

BAB II TINJAUAN PUSTAKA

A. Tanaman Mengkudu

1. Klasifikasi Tanaman

Tanaman mengkudu dapat diklasifikasikan sebagai berikut (Sitepu *et al.* 2012)

Kingdom	: Plantae
Divisi	: Spermatophyta
Kelas	: Dicotyledoneae
Ordo	: Rubiales
Family	: Rubiaceae
Genus	: Morinda
Species	: <i>Morinda citrifolia</i> L.



Gambar 1. Tanaman mengkudu (*Morinda citrifolia* L.) (Kemenkes 2017).

2. Nama Lain Dan Nama Daerah

Mengkudu memiliki nama yang beragam disetiap daerah Aceh: keumudee; Batak: bakudu, pamarai; Minang: bingkudu; Sunda: cangkudu; Jawa: pace; Madura: kodhuk; Kalimantan: labanau; Dayak: rewonong; Nusa Tenggara: tibah, ai komdo, bakulu; Bali: tibah, wangkudu (Kemenkes 2017).

3. Morfologi Tanaman

Mengkudu termasuk jenis tanaman yang umumnya Pohon tinggi 4-8 m, batang berkayu bulat, kulit kasar, penampang batang muda segi empat, coklat kekuningan. Daun tunggal bulat telur, ujung dan pangkal runcing, tepi rata, panjang 10-40 cm, lebar 5-17 cm, tangkai pendek berwarna hijau. Bunga majemuk

berbentuk bonggol, bertangkai di ketiak daun. Buah bonggol, permukaan tidak teratur, berdaging panjang 5-10 cm, hijau kekuningan. Biji keras, segitiga, coklat kemerahan. Simplisia berupa irisan buah, warna coklat, bau khas, rasa sedikit pahit, dengan ketebalan ± 1 cm, diameter 3-5 cm, dengan tonjolan-tonjolan biji. LD₅₀ ekstrak air etanol buah, daun, akar pada mencit: > 10 g/kg BB (Permenkes 2016).

4. Kandungan Kimia Tanaman

Buah mengkudu (*Morinda citrifolia* L.) mengandung senyawa alkaloid, flavonoid, glikosida, glikosida antraknon, saponin, triterpenoid, *acubin*, *alizarin*, beberapa jenis asam (asam askorbat, asam kaproat, asam kaprilat, asam kaprik), nutrisi lengkap (karbohidrat, vitamin, protein, dan mineral-mineral esensial), *scopoletin*, *xeronine* dan *prexeronine*, *morindon* dan *morindin* (Naiborhu 2013).

4.1. Skopoletin. Skopoletin adalah glukosida skopoletin yang terbentuk dari aksi suatu enzim, *scopoletin glucosyltransferase* (Zhao 2010). Skopoletin diketahui memiliki aktivitas sebagai antidepresan (Capra 2010).

4.2. Flavonoid. Flavonoid merupakan golongan senyawa fenol terbesar di alam. Senyawa fenol memiliki ciri yang sama yaitu memiliki satu cincin aromatik yang mengandung satu atau dua cincin hidroksil. Flavonoid merupakan senyawa polar yang dapat larut dalam pelarut polar seperti etanol. Flavonoid diketahui memiliki aktivitas sebagai antidepresan (Robinson 1995; Mathiazagan 2013).

4.3. Saponin. Saponin merupakan senyawa aktif yang bersifat seperti sabun dan dapat dideteksi dengan kemampuannya membentuk busa serta dapat menghemolisis sel darah. Ekstrak tanaman dapat membentuk busa yang mantap pada saat engekstraksian tanaman merupakan bukti adanya saponin. Saponin mudah larut dalam air tetapi tidak larut dalam eter. Senyawa ini diketahui memiliki aktivitas sebagai antidepresan (Rosida 2002; Shekar 2012).

4.4. Alkaloid. Alkaloid merupakan senyawa siklik mengandung atom hydrogen. Alkaloid memiliki efek fisiologis yang kuat dan selektivitas senyawa sehingga dapat dimanfaatkan dalam hal pengobatan (Marek *et al.* 2007). Alkaloid terdiri dari *chavicine*, *piperidine*, dan *piperretine*, *methyl caffeic acid*, *piperidide*

dan β -methyl pyrroline (Williamson 2002). Senyawa alkaloid diketahui memiliki aktivitas sebagai antidepresi (Nesterova 2011).

4.5. Tanin. Tanin merupakan senyawa aktif tumbuhan yang bersifat fenol, mempunyai rasa sepat, berupa serbuk berwarna putih, kuning sampai kecoklatan dan berubah menjadi coklat tua jika terkena sinar matahari (Harborne 1987). Senyawa tanin diketahui memiliki aktivitas sebagai antidepresi (Shekar 2012).

5. Manfaat Tanaman Mengkudu

Morinda citrifolia L. umumnya dikenal sebagai mengkudu di hutan tropis asli daerah, memiliki sejarah panjang penggunaan tradisional untuk pencegahan dan pengobatan banyak penyakit termasuk kanker, pilek, diabetes, flu, hipertensi, nyeri, dan gangguan kesehatan lainnya (Wang *et al.* 2002; McClatchey 2002). Buah mengkudu juga bisa bermanfaat sebagai obat alami untuk kecemasan dan depresi (Pandu *et al.* 2005). Konsumsi jus mengkudu juga dikaitkan dengan peningkatan mood sejumlah wanita pascamenopause (Langford *et al.* 2004).

B. Simplisia

1. Pengertian Simplisia

Simplisia adalah bahan alamiah yang dipergunakan sebagai obat yang belum mengalami pengolahan apapun juga dan kecuali dinyatakan lain berupa bahan yang dikeringkan. Berdasarkan asalnya simplisia dibagi menjadi 3, yaitu Simplisia nabati adalah simplisia yang berupa tanaman utuh, bagian tanaman atau eksudat tanaman (yaitu isi sel yang keluar secara spontan dari tanaman atau dengan cara tertentu dikeluarkan dari selnya atau zat-zat nabati lain yang dipisahkan dari tanamannya secara tertentu). Simplisia hewani adalah simplisia yang berupa hewan utuh, bagian hewan atau zat-zat berguna yang dihasilkan oleh hewan dan belum berupa zat kimia murni. Simplisia pelikan atau mineral adalah simplisia yang berupa bahan pelikan atau mineral yang belum diolah atau telah diolah dengan cara sederhana dan belum berupa zat kimia murni (Kemenkes 2015).

2. Pengumpulan Simplisia

Simplisia yang digunakan pada penelitian ini berupa buah yang merupakan simplisia nabati yang berasal dari bahan baku budidaya atau tumbuhan liar.

Keuntungan simplisia yang diperoleh dengan cara budidaya adalah keseragaman umur, waktu panen, dan galur (asal-usul dan garis keturunan) tanaman dapat dipantau. Keuntungan simplisia yang diperoleh dari tanaman liar adalah kemungkinan zat yang terkandung masih sempurna belum mengalami modifikasi karena pengaruh pestisida. Pengambilan simplisia dari tanaman liar mempunyai banyak kendala dan variabilitas (asal tanaman, umur, dan tempat tumbuh) yang tidak bisa dikendalikan (Depkes 2007).

Sortasi basah dimaksudkan untuk memisahkan kotoran atau bahan asing serta bagian tanaman lain yang tidak diinginkan dari bahan simplisia. Kotoran yang dimaksud dapat berupa tanah, kerikil, rumput/gulma, tanaman lain yang mirip, bahan yang telah busuk/ rusak, serta bagian tanaman lain yang memang harus dipisahkan dan dibuang. Pemisahan bahan simplisia dari kotoran bertujuan menjaga kemurnian serta mengurangi kontaminasi awal yang dapat mengganggu proses selanjutnya, mengurangi cemaran mikroba serta memperoleh simplisia dengan jenis dan ukuran seragam (Kemenkes 2015).

Pencucian dilakukan untuk menghilangkan tanah dan kotoran lain yang melekat pada bahan simplisia. Pencucian sebaiknya dilakukan dengan air mengalir agar kotoran yang terlepas tidak menempel kembali. Khusus untuk bahan yang mengandung senyawa aktif mudah larut dalam air, pencucian dilakukan secepat mungkin (tidak direndam). Pencucian harus dilakukan secara cermat, terutama pada bahan simplisia yang berada di dalam tanah atau dekat dengan permukaan tanah, misalnya rimpang, umbi, akar, dan batang yang merambat serta daun yang melekat/dekat dengan permukaan tanah. Bahan simplisia berupa akar, umbi, batang, atau buah dan biji dapat dilakukan pengupasan kulit luarnya untuk mengurangi mikroba awal, karena sebagian jumlah mikroba biasanya terdapat pada permukaan bahan simplisia dan dengan pencucian saja belum mampu membebaskan mikroba tersebut. Bahan yang telah dikupas dengan cara yang tepat dan bersih kemungkinan tidak perlu dicuci lagi (Kemenkes 2015).

Bahan dicuci bersih kemudian segera ditiriskan pada rak-rak yang telah diatur sedemikian rupa untuk mencegah pembusukan atau bertambahnya kandungan air. Penirisan dimaksudkan untuk mengurangi atau menghilangkan

kandungan air di permukaan bahan dan dilakukan sesegera mungkin sehabis pencucian. Penirisan berlangsung sampai air yang menempel di permukaan bahan menetes atau menguap, bahan simplisia dikeringkan dengan cara yang sesuai (Kemenkes 2015).

3. Pengerinan

Pengerinan dapat diartikan sebagai pengurangan kadar air pada tumbuhan. Pengerinan menjamin stabilitas zat menjadi lebih baik, karena pada kondisi kering tidak terjadi penguraian secara kimia maupun mikrobiologi sehingga tidak ditumbuhi bakteri atau kapang (Kemenkes 2015).

Beberapa jenis bahan baku/simplisia seringkali harus diubah menjadi bentuk lain, misalnya irisan, potongan dan serutan untuk memudahkan kegiatan pengerinan, pengemasan, penggilingan dan penyimpanan serta pengolahan selanjutnya. Tidak semua jenis simplisia mengalami perubahan bentuk, umumnya hanya terbatas pada simplisia akar, rimpang, umbi, batang, kayu, kulit batang, daun dan bunga. Semakin tipis ukuran hasil rajangan atau serutan semakin cepat proses penguapan air sehingga mempercepat waktu pengerinan. Rajangan yang terlalu tipis dapat menyebabkan berkurang atau hilangnya zat berkhasiat yang mudah menguap sehingga mempengaruhi komposisi, bau dan rasa yang diinginkan (Kemenkes 2015).

Pengerinan bertujuan untuk mengurangi kadar air agar bahan simplisia tidak rusak dan dapat disimpan, menghentikan reaksi enzimatik dan mencegah pertumbuhan kapang, jamur dan jasad renik lain. Matinya sel bagian tanaman menandakan proses metabolisme seperti sintesis dan transformasi terhenti sehingga senyawa aktif yang terbentuk tidak diubah secara enzimatik. Simplisia tertentu memerlukan proses enzimatik setelah dipanen, sehingga diperlukan proses pelayuan (pada suhu dan Rh tertentu) atau pengerinan bertahap sebelum proses pengerinan sebenarnya. Proses enzimatik disini sangat perlu mengingat senyawa aktif masih berada dalam ikatan kompleks (Kemenkes 2015).

Pengerinan dapat dilakukan dengan dua cara, yaitu pengerinan secara alamiah (dengan sinar matahari langsung dan keringanginkan) dan buatan (menggunakan oven, uap panas atau alat pengering lain).

3.1. Pengerinan secara alamiah. Pengerinan secara alamiah dapat dilakukan dengan panas sinar matahari langsung. Cara ini dilakukan untuk mengeringkan bagian tanaman yang relatif keras seperti kayu, kulit kayu dan biji serta bagian yang mengandung senyawa aktif yang relatif stabil. Cara lainnya yaitu dengan dikering anginkan tidak dikenakan sinar matahari langsung. Cara ini dilakukan untuk mengeringkan bagian tanaman yang lunak seperti bunga, daun dan bagian tanaman yang mengandung senyawa aktif mudah menguap (Kemenkes 2015).

3.2. Pengerinan dengan alat pengering. Pengerinan dengan alat pengering dapat dilakukan dengan menggunakan oven dimana suhu, kelembapan, tekanan, dan aliran udaranya harus diatur. Kandungan berkhasiat simplisia tidak berubah akibat proses fermentasi dan simplisia tidak mudah rusak, karena suhu, kelembapan, tekanan, dan aliran udaranya sudah diatur. Pengerinan buatan dapat menghasilkan simplisia dengan mutu yang lebih baik karena pengeringan lebih merata dan waktu pengeringan lebih cepat, tanpa dipengaruhi kondisi cuaca (Gunawan & Mulyani 2004).

4. Penyimpanan

Prinsip kegiatan sortasi kering sama dengan sortasi basah, tetapi dilakukan terhadap simplisia (bahan yang telah dikeringkan) sebelum dikemas. Sortasi kering bertujuan untuk memisahkan bahan-bahan asing dan simplisia yang belum kering seutuhnya. Kegiatan sortasi kering dilakukan untuk menjamin simplisia benar-benar bebas dari bahan asing (Kemenkes 2015).

Sebelum penyimpanan harus dipastikan kadar air pada simplisia kurang dari 10%. Simplisia dapat disimpan dalam wadah yang tidak bersifat toksik dan tidak bereaksi dengan bahan lain, terhindar dari cemaran mikroba, pengotor, serangga sehingga tidak menyebabkan terjadinya reaksi serta perubahan warna, bau dan rasa pada simplisia (Gunawan & Mulyani 2004)

C. Penyarian

1. Pengertian Penyarian

Penyarian simplisia merupakan peristiwa pemindahan zat aktif dari sel, kemudian ditarik keluar oleh cairan penyari. Sari dari simplisia yang mengandung zat aktif dapat larut dan zat yang tidak dapat larut seperti serat, karbohidrat, protein dan lain-lain. Faktor yang mempengaruhi penyarian adalah kecepatan difusi zat larut melalui lapisan-lapisan batas cairan penyari dengan bahan yang mengandung zat tersebut. Kecepatan penyarian juga dipengaruhi oleh sifat dari bahan dan daya penyesuaian dengan macam metode ekstraksi dan kepentingan dalam memperoleh ekstraksi sempurna (Ansel 1989).

Menurut Farmakope Indonesia (1995) cairan penyari yang dapat digunakan adalah air, etanol, etanol air dan eter. Cairan penyari untuk pembuatan obat tradisional adalah sebatas pada penggunaan cairan penyari air, etanol, atau etanol air (Depkes RI 1995).

2. Ekstrak

Ekstrak adalah sediaan kering, kental atau cair dibuat dengan menyari simplisia nabati atau hewani menurut cara yang cocok, di luar pengaruh cahaya matahari langsung (Kemenkes 2011). Sediaan pekat yang diperoleh dengan mengekstraksi zat aktif dari simplisia nabati atau simplisia hewani menggunakan pelarut yang sesuai, kemudian semua atau hampir semua pelarut diuapkan dan massa atau serbuk yang tersisa diperlakukan sedemikian hingga memenuhi baku yang telah ditetapkan (Depkes RI 1995).

Ekstraksi adalah suatu proses yang dilakukan untuk memperoleh kandungan senyawa kimia dari jaringan tumbuhan ataupun hewan. Ekstrak merupakan sediaan kering, kental atau cair dibuat dengan menyari simplisia nabati atau hewani menurut cara yang cocok, di luar pengaruh cahaya matahari langsung, ekstrak kering harus mudah digerus menjadi serbuk. Cairan penyari yang di gunakan adalah air, etanol, dan campuran dari air etanol (Depkes RI 2000).

Menurut Ditjen POM (2000), ada beberapa cara yang dapat dilakukan pada metode ekstraksi, yaitu:

2.1 Cara Dingin. Maserasi, adalah proses pengekstrakan simplisia dengan menggunakan pelarut dengan beberapa kali pengocokan atau pengadukan pada temperatur ruangan (kamar).

Perkolasi, adalah ekstraksi dengan pelarut yang selalu baru sampai sempurna (*exhaustive extraction*), umumnya dilakukan pada temperatur ruangan.

2.2 Cara Panas. Refluks, adalah ekstraksi dengan pelarut pada temperatur titik didihnya, selama waktu tertentu dan jumlah pelarut terbatas yang relatif konstan dengan adanya pendingin balik.

Sokhletasi, adalah ekstraksi menggunakan pelarut yang selalu baru yang umumnya dilakukan dengan alat khusus sehingga terjadi ekstraksi kontinu dengan jumlah pelarut relatif konstan dengan adanya pendingin balik.

Digesti, adalah maserasi kinetik pada temperatur yang lebih tinggi dari temperatur ruangan, yaitu secara umum dilakukan pada temperatur 40-50⁰C.

Infus, adalah ekstraksi dengan pelarut air pada temperatur penangan air (bejana infus tercelup dalam penangan air mendidih, temperatur terukur 96-98⁰C) selama waktu tertentu (15-20 menit).

Dekok, adalah infus yang lebih lama dan temperatur sampai titik didih air.

3. Pelarut

Pelarut adalah suatu zat yang dapat digunakan untuk melarutkan obat dalam preparat larutan. Pelarut yang digunakan harus selektif dimaksudkan selektif yaitu hanya dapat menarik senyawa yang berkhasiat tetapi tidak mempengaruhi zat berkhasiat, harus stabil baik fisik maupun kimia, bereaksi netral, tidak mudah terbakar, dan tidak mudah menguap (Ansel 1989).

Cairan penyari yang digunakan dalam penelitian ini adalah etanol 96%. Etanol merupakan pelarut serbaguna yang baik digunakan pada ekstraksi pendahuluan, selain etanol dapat juga digunakan metanol, butanol, air dan lain-lain. Cairan pengekstraksi yang biasa digunakan adalah campuran etanol dan air, dimana etanol sangat efektif dalam menghasilkan jumlah bahan aktif optimal. Keuntungan etanol adalah tidak menyebabkan pembengkakan membran sel dan memperbaiki stabilitas bahan obat terlarut, etanol juga mempunyai sifat yang mampu mengendapkan albumin dan menghambat kerja enzim (Voight 1994).

D. Sistem Depresi

1. Pengertian

Gangguan depresi adalah gangguan psikiatri yang menonjolkan mood sebagai masalahnya, dengan berbagai gambaran klinis yaitu gangguan episode depresi, gangguan distimia, gangguan depresi mayor dan gangguan depresi unipolar serta bipolar (Depkes 2007). Depresi merupakan salah satu dari lima penyakit yang paling umum di dunia, mempengaruhi suasana hati, kesulitan dalam berpikir, kehilangan minat dan fisik keluhan seperti sakit kepala, tidur terganggu, kehilangan energi dan berubah dalam dorongan seks (Dwyer *et al.* 2011; Tegegne *et al.* 2015).

Depresi dapat mempengaruhi tingkat kortikosteron. Kortikosteron merupakan glukokortikoid yang diproduksi oleh adrenal cortex sebagai respon terhadap ACTH (*adrenocorticotropic hormone*), sehingga produksi glukokortikoid meningkat di bawah berbagai tekanan (Gwinner *et al.* 2002).

Menurut Kando *et al.* (2005), patofisiologi depresi dapat dijelaskan dalam beberapa teori. Teori amina biogenik menyatakan bahwa depresi disebabkan karena kekurangan (defisiensi) senyawa monoamin terutama noradrenalin dan serotonin. Oleh karena itu, depresi dapat dikurangi oleh obat yang dapat meningkatkan kesediaan serotonin, dan noradrenalin, misalnya MAO inhibitor atau antidepresan trisiklik. Teori ini tidak dapat menjelaskan fakta mengapa onset obat-obat antidepresan umumnya lama (> 4minggu setelah pemberian dosis), padahal obat-obat tadi bisa meningkatkan ketersediaan neurotransmiter secara cepat. Kemudian munculah hipotesis sensitivitas reseptor. 8 Hipotesis sensitivitas reseptor menjelaskan bahwa depresi merupakan hasil perubahan patologis pada reseptor yang diakibatkan oleh terlalu kecilnya stimulasi oleh monoamin. Syaraf post-sinapsis akan berespon sebagai kompensasi terhadap besar kecilnya stimulasi oleh neurotransmiter. Terlalu kecilnya stimulasi maka saraf akan menjadi lebih sensitif (*supersensitivity*) atau jumlah reseptor akan meningkat (*upregulation*). Terjadinya stimulasi yang berlebihan maka saraf akan menjadi kurang sensitif (*desensitivity*) atau jumlah reseptor akan berkurang (*downregulation*).

Obat-obat antidepresan umumnya bekerja meningkatkan neurotransmitter sehingga meningkatkan stimulasi saraf dan menormalkan kembali saraf yang supersensitif. Proses ini membutuhkan waktu sehingga hal ini dapat menjelaskan mengapa aksi obat antidepresan tidak terjadi secara segera. Hipotesis disregulasi, gangguan depresi dan psikriatik disebabkan oleh ketidakaturan neurotransmitter, antara lain gangguan regulasi mekanisme homeostasis, gangguan pada ritmik sirkadian, gangguan pada sistem regulasi sehingga terjadi penundaan level neurotransmitter untuk kembali ke baseline. Hipotesis permisif memberikan gambaran bahwa kontrol emosi diperoleh dari keseimbangan antara serotonin (5-HT) dan norepinefrin (NE). Serotonin (5-HT) mempunyai fungsi regulasi terhadap norepinefrin (NE) sehingga dapat menentukan kondisi emosi apakah terjadi depresi atau manik. Teori ini menunjukkan bahwa serotonin (5-HT) yang rendah dapat menyebabkan kadar norepinefrin (NE) menjadi tidak normal yang dapat menyebabkan gangguan mood. Rendahnya kadar norepinefrin (NE) akan terjadi depresi, dan jika kadarnya 9 tinggi akan terjadi manik. Menurut hipotesis ini meningkatkan kadar serotonin (5-HT) akan memperbaiki kondisi sehingga tidak muncul gangguan mood (Kendo *et al.* 2005).

Menurut Nevid *et al.* (2005) ciri-ciri umum dari depresi diantaranya perubahan pada kondisi emosional, perubahan pada kondisi mood (periode terus menerus dari perasaan terpuruk, depresi, sedih atau muram). Penuh dengan air mata atau menangis serta meningkatnya iritabilitas (mudah tersinggung), kegelisahan atau kehilangan kesadaran. Perubahan dalam fungsi dan perilaku motorik, gejala motorik yang dominan dan penting dalam depresi adalah retardasi motor yakni tingkah laku motorik yang berkurang atau lambat, bergerak atau berbicara dengan lebih perlahan dari biasanya. Perubahan dalam kebiasaan tidur (tidur terlalu banyak atau terlalu sedikit, bangun lebih awal dari biasanya dan merasa kesulitan untuk tidur kembali). Perubahan dalam selera makan (makan terlalu banyak atau terlalu sedikit). Perubahan dalam berat badan (bertambah atau kehilangan berat badan).

2. Jenis-Jenis Depresi

Berdasarkan arah penyakit (Lubis 2009) adalah sebagai berikut:

2.1 Depresi depresi unipolar. Adalah gangguan depresi yang dicirikan oleh suasana perasaan depresif saja. Penderita dalam jangka waktu yang lama hanya mengalami perasaan sedih berkepanjangan.

2.2 Depresi bipolar. Dulunya gangguan ini disebut depresif manik. Tidak seperti gangguan depresif yang lainnya, gangguan bipolar meliputi lingkaran depresi dengan perasaan gembira berlebihan atau maniak. Kadang-kadang suasana perasaan tersebut berubah secara drastis dan cepat, tetapi sebagian besar berlangsung secara gradual.

Berdasarkan perkiraan pencetus depresi (Katzung 2010) adalah sebagai berikut: depresi reaktif atau sekunder singkat, terjadi sebagai respon terhadap rangsangan yang nyata, seperti kesedihan, penyakit, dll. Depresi melankolik berulang, yakni suatu gangguan biokimiawi berdasarkan genetik yang ditandai dengan ketidakmampuan seseorang menikmati hidup atau menghadapi masalah sehari-hari. Depresi yang berkaitan dengan gangguan afektif bipolar.

Berdasarkan tingkat penyakitnya menurut WHO, adalah sebagai berikut: *Mild Depression / Minor Depression* dan *Dysthymic Disorder*, pada depresi ringan, mood yang rendah datang dan pergi dan penyakit dating setelah kejadian stressful yang spesifik. Perubahan gaya hidup biasanya dibutuhkan untuk mengurangi depresi jenis ini. Bentuk depresi yang kurang parah disebut distimia. Depresi ini menimbulkan gangguan mood ringan dalam jangka waktu yang lama sehingga seseorang tidak dapat bekerja optimal. *Moderate Depression*, pada depresi sedang mood yang rendah berlangsung terus dan individu mengalami simtom fisik juga walaupun berbeda-beda tiap individu. Perubahan gaya hidup saja tidak cukup dan bantuan diperlukan untuk mengatasinya. *Severe Depression/ Major Depression*, pada depresi berat individu akan mengalami gangguan dalam kemampuan untuk bekerja, tidur, makan, dan menikmati hal yang menyenangkan. Penting untuk mendapatkan bantuan medis secepatnya pada individu dengan depresi berat.

3. Indikasi Klinis

Indikasi utama antidepresan adalah untuk mengobati depresi, melalui berbagai pengalaman klinis dan uji terkontrol, ditemukan juga kegunaan lainnya dari antidepresan (Katzung 2000):

3.1 Depresi mayor. Indikasi ini telah disalahartikan secara luas untuk segala macam depresi, karena bukti klinis yang ada menunjukkan bahwa obat ini hanya berguna untuk episode depresi mayor. Episode depresi mayor didiagnosis berdasar derajat dan kualitas hilangnya mood, minat, dan kesenangan melakukan kebanyakan aktivitas yang persisten, biasanya disertai dengan gangguan tidur, nafsu makan, gairah seksual, gangguan dan kemampuan untuk berkonsentrasi. Diagnosis depresi mayor mungkin tidak jelas pada pasien tertentu sehingga kelainan ini sering kali terlewatkan dan tidak diobati. Fase depresi dalam gangguan bipolar harus diterapi menggunakan terapi farmakologik karena tingginya angka bunuh diri pada pasien.

3.2 Panik, ansietas umum dan fobia sosial. Imipramine pertama kali dibuktikan bermanfaat menangani episode ansietas akut, suatu gangguan yang saat ini dikenal sebagai serangan panik. SSRI, venlafaxine, dan duloxetine juga terbukti efektif mengatasi panik, generalized anxiety disorder (GAD), dan fobia sosial, tapi obat-obat ini perlu diberikan selama 6-8 minggu. Terdapat komorbiditas yang besar antara depresi dan gangguan ansietas, akan sangat bermanfaat bagi sebagian besar pasien untuk mendapatkan terapi yang dapat mengatasi kedua kondisi ini. Beberapa keadaan karena ditoleransi dengan baik dan efek klinisnya muncul sangat cepat, benzodiazepine tetap menjadi obat pilihan untuk gangguan ansietas meskipun penggunaan jangka panjangnya mengakibatkan ketergantungan fisiologik.

3.3 Gangguan obsesif kompulsif. SSRI kuat secara unik efektif mengobati kelainan ini. Penelitian-penelitian terbaru memusatkan perhatian mereka pada fluoxetine dan DDRI lainnya, meskipun clomipramine, yakni penghambat campuran transporter norepinephrine dan serotonin yang paling kuat, mungkin juga sangat efektif. Fluvoxamine dipasarkan secara eksklusif untuk gangguan ini di amerika serikat.

3.4 Enuresis. Enuresis adalah indikasi utama penggunaan trisiklik. Bukti-bukti efektivitas antidepresan untuk indikasi ini cukup banyak, tetapi sebenarnya penggunaan obat tidak dianjurkan karena adanya resiko kardiovaskular dan bahaya overdosis.

3.5 Nyeri kronik. Para dokter di klinik nyeri menemukan bahwa trisiklik bermanfaat mengobati berbagai keadaan nyeri kronik yang sering kali tidak dapat diagnosis secara pasti. Trisiklik dan penghambat transporter serotonin-norepinephrine lainnya kemungkinan bekerja langsung pada jalur nyeri dan tidak hanya mengatasi depresi yang ditimbulkan oleh nyeri kronik tersebut.

4. *Forced Swim Test (FST)*

Forced Swim Test (FST) adalah metode yang paling sering digunakan untuk mengukur aktivitas antidepresan pada hewan uji. Efek antidepresan diukur melalui lama *immobility time* yang lebih singkat dibanding kelompok uji yang tidak diberikan obat antidepresan. Sebuah silinder kaca berdiameter 25 cm, tinggi 23 cm, diisi air hingga ketinggian 12 cm, suhu air $23 \pm 1^\circ\text{C}$. Pengukuran dilakukan selama delapan menit; dua menit pertama hewan diizinkan untuk menyesuaikan diri dengan kondisi baru, setelah dua menit tersebut, waktu imobilitas yang bergantian dengan kondisi aktivitas motorik diukur. Waktu imobilitas diukur dengan *stopwatch* untuk enam menit selanjutnya (Istriningsih *et al.* 2018). *Immobility time* adalah waktu dimana hewan uji mengapung di permukaan dengan kaki depan bersama-sama dan hanya membuat gerakan-gerakan yang diperlukan untuk tetap bertahan (Bach 2004).

5. Antidepresan

Antidepresan adalah semua hal yang digunakan untuk mengobati depresi. Antidepresan terutama digunakan untuk mengobati depresi, gangguan obsesif-kompulsif, gangguan ansietas menyeluruh, gangguan panik, gangguan fobik pada kasus tertentu, enuresis nokturnal dan bulimia nervosa (Katzung 2010). Berikut adalah berbagai jenis antidepresan yang sering digunakan:

5.1 *Selective Serotonin Reuptake Inhibitors (SSRI)*. Mekanisme kerja dari SSRI adalah menghambat pengambilan 5-HT ke dalam neuron presinaptik. Sering digunakan sebagai lini pertama karena efek samping yang cenderung aman

(Santarsieri & Schwartz 2015). Obat jenis ini memiliki afinitas tinggi terhadap reseptor monoamine tetapi tidak memiliki afinitas terhadap adrenoreseptor α , histamin, muskarinik atau asetilkolin yang terdapat juga pada obat antidepresan trisiklik (Katzung *et al.* 2012). Beberapa contoh obat yang termasuk ke dalam golongan SSRI adalah citalopram, fluvoxamine, paroxetine, fluoxetine, sertraline (Kauffman 2009). Efek samping dari SSRI adalah sakit kepala, insomnia, kelelahan, kecemasan, disfungsi seksual, peningkatan berat badan (Santarsieri & Schawrtz 2015). SSRI dilaporkan berinteraksi dengan 40 obat lainnya menyebabkan serotonin sindrome. Ciri ciri dari sindrom ini adalah kekakuan, tremor, demam, kebingungan, atau agitasi. SNRI juga dapat menyebabkan sindrom serotonin. Namun, obat trisiklik tidak memiliki efek samping tersebut kecuali amitriptilin (Wolfe 2008). Penelitian terbaru menyebutkan terdapat obat golongan SSRI yaitu vortioxetine yang dapat ditoleransi dengan baik dan prevalensi efek samping kecil. Vortioxetine dapat meningkatkan kualitas hidup pasien yang menderita depresi dengan signifikan (Dziwota & Olajossy 2016).

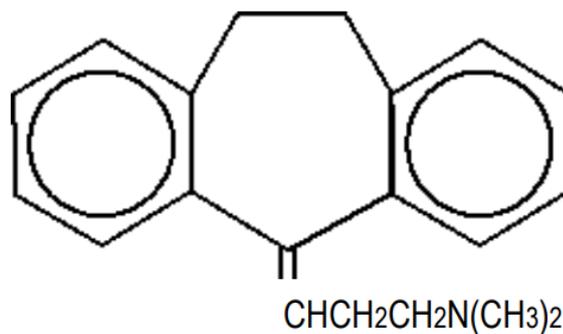
5.2 Serotonine Norepinephrine Reuptake Inhibitor (SNRI). SNRI bekerja dengan melakukan pengangkutan serotonin dan norepinefrin. Pengangkutan norepinefrin secara struktur mirip dengan pengangkutan serotonin. Pengangkutan norepinefrin memiliki afinitas ringan terhadap dopamine. Afinitas sebgaaian besar SNRI cenderung lebih besar untuk pengangkut serotonin daripada norepinefrin (Tjay & Rahardja 2010). Beberapa contoh obat yang termasuk golongan SNRI adalah venlafaxine, duloxetine, desvenlafaxine, milnacipran (Sansone 2014).

5.3 Monoamine Oxidase Inhibitors (MAOIs). Bekerja dengan mekanisme meningkatkan konsentrasi norepinefrin, 5-HT, dan dopamine dalam neuron sinaps melalui penghambatan sistem enzim monoamine oxidase (MAO) (Wells *et al.* 2009). Monoamin oksidase dalam tubuh memiliki fungsi deaminasi oksidatif katekolamin di mitokondria. Proses ini dihambat oleh MAOI karena terbentuknya suatu kompleks antara MAOI dan MAO sehingga mengakibatkan peningkatan kadar epinefrin, norepinefrin, dan serotonin. MAOI tidak hanya menghambat MAO, tetapi menghambat juga enzim lain yang mengakibatkan terganggunya metabolisme obat di hati (Tjay & Rahardja 2010). Penggunaan obat golongan

MAOI sudah sangat jarang dikarenakan efek toksik. Efek samping yang sering terjadi adalah hipotensi dan hipertensi. Contoh obat MAOI adalah isocarboxazid, phenelzine, tranylcypromine, selegiline (Santarsieri & Schawrtz 2015).

5.4 Trisiklik. Obat golongan trisiklik seperti Amitriptilin, Clomipramine, Doxepin dan Imipramine efektif untuk penyakit depresi, tetapi penggunaannya telah berkurang karena telah tersedia obat yang mempunyai efektivitas terapi yang sama tetapi mempunyai dosis yang lebih aman dan lebih toleransi. Mekanisme obat golongan trisiklik ini bekerja adalah dengan menghambat reuptake dari norepinephrine dan 5-HT, memblokir adrenergik, kolinergik, dan reseptor histaminergik (Wells *et al.* 2009).

6. Amitriptilin



Gambar 2. Struktur kimia amitriptilin (Mustawa 2012)

Memiliki mekanisme kerja menghambat re-uptake 5-HT (serotonin) dan norepinephrine (NE). Amitriptilin termasuk golongan obat antidepresan trisiklik (TCA). Masalah utama dengan penggunaan TCA adalah efek sampingnya, TCA harus digunakan hati-hati pada pasien dengan riwayat penyakit jantung, glaukoma, retensi urin, atau neuropati otonom. Uji klinis TCA untuk nyeri neuropati umumnya meneliti amitriptilin, namun obat ini tidak dianjurkan pada pasien lanjut usia karena risiko efek samping yang signifikan seperti masalah keseimbangan dan gangguan kognitif. Efek samping lebih ringan dari TCA termasuk sedasi, efek antikolinergik (misalnya, mulut kering atau sembelit), hipotensi postural, dan penambahan berat badan. Nortriptyline dan hidroklorida desipramin memiliki efek samping lebih sedikit dan umumnya lebih baik ditoleransi daripada amitriptilin. Untuk mengurangi efek samping dan meningkatkan kepatuhan pasien terhadap

pengobatan, TCA harus dimulai pada dosis rendah 10 hingga 25 mg dalam dosis tunggal pada jam tidur dan kemudian dititiasi setiap 3 sampai 7 hari dengan 10 sampai 25 mg/hari sesuai toleransi. Efek analgesik TCA telah diperkirakan terjadi pada dosis lebih rendah dari efek antidepresan, tidak ada bukti sistematis yang mendukung hal ini. Sebuah percobaan yang memadai dari TCA akan berlangsung 6 sampai 8 minggu dengan setidaknya 1 sampai 2 minggu pada dosis ditoleransi maksimum (Dworkin *et al.* 2003).

E. Hewan Percobaan

Hewan coba adalah hewan yang sengaja dipelihara untuk digunakan sebagai hewan model yang berkaitan untuk pembelajaran dan pengembangan berbagai macam bidang ilmu dalam skala penelitian atau pengamatan laboratorium (Malole *et al.* 1989). Hewan coba banyak digunakan sebagai penunjang dalam melakukan pengujian-pengujian terhadap obat, vaksin, atau dalam penelitian biologi (Priyambodo 2003).

Hewan bisa digunakan sebagai hewan coba apabila hewan tersebut bebas dari mikroorganisme patogen, mempunyai kemampuan dalam memberikan reaksi imunitas yang baik, kepekaan hewan terhadap suatu penyakit, dan performa atau anatomi tubuh hewan percobaan yang dikaitkan dengan sifat genetiknya. Hewan coba yang sering digunakan yakni mencit (*Mus musculus*), tikus putih (*Rattus Norvegicus*), kelinci (*Oryctolagus cuniculus*), dan hamster. Sekitar 40-80 % penggunaan mencit sebagai hewan laboratorium karena siklus hidupnya relatif pendek, jumlah anak per kelahiran banyak, mudah ditangani, dan sifat anatomis dan fisiologinya terkarakterisasi dengan baik (Priyambodo 2003).

1. Taksonomi *M. musculus*

Taksonomi mencit menurut ITIS 2015, sebagai berikut:

Kingdom : Animalia
Subkingdom : Bilateria
Infrakingdom : Deuterostomia
Phylum : Chordata

Subphylum	: Vertebrata
Infraphylum	: Gnathostomata
Superclass	: Tetrapoda
Class	: Mammalia Linnaeus
Subclass	: Theria Parker and Haswell
Infraclass	: Eutheria Gill
Order	: Rodentia Bowdich
Suborder	: Myomorpha Brandt
Superfamily	: Muroidea Illiger
Family	: Muridae Illiger
Subfamily	: Murinae Illiger
Genus	: Mus Linnaeus
Subgenus	: Mus (Mus) Linnaeus
Species	: <i>Mus musculus Linnaeus</i>

2. Deskripsi Mencit

Mencit laboratorium merupakan turunan dari mencit liar yang telah mengalami pembiakan secara selektif. Mencit dikelompokkan ke dalam kingdom animalia, *phylum chordata*. Hewan ini termasuk hewan yang bertulang belakang dan menyusui sehingga dimasukkan ke dalam subphylum vertebrata dan kelas mamalia. Mencit merupakan hewan yang memiliki kebiasaan mengerat (ordo rodentia), dan merupakan famili muridae, dengan nama genus Mus serta memiliki nama spesies *Mus musculus* (Priyambodo 2003).

Mencit secara biologis memiliki ciri umum, yaitu berupa rambut berwarna putih atau keabu-abuan dengan warna perut sedikit lebih pucat. Mencit merupakan hewan nokturnal yang sering melakukan aktivitasnya pada malam hari. Perilaku mencit dipengaruhi oleh faktor internal seperti seks, perbedaan umur, hormon, kehamilan, penyakit, dan faktor eksternal seperti makanan, minuman, lingkungan disekitarnya (Smith dan Mangkoewidjojo, 1998). Mencit memiliki berat badan yang bervariasi. Berat badan ketika lahir berkisar antara 2-4 gram, berat badan mencit dewasa berkisar antara 20-40 g untuk mencit jantan dan 25-40 g untuk

mencit betina dewasa. Sebagai hewan pengerat mencit memiliki gigi seri yang kuat dan terbuka. Susunan gigi mencit adalah indicisivus $\frac{1}{2}$, caninus 0/0, premolar 0/0, dan molar 3/3 (Setijono 1985).

Mencit dapat bertahan hidup selama 1-2 tahun dan dapat juga mencapai umur 3 tahun. Lama bunting 19-21 hari sedangkan umur untuk siap dikawinkan 8 minggu. Perkawinan mencit terjadi pada saat mencit betina mengalami estrus. Satu induk dapat menghasilkan 6-15 ekor anak (Smith dan Mangkoewidjojo 1988).

3. Persiapan Hewan Uji

Pengelolaan hewan percobaan diawali dengan pengadaan hewan, meliputi pemilihan dan seleksi hewan yang cocok terhadap materi penelitian. Pengelolaan dilanjutkan dengan perawatan dan pemeliharaan hewan selama penelitian berlangsung, pengumpulan data, sampai akhirnya dilakukan terminasi hewan percobaan dalam penelitian (CIOMS 1985). Persiapan hewan uji dikerjakan sebelum penelitian dilakukan. Kegiatan tersebut mencakup pembuatan tempat atau kandang hewan uji, perawatan hewan uji, pemberian pakan hewan uji, pemberian air untuk minum hewan uji, mengganti sekam hewan uji, dan menjaga kebersihan kandang hewan uji. Hewan uji harus diperhatikan setiap hari pada waktu sebelum penelitian, selama penelitian, dan setelah penelitian (Fitri 2017). Pemberian pakan dilakukan satu kali sehari, jenis pakan yang digunakan berupa pelet mencit. Minum mencit berasal dari air isi ulang.

Perawatan mencit dilakukan dengan menjaga kebersihan kandang, penggantian sekam mencit. Jika ada mencit yang terluka, maka akan diisolasi, dan diberi obat. Memberi label pada baskom/kandang mencit sesuai dengan dosis perlakuan. Kandang atau baskom diberi sekat terlebih dahulu. Sekat terbuat dari kawat besi berdiameter 0,5 cm. Pemberian kawat bertujuan agar mencit tidak berkelahi. Penimbangan dilakukan pada setiap mencit. Mencit diberi tanda pada bagian ekstremitas (Fitri 2017).

F. Landasan Teori

Depresi merupakan gangguan emosional dan jiwa yang terjadi akibat ketidaknormalan pada kadar serotonin, norepinefrin, dopamin, kortisol pada darah, urin, dan cairan serebrospinalis. Dampak yang ditimbulkan akibat depresi cukup besar, mulai dari menurunnya produktivitas kerja, ketergantungan narkotika dan psikotropika, gangguan dalam hubungan interpersonal seseorang, serta yang paling berbahaya yaitu kasus bunuh diri yang terus bertambah dari tahun ke tahun. Hal ini tentunya akan dapat dihindari jika penderita depresi memperoleh terapi yang tepat. Terapi bagi penderita depresi adalah obat yang dapat meningkatkan mood atau yang dikenal sebagai obat antidepresan. Penggunaan antidepresan pada terapi depresi biasanya dilakukan dalam kurun waktu yang cukup lama terutama sebagai terapi pemeliharaan jangka panjang (Sabirin *et al.* 2013; Puspitasari 2017).

Penelitian lain yang dilakukan McCowen (2001), menunjukkan bahwa terdapat hubungan tingkat depresi dengan kadar gula darah pada pasien nondiabetes yang dirawat di ICU. Fenomena hiperglikemia akibat stres berasal dari pelepasan berlebihan hormon dan sitokin pengatur, dengan demikian semakin sakit pasien, secara umum, semakin besar kemungkinan terjadinya peningkatan glukosa darah. Penelitian menunjukkan adanya korelasi positif yang signifikan antara depresi dengan hiperglikemi, artinya semakin tinggi tingkat depresi maka semakin tinggi pula kadar gula darah.

Depresi menyebabkan produksi berlebih pada kortisol, yang berfungsi melawan efek insulin dan menyebabkan kadar glukosa darah tinggi, jika seorang mengalami stres berat yang dihasilkan dalam tubuhnya, maka kortisol yang dihasilkan akan semakin banyak dan dapat mengurangi sensitifitas tubuh terhadap insulin. Kortisol merupakan penghambat dari fungsi insulin sehingga membuat glukosa lebih sulit untuk memasuki sel dan meningkatkan glukosa darah (Tarno 2004). Depresi dapat meningkatkan kandungan glukosa darah karena menstimulus organ endokrin untuk mengeluarkan epinefrin, epinefrin mempunyai efek yang sangat kuat dalam menyebabkan timbulnya proses glukoneogenesis di dalam hati, sehingga akan melepaskan sejumlah besar glukosa ke dalam darah dalam beberapa

menit. Hal inilah menyebabkan peningkatan kadar glukosa darah saat stres atau tegang (Pratiwi *et al.* 2014).

Ekstrak etanol buah mengkudu mengandung beberapa senyawa kimia yang memiliki aktivitas sebagai antidepresan. Senyawa kimia yang terkandung dalam ekstrak etanol buah mengkudu diantaranya flavonoid, kumarin, skopoletin, inulin oligosakarida. Masing-masing senyawa memiliki mekanisme sebagai antidepresan yang berbeda (Deng 2011; Lin *et al.* 2018; Capra *et al.* 2010). Penelitian yang dilakukan Lin *et al.* (2018), melaporkan bahwa ekstrak etanol buah mengkudu pada dosis 25 dan 100 mg/ kg BB memiliki potensi sebagai antidepresan tanpa menimbulkan efek toksik.

G. Hipotesis

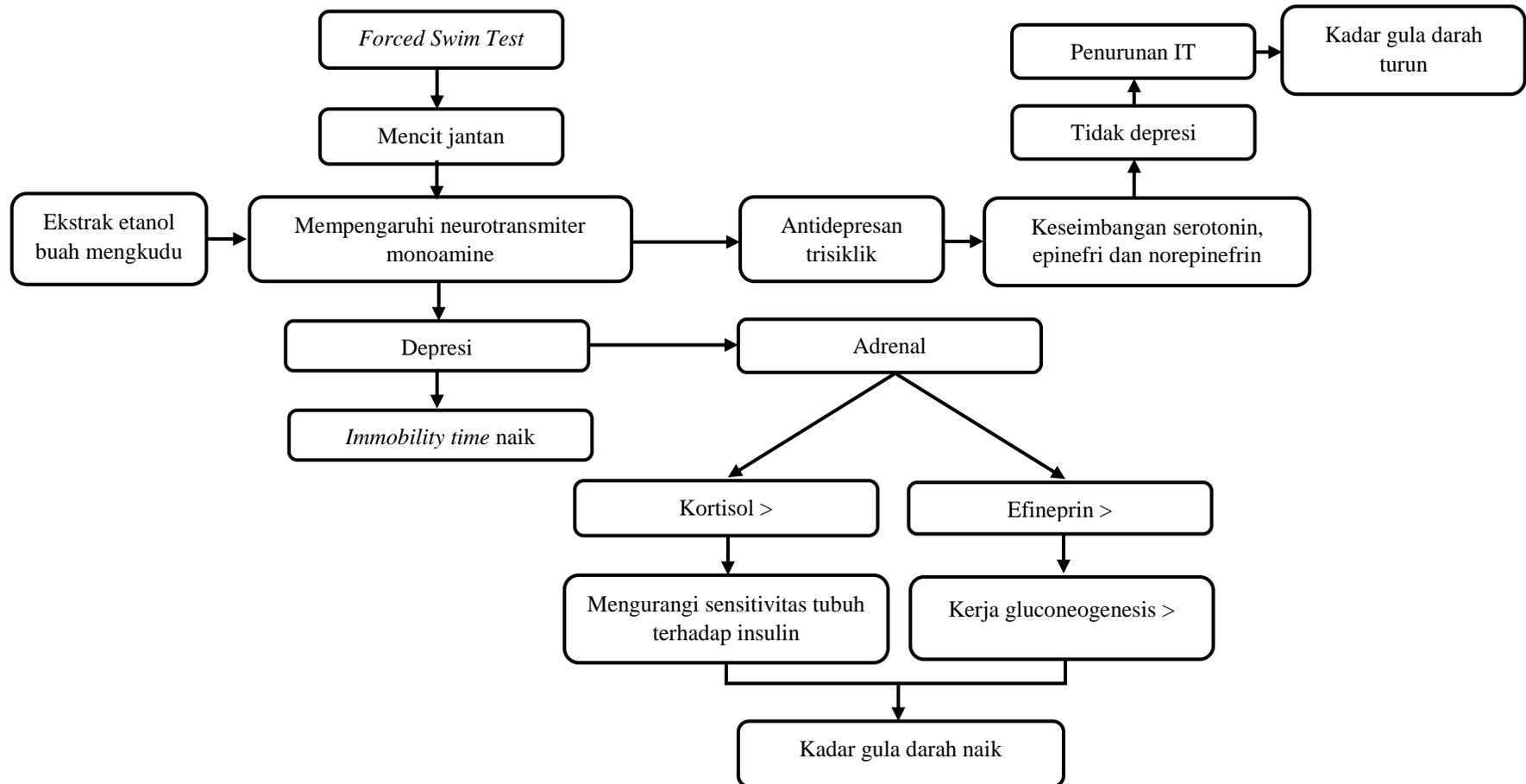
Berdasar tinjauan pustaka dapat diambil kesimpulan untuk menyusun hipotesis dalam melaksanakan penelitian sebagai berikut:

Pertama, pemberian ekstrak etanol buah mengkudu dosis 25, 50, 100 mg/kg BB dapat menurunkan *immobility time* secara signifikan pada mencit putih jantan yang diinduksi FST

Kedua, pemberian ekstrak etanol buah mengkudu dosis 25, 50, 100 mg/kg BB dapat menurunkan kadar gula darah secara signifikan pada mencit putih jantan yang diinduksi FST

Ketiga, pemberian ekstrak etanol buah mengkudu dosis 100 mg/kg BB efektif menurunkan *immobility time* dan kadar gula darah secara signifikan pada mencit putih jantan yang diinduksi FST.

H. Kerangka Konsep Penelitian



Gambar 3. Skema kerangka konsep penelitian.

