasilkan tubuh). Salah satu pemasok triptopan adalah tanaman pisang, karena tanaman pisang memiliki kandungan triptopan, serotonin, tiramin dan dopamin. Beberapa peneliti sudah membuktikan bagian kulit pisang muda mampu menunjukkan aktivitas antidepresan dengan memasok prekursor serotonin kedalam otak (Ittiyavirah *et al.*, 2014).

Senyawa serotonin, norepinefrin, dan dopamin merupakan suatu neurotransmitter yang berpengaruh terhadap terjadinya depresi jika konsentrasinya tidak seimbang di celah sinaptik. Keseimbangan kadar neurotransmitter dapat diperoleh dari penghambatan *Monoamine Oxidize* (MAO) dan *reuptake* reseptor neurotransmitter. Salah satu senyawa yang diketahui mampu menghambat *Monoamine Oxidize* (MAO) dan *reuptake* reseptor neurotransmitter adalah eugenol. Senyawa eugenol merupakan senyawa yang dominan terdapat dalam kuncup bunga cengkeh (87,18%) (Mathiazhagan *et al.*, 2013; Pratiwi *et al.*, 2016; Tao *et al.*, 2005).

Berdasarkan latar belakang diatas, pada penelitian ini menguji efek kombinasi bunga cengkeh dan kulit pisang terhadap peningkatan aktivitas antidepresan dibandingkan ekstrak tunggalnya. Pengujian menggunakan metode *tail suspension test* (TST), *forced swimming test* (FST), dan *open field test* (OFT) dengan pengamatan berupa durasi *immobility* (IT), *climbing*, *grooming*, *rearing* dan *central square* (CS) yang mengindikasikan gejala dari depresi dan merupakan parameter keefektifan antidepresan. Pemberian ekstrak kombinasi bunga cengkeh dan kulit pisang diharapkan mampu meningkatkan *mood*, kemampuan kognitif dan meningkatkan aktivitas lokomotor yang optimal.

B. RUMUSAN MASALAH

Berdasarkan latar belakang di atas, dapat dirumuskan suatu permasalahan yaitu apakah kombinasi ekstrak kuncup bunga cengkeh dan kulit pisang mampu meningkatkan aktivitas antidepresan dibandingkan dengan ekstrak tunggalnya?

C. TUJUAN PENELITIAN

Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui efek kombinasi ekstrak kuncup bunga cengkeh dan kulit pisang dalam peningkatan aktivitas antidepresan dibandingkan dengan ekstrak tunggalnya.

D. TINJAUAN PUSTAKA

1. Etiologi dan Patofisiologi Depresi

Depresi merupakan gangguan mental yang serius dan bukan sekedar perasaan sedih atau murung yang terjadi dalam beberapa hari melainkan terjadi dalam waktu lama serta dapat mengganggu aktivitas sehari-hari. Depresi ditandai dengan perubahan pola makan dan tidur, perubahan berat badan, perasaan murung dan putus asa, kehilangan minat dan terganggunya konsentrasi (Departemen Kesehatan RI, 2007).

Depresi terjadi karena beberapa faktor, salah satunya adalah faktor biologik yang dipengaruhi oleh kadar neurotransmitter berupa dopamin, norepinefrin dan serotonin. Ketiga neurotransmitter ini yang memiliki peran penting dalam terjadinya depresi adalah norepinefrin dan serotonin. Serotonin (5-HT) berperan dalam regulasi nafsu makan yang berpengaruh terhadap berat badan, perilaku sosial, fungsi lokomotor, regulasi tidur, dan detak jantung. Berkurangnya kadar serotonin pada otak dapat menimbulkan gejala depresi seperti keinginan bunuh diri, keinginan untuk mengonsumsi alkohol, stress, hingga gangguan jiwa (Best *et al.*, 2010; Sadock *et al.*, 2015).

Serotonin dihasilkan dari sintesis triptopan dengan bantuan enzim triptopan hidroksilase dan asam amino aromatik dekarboksilase. Serotonin yang telah terbentuk akan diangkut oleh monoamin *vesicle* transporter ke dalam *vesicle*. *Vesicle* ini merupakan tempat penyimpanan dari neurotransmitter sebelum dilepaskan ke celah sinaptik. Serotonin akan dilepaskan ke celah sinaptik jika terjadi kekurangan, serotonin yang berada pada celah sinaptik akan berikatan dengan reseptor spesifik pada *post*-sinaptik. Serotonin yang sudah berikatan dengan reseptor di *post*-sinaptik akan di-*reuptake* oleh transporter *reuptake* serotonin begitu juga jika terjadi kelebihan serotonin pada celah sinaptik. Serotonin yang sudah di-*reuptake* akan diangkut menuju *vesicle* atau didegradasi oleh enzim pendegradasi (monoamin oksidase). Serotonin akan berikatan dengan autoreseptor sehingga menghasilkan sinyal berhenti dalam mensintesis serotonin sehingga kadar serotonin di celah sinapsis seimbang. Autoreseptor ini juga

berperan dalam pengeluaran serotonin dan neurotransmitter monoamin lain jika terjadi kurang pada celah sinaptik (Best *et al.*, 2010; Bear *et al.*, 2016).

2. Golongan obat antidepresan

Berikut merupakan golongan obat depresan yang biasa digunakan sebagai obat antidepresan antara lain golongan TCA (*Tricyclic Antidepressant*) yang biasa digunakan sebagai antidepresan. Contoh obat golongan ini adalah Imipramin, Amitriptilin, Clomipramin, Desipramin, Deksofin, Nortriptilin, Protriptilin, dan Trimipramin (Singh, 2007). Obat golongan MAOI (monoamin oksidase *inhibitor*) adalah *phenelzine*, *isocarboxazid*, dan *tranylcypromine* (Goodman & Gilman's, 2008). Obat golongan SSRI (*Selective Serotonin Re-uptake Inhibitor*) adalah *fluoxetine*, *fluoxamine*, *paroxetine*, *sertraline*, dan *citalopram* (Sangkuhl *et al.*, 2009). Obat golongan SSRI merupakan lini pertama dalam terapi antidepresan (Dipiro *et al.*, 2008). Mekanisme aksi dari SSRI adalah menghambat *reuptake* serotonin di presinaptik pada celah sinaptik. SSRI memiliki afinitas tinggi pada transporter *uptake* serotonin, afinitas rendah pada transporter *uptake* noradrenalin dan afinitas sangat rendah pada transporter *uptake* neurotransmitter. *Re-uptake* serotonin mengakibatkan serotonin dimetabolisme oleh monoamin oksidase, selain itu juga serotonin yang tidak dipecah oleh monoamin oksidase akan berikatan dengan monoamin *vesicle* transporter untuk disimpan ke dalam *vesicle* yang akan dikeluarkan jika terjadi kekurangan dari neurotransmitter di otak (Goodman & Gilman's, 2008).

3. Tanaman cengkeh

Tanaman cengkeh (*Syzygium aromaticum* Merr & Perry) merupakan tanaman yang termasuk ordo *Myrtales* dan berasal dari famili *Myrtaceae* dengan genus *Syzygium*. Selain itu juga dikenal sebagai *Eugenia caryophyllata* Thaub., dan *E. aromatica* BaiI (Daniel, 2015). Beberapa penelitian mengatakan bahwa eugenol (87,18%) merupakan kandungan utama dalam tanaman cengkeh, selain itu juga terkandung senyawa β -*caryophyllen* (8,78%), α -*humulen* (3,5%), *Eugenyl acetat* (2,85%), α -*copaen* (1%) (Öztürk, A., & Özbek, 2005; Pratiwi *et al.*, 2016).

Senyawa eugenol memiliki aktivitas sebagai antidepresan dengan cara menghambat MAO tipe A (26 μM) dan tipe B (211 μM) sehingga serotonin, norepinefrin, dan dopamin, serta neurotransmitter lain tidak akan dimetabolisme dan dikeluarkan dari dalam tubuh. Penggunaan ekstrak etanol kuncup bunga cengkeh pada dosis 50, 100, dan 200 mg/kgbb tikus secara signifikan mengurangi *immobility time* dan menaikkan *swimming* ($p < 0,001$) pada metode uji *Forced Swimming Test* (FST), tetapi dari ketiga dosis tersebut dosis yang paling efektif adalah pemberian dosis 200 mg/kgbb. Penelitian lain juga menyebutkan pada dosis 200 mg/kgbb daya penurunan *immobility time* sebesar 73% dan diketahui cara kerja ekstrak etanol bunga cengkeh sebagai antidepresan yaitu dengan menghambat *reuptake* neurotransmitter monoamin, sehingga kadar neurotransmitter monoamin yang sangat berperan dalam komunikasi antar saraf tidak akan mengalami kekurangan serta tidak akan terjadi depresi (Mathiazhagan *et al.*, 2013; Stahl and Felker, 2008; Tao *et al.*, 2005).

4. Tanaman pisang

Tanaman pisang masuk ke dalam ordo *Zingiberales* dan merupakan famili *Musaceae* yang termasuk dalam genus *Musa* dengan nama spesies *Musa paradisiaca* L. (Daniel, 2015). Kulit pisang mengandung serotonin, tiramin, dopamin dan norepinefrin. Beberapa penelitian mengatakan bahwa ekstrak aseton kulit pisang muda pada pemberian dosis 200, dan 400 mg/Kgbb secara signifikan mengurangi *immobility time* sebesar 17,36 %, dan 19,38 %, sedangkan pada kulit pisang tua mampu mengurangi *immobility time* sebesar 17,36 % pada dosis 400 mg/Kgbb dengan metode FST. Selain itu, pada metode *Tail Suspension Test* (TST) ekstrak aseton kulit pisang muda dengan dosis 200, dan 400 mg/Kgbb menunjukkan penurunan *immobility time* sebesar 24,11% dan 44,16% dibandingkan dengan kelompok kontrol, sedangkan pada kulit pisang tua dengan dosis yang sama mampu mengurangi *immobility time* sebesar 37,69%, dan 43,16%. Selain itu, penelitian lain juga menggunakan kulit pisang muda pada dosis 200 mg/kgbb yang diuji dengan metode *exvivo* dan dianalisis dengan menggunakan HPLC menunjukkan hasil peningkatan kadar triptopan (38,19

$\mu g/g$) dalam otak yang signifikan. Triptopan merupakan prekursor serotonin, dengan adanya asupan triptopan maka akan meningkatkan kadar serotonin. Serotonin memiliki peran dalam peningkatan nafsu makan, memodulasi peningkatan *mood*, dan dapat mengatur aktivitas lokomotor (Ittiyavirah *et al.*, 2014; Tan *et al.*, 2011).

5. Metode uji depresi

a. Metode *Forced Swimmig Test* (FST)

Metode ini dilakukan dengan cara hewan uji dibernangkan selama 5 menit didalam aquarium atau balok yang sudah diisi dengan air. Data pengamatan yang diperoleh adalah nilai durasi *immobility* yang didapatkan dengan menjumlahkan total waktu tidak bergerak (*immobile*) (Buccafusco, 2009). Metode ini digunakan untuk menguji, mengevaluasi, dan mendeteksi mekanisme aksi antidepresan pada hewan pengerat seperti peningkatan aktivitas psikomotor, peningkatan konsentrasi serotonin dan mendeteksi disfungsi sistem glutaminergik (peningkatan konsentrasi glutamat) yang berhubungan dengan *immobility*. Pengamatan durasi *immobility* pada hewan uji mengindikasikan depresi atipikal yang ditandai dengan kepasifan. Metode ini menggambarkan keadaan depresi hewan uji yang sama dengan depresi manusia seperti perasaan (Gould, 2009; Perveen *et al.*, 2014; Sadock *et al.*, 2015).

b. Metode *Open Field Test* (OFT)

Open Field Test (OFT) merupakan metode uji yang digunakan untuk menguji fungsi motorik, dan perilaku dengan cara mengukur aktivitas spontan pada tempat terbuka (Buccafusco, 2009). Data yang diperoleh berupa *rearing* ditandai dengan mencit berdiri diatas kedua kaki belakang, *grooming* ditandai dengan hewan uji membersihkan bagian cakar, hidung, muka, kepala, badan, kaki, dan yang terakhir adalah ekor dan genital, serta *central square* dilihat saat mencit melewati bagian tengah kotak. Pengamatan *grooming* merupakan respon yang mengindikasikan ketakutan dan kecemasan pada manusia (Galal and Abdellatief, 2015). Respon *rearing* mengindikasikan respon eksplorasi berupa berjalan, mengendus, menjilat, dan mencondongkan tubuh ke dinding, dan respon *central*

square menunjukkan aktivitas lokomotor pada manusia (Gould, 2009). Pada metode OFT molekul yang berperan dalam penurunan *grooming*, peningkatan *rearing*, dan *central square* adalah GABAnergik, serotonin dan hormon terutama hormon adrenal yang mampu menghasilkan energi (ATP) dari perombakan glukosa sehingga menghasilkan pergerakan (lokomotor). Hormon adrenal juga berperan dalam metode FST dan TST. (Kalueff *et al.*, 2006).

6. Metode *Tail Suspension Test* (TST)

Metode ini sama dengan metode FST, dengan cara menggantungkan hewan uji pada ujung meja atau bisa dengan alat khusus. Metode ini digunakan untuk melihat perilaku serta *mood* dari hewan uji (Can *et al.*, 2011). Penggunaan uji TST sama seperti uji FST hanya saja pada uji TST lebih aman dibandingkan dengan uji FST sebab hewan uji tidak akan terkena serangan hipotermia, hewan uji juga tidak memerlukan perawatan khusus seperti menghangatkan dan mengeringkan, melainkan hewan uji dapat melakukan aktivitas normal kembali tepat setelah dilakukan pengujian (Buccafusco, 2009). Pada uji TST melihat respon pasif yang merupakan respon depresi pada manusia yang ditunjukkan dengan lamanya *immobility* (Gould, 2009).

E. LANDASAN TEORI

Depresi terjadi karena salah satu atau lebih jalur penghantaran kimia terutama neurotransmitter terganggu. Hal ini disebabkan karena tidak sensitifnya autoreseptor, hipersensitif SERT dan MAO dalam memetabolisme neurotransmitter mengakibatkan kadar dari serotonin dan neurotransmitter lain berkurang di celah sinaptik. Neurotransmitter yang sangat berperan dalam terjadinya depresi adalah serotonin dan norepinefrin sedangkan dopamin berperan dalam terjadinya parkinson. Serotonin dan norepinefrin banyak terdapat di celah sinaptik yang mampu mengontrol pola tidur dan emosional, serta lokomotor. Peningkatan kadar neurotransmitter dapat digambarkan pada uji TST, OFT dan FST dengan melakukan pengamatan *immobility time* (lokomotor dan psikomotor), *climbing* (lokomotor), *grooming* (cemas dan ketakutan), *rearing* (daya eksplor), *central square* (lokomotor) (Bear *et al.*, 2016; Kalueff, 2006; Sadock *et al.*, 2015).

Kuncup bunga cengkeh memiliki potensi sebagai antidepresan dilihat dari penurunan *immobility time* sebesar 73% pada saat direnangkan (FST). Berkurangnya *immobility time* karena kandungan senyawa dalam kuncup bunga cengkeh yang diduga mampu menghambat monoamin oksidase (MAO) dan reseptor *reuptake* neurotransmitter (SERT) (Mathiazhagan *et al.*, 2013; Nuzband, 2014; Tao *et al.*, 2005). Selain itu, ekstrak aseton kulit pisang muda telah diteliti mampu menurunkan *immobility time* sebesar 17,36% pada metode FST, dan 24,11% pada saat mencit digantung (TST), serta dari analisis otak ditemukan peningkatan kadar triptopan sebesar 38,19 $\mu\text{g/g}$. Hal ini yang mendasari aktivitas antidepresan dari kulit pisang dengan memasok triptopan ke dalam otak sehingga kadar dari triptopan meningkat. Meningkatnya kadar triptopan akan memperbaiki pola tidur, emosional, penurunan tingkat stress (Bear *et al.*, 2016; Ittiyavirah *et al.*, 2014; Tan *et al.*, 2011).

Jika ekstrak bunga cengkeh dan kulit pisang dikombinasi maka akan menghasilkan peningkatan efek antidepresan dibandingkan dengan ekstrak tunggalnya. Sebab kemampuan dalam menghambat SERT dan MAO yang diperoleh dari bunga cengkeh serta pemasokan triptopan dari kulit pisang maka tidak hanya sekedar kadar serotonin yang meningkat tetapi juga kadar dari neurotransmitter lainnya.

F. HIPOTESIS

Berdasarkan landasan teori di atas maka dapat diambil hipotesis bahwa kombinasi ekstrak bunga cengkeh dan kulit pisang akan meningkatkan efek antidepresan dibandingkan ekstrak tunggalnya.