

**AKTIVITAS ANTIDEPRESAN EKSTRAK HERBA SIRIH BUMI  
(*Peperomia pellucida*) PADA MENCIT *Swiss Webster***

**Laporan Tugas Akhir**

**Ryan Suherman  
11171148**



**Universitas Bhakti Kencana  
Fakultas Farmasi  
Program Strata I Farmasi  
Bandung  
2020**

## ABSTRAK

### **AKTIVITAS ANTIDEPRESAN EKSTRAK HERBA SIRIH BUMI (*Peperomia pellucida*) PADA MENCIT *Swiss Webster***

Oleh :  
**Ryan Suherman**  
**11171148**

Semakin meningkatnya angka penderita depresi semakin meningkat pula penggunaan obat antidepresan yang juga menimbulkan efek samping yang merugikan. Keadaan tersebut mendorong penggunaan obat alternatif sebagai pilihan dimana memiliki efek yang sama tetapi memiliki efek samping yang lebih rendah. Penelitian ini bertujuan untuk menguji aktivitas antidepresan dari ekstrak etanol sirih bumi (*Peperomia pellucida*) pada mencit *Swiss webster*. Mencit *Swiss webster* jantan dengan bobot 25-30 gram digunakan dalam penelitian ini. Ekstrak etanol sirih bumi (EESB) diberikan pada hewan dengan dosis 50, 100, dan 200 mg/kg BB selama 14 hari, 1 jam setelah dosis terakhir, pengujian dilakukan dengan *Tail Suspension Test* (TST) dan *Forced Swimming Test* (FST) dengan durasi selama 6 menit. Data dianalisis menggunakan one-way ANOVA diikuti dengan uji Tukey multiple comparison pada  $P = 0.05$ . Hasil ditampilkan sebagai Mean  $\pm$  SE. Ketiga dosis EESB menunjukkan aktivitas antidepresan secara signifikan, ditandai dengan menurunnya durasi *immobility* pada kedua pengujian. EESB memiliki aktivitas seperti efek antidepresan dengan dosis efektif 200 mg/kg bb.

Kata kunci: Antidepresan, depresi, *Forced Swimming Test*, *Peperomia pellucida*, sirih bumi *Tail Suspension Test*

**ABSTRACT**

**ANTIDEPRESSANT ACTIVITY OF SIRIH BUMI HERB EXTRACT  
(*Peperomia pellucida*) IN Swiss Webster MICE**

By:  
Ryan Suherman  
11171148

The increasing number of people with depression also increases the use of antidepressant drugs which also cause adverse side effects. This situation encourages the use of alternative drugs as an option which has the same effect but has lower side effects. This study aimed to examine the antidepressant activity of sirih bumi ethanol extract (*Peperomia pellucida*) in *Swiss webster* mice. Male *Swiss webster* mice weighing 25-30 grams were used in this study. Sirih bumi ethanol extract (EESB) was given to animals at doses of 50, 100, and 200 mg/kg BW for 14 days, 1 hour after the last dose, the test was carried out using the Tail Suspension Test (TST) and Forced Swimming Test (FST) with a duration of for 6 minutes. Data were analyzed using one-way ANOVA followed by Tukey's multiple comparison test at  $P = 0.05$ . Results are displayed as Mean  $\pm$  SE. The three doses of EESB showed significant antidepressant activity, indicated by a decrease in the duration of *immobility* in both tests. EESB has activity antidepressant-like effect with effective doses at 200 mg/kg bw.

Keywords: Antidepressant, depression, Forced Swimming Test, *Peperomia pellucida*, sirih bumi, Tail Suspension Test.

**LEMBAR PENGESAHAN**

**AKTIVITAS ANTIDEPRESAN EKSTRAK HERBA SIRIH BUMI (*Peperomia  
pellucida*) PADA MENCIT *Swiss Webster***

**Laporan Tugas Akhir**

Diajukan untuk memenuhi persyaratan kelulusan Sarjana Farmasi

**Ryan Suherman  
11171148**

Bandung, 23 Juni 2021

Menyetujui,

Pembimbing Utama,

Pembimbing Serta,



(Dr. apt. Ari Yuniarto, M.Si)  
NIDN.0418068702



(Dr. apt. Dadang Juanda, M.Si)  
NIDN. 0408118401

## KATA PENGANTAR

Puji syukur semoga tetap tercurah pada Allah SWT. Shalawat dan salam semoga tetap tercurah kepada Nabi Besar Muhammad SAW.

Penelitian ini dilaksanakan dengan tujuan menyelidiki aktivitas antidepresan dari ekstrak herba sirih bumi (*Peperomia pellucida*). Dalam pelaksanaannya tentu tidak mudah jika tanpa bantuan dari banyak pihak. Oleh sebab itu, disini penulis ingin mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada semua pihak yang telah terlibat dan membantu dalam penyusunan skripsi ini, yaitu:

1. Bapak Dr. apt. Ari Yuniarto, M.Si selaku pembimbing Utama yang telah memberikan dukungan, saran dan masukan yang sangat berharga pada penyusunan karya tulis ini secara keseluruhan.
2. Bapak Dr. apt. Dadang Juanda, M.Si sebagai pembimbing serta yang juga telah memberikan motivasi, saran dan masukan yang sangat berharga dalam penyusunan karya tulis ini.
3. Seluruh Dosen, Staff, dan Laboran serta civitas akademika universitas bhakti kencana yang terlibat dengan terlaksananya penelitian.
4. Rekan-rekan penelitian dan sahabat: Rama Ibnu, Thoriq Nurdin, Fachrudin A, Zulfy, Via, Fauzi Anwar, Angga Putra, Haristika, Nursifa, Camelia yang telah bersama-sama berjuang, memberikan semangat, *sharing*, dan diskusi, serta membantu dalam penelitian yang dilaksanakan.
5. Rekan-rekan Fakultas Farmasi angkatan 2017 yang telah berkenan bertukar pikiran pada proses pelaksanaan penelitian.

Serta banyak pihak yang belum disebutkan satu persatu yang juga telah memberikan bantuan baik secara fisik maupun psikis dalam pelaksanaan penelitian ini.

Akhirnya, karya tulis ini peneliti persembahkan untuk orang tua serta kakak tercinta yang tak henti-hentinya memberikan semangat, doa, dan bimbingannya.

Semoga hasil dari penelitian ini mampu memberikan sumbangan ilmiah bagi pengembangan media pembelajaran dan umumnya sebagai peningkatan kualitas pendidikan dan kesehatan Indonesia.

Bandung, Juni 2021

Penulis,

## DAFTAR ISI

<b>ABSTRAK</b> .....	i
<b>ABSTRACT</b> .....	ii
<b>KATA PENGANTAR</b> .....	iv
<b>DAFTAR ISI</b> .....	i
<b>DAFTAR GAMBAR DAN ILUSTRASI</b> .....	iii
<b>DAFTAR TABEL</b> .....	iv
<b>DAFTAR LAMPIRAN</b> .....	v
<b>DAFTAR SINGKATAN DAN LAMBANG</b> .....	vi
<b>BAB I. PENDAHULUAN</b> .....	1
<b>I.1 Latar belakang</b> .....	1
<b>I.2 Rumusan Masalah</b> .....	2
<b>I.3 Tujuan dan manfaat penelitian</b> .....	2
<b>I.4 Hipotesis penelitian</b> .....	3
<b>I.5 Waktu dan Tempat Penelitian</b> .....	3
<b>BAB II. TINJAUAN PUSTAKA</b> .....	4
<b>II.1 Depresi</b> .....	4
<b>II.2 Antidepresan</b> .....	13
<b>II.3 Tinjauan Sirih Bumi (<i>Peperomia pellucida</i>)</b> .....	18
<b>II.4 Pengujian Antidepresan</b> .....	20
<b>BAB III. METODOLOGI PENELITIAN</b> .....	23
<b>BAB IV. PROSEDUR PENELITIAN</b> .....	24
<b>IV.1 Alat, Bahan dan Hewan Uji</b> .....	24
<b>IV.2 Sampling</b> .....	24
<b>IV.3 Determinasi Tanaman</b> .....	24
<b>IV.4 Karakterisasi Simplisia</b> .....	25
<b>IV.5 Pembuatan Ekstrak</b> .....	26
<b>IV.6 Skrining Fitokimia</b> .....	27
<b>IV.7 Penyiapan Hewan Percobaan</b> .....	28
<b>IV.8 Larutan Uji</b> .....	28
<b>IV.9 Uji Aktivitas Antidepresan</b> .....	28
<b>BAB V. HASIL DAN PEMBAHASAN</b> .....	30
<b>V.1 Hasil Determinasi Tanaman</b> .....	30
<b>V.2 Hasil Karakterisasi</b> .....	30
<b>V.3 Hasil Ekstraksi</b> .....	30
<b>V.4 Hasil Identifikasi Golongan Fitokimia</b> .....	31
<b>V.5 Hasil Uji Aktivitas Antidepresan Ekstrak Etanol Sirih Bumi</b> .....	32

<b>BAB VI. SIMPULAN DAN SARAN .....</b>	<b>36</b>
<b>VI.1 Kesimpulan .....</b>	<b>36</b>
<b>VI.1 Saran .....</b>	<b>36</b>
<b>DAFTAR PUSTAKA .....</b>	<b>37</b>
<b>LAMPIRAN .....</b>	<b>40</b>

**DAFTAR GAMBAR DAN ILUSTRASI**

Gambar 2.1 Beban Penyakit Global dan Asia Tenggara.....	4
Gambar 2.2 Beban Penyakit di Indonesia .....	5
Gambar 2.3 10 Besar Penyakit Mental Disorders Penyebab DALYs.....	5
Gambar 2.4 Prevalensi Depresi pada Penduduk Umur $\geq 15$ Tahun menurut Kelompok Umur .....	6
Gambar 2.5 Representasi skematis dari sinaps dan langkah-langkah transmisi kimia .....	9
Gambar 2.6 Mekanisme SSRI .....	14
Gambar 2.7 Mekanisme MAOI .....	17
Gambar 2.8 Sirih bumi ( <i>Peperomia pellucida</i> ) .....	19
Gambar 2.9 <i>Tail Suspension Test</i> (TST) .....	21
Gambar 2.10 <i>Forced Swimming Test</i> (FST).....	22
Gambar 5.1 Grafik perbandingan hasil kelompok uji pada <i>Tail Suspension Test</i> .....	33
Gambar 5.2 Grafik perbandingan hasil dari kelompok uji pada <i>Forced Swimming Test</i> .....	34



**DAFTAR TABEL**

Tabel II.1 Daftar dosis obat golongan SSRI.....	14
Tabel II.2 Dosis Obat Golongan SNRI .....	15
Tabel II.3 Daftar Dosis Obat Golongan TCA.....	16
Tabel II.4 Dosis obat golongan MAOI .....	17
Tabel IV.1 Kelompok Uji.....	28
Tabel V.1 Identifikasi golongan fitokimia sirih bumi ( <i>Peperomia pellucida</i> ) .....	31

**DAFTAR LAMPIRAN**

Lampiran 1 Gejala Depresi.....	40
Lampiran 2 Tingkatan Depresi .....	41
Lampiran 3 Hasil Determinasi.....	43
Lampiran 4 Kadar Abu Total.....	44
Lampiran 5 Kadar Abu Tidak Larut Asam.....	45
Lampiran 6 Kadar Sari Larut Air.....	46
Lampiran 7 Kadar Sari Larut Etanol.....	47
Lampiran 8 Susut Pengeringan.....	48
Lampiran 9 Ekstraksi .....	49
Lampiran 10 Penapisan Fitokimia .....	50
Lampiran 11 Surat Pembelian Obat (Fluoxetin Hcl) .....	51
Lampiran 12 Tail Suspension Test .....	52
Lampiran 13 Forced Swimming Test.....	53
Lampiran 14 Hasil Analisis Statistika TST .....	54
Lampiran 15 Hasil Analisis Statistika FST .....	57
Lampiran 16 Kode Etik Hewan .....	60
Lampiran 17 Hasil Turnitin dan Bukti Persetujuan Pembimbing.....	61
Lampiran 18 Surat Pernyataan Bebas Plagiasi .....	62
Lampiran 19 Surat Persetujuan untuk dipublikasikan di media on line.....	63

**DAFTAR SINGKATAN DAN LAMBANG**

<b>SINGKATAN</b>	<b>NAMA</b>
SSRI	Selective serotonin reuptake inhibitors
SNRI	Selective nor-adrenaline reuptake inhibitors
MAO-A	Monoamine oxidase-A
TCA	Tricyclic antidepressants
SSP	Sistem syaraf pusat
EESB	Ekstrak etanol sirih bumi
TST	Tail suspension test
FST	Forced swimming test
BB	Berat badan

## BAB I. PENDAHULUAN

### I.1 Latar belakang

Depresi adalah gangguan yang terjadi secara global dengan penderita melebihi 264 juta jiwa. Depresi bisa menjadi kondisi yang serius pada kesehatan, karena akan menyebabkan orang dengan gangguan depresi akan sangat menderita serta menurunkan kemampuan bekerja, sekolah, maupun lingkungan keluarga. Bila tidak segera ditangani, depresi dapat mengarah pada tindakan bunuh diri. Hampir 800.000 orang meninggal karena bunuh diri setiap tahun. Bunuh diri menjadi penyebab kematian kedua pada usia 15-29 tahun (WHO, 2020).

Berdasarkan laporan dari hasil riset kesehatan dasar (Riskedas) tahun 2018 didapatkan prevalensi gangguan depresi di Indonesia sebesar 6,2% untuk usia diatas 15 tahun. Pola prevalensi ini mengalami peningkatan seiring dengan bertambahnya usia. Untuk 55-64 sekitar 6,5%, 65-75 tahun sebesar 8,0%, dan yang tertinggi pada usia  $\geq 75$  tahun (Kementerian Kesehatan RI, 2019).

Depresi dapat didefinisikan sebagai sebuah gangguan karakterisasi psikoneurotik oleh mental dan aktivitas fungsional, kesedihan, hilangnya konsentrasi, kesulitan dalam berpikir, gangguan pada nafsu makan, gangguan tidur, perasaan dari kekesalan, tidak ada harapan, dan pemikiran untuk mengakhiri hidup. Depresi termasuk kedalam penyakit mental yang dapat mempengaruhi proses berpikir secara keseluruhan oleh kesedihan (Sharma, 2017).

Terapi pada gangguan depresi mampu ditangani secara non-farmakologis dan farmakologis. Pilihan non-farmakologis yang digunakan seperti psikoterapi (terapi kognitif, terapi perilaku, atau interpersonal psikoterapi), terapi elektrokonvulsif, dan stimulasi magnetik transkraniat berulang (Wells *et al.*, 2017). Kegiatan yang memiliki manfaat untuk menurunkan depresi salah satunya dengan latihan fisik, dimana menghasilkan interaksi dari beberapa mekanisme neurofisiologis, seperti neurotropin, hormon dan biomarker inflamasi (Sadeghi *et al.*, 2016; Schuch *et al.*, 2017).

Kelompok antidepresan yang paling sukses sebagai terapi farmakologis hingga saat ini yaitu kelompok *selective serotonin reuptake inhibitors* (SSRIs), *selective nor-adrenaline reuptake inhibitors* (SNRIs), *tricyclic antidepressants* (TCAs) dan *selective reversible inhibitors of monoamine oxidase-A* (MAO-A). Target dari obat-obat ini yaitu dengan mempengaruhi tingkat

dari transmitter monoamine di sistem syaraf pusat (SSP) (Krishna *et al.*, 2019). Penggunaan antidepresan telah terbukti menurunkan angka kejadian bunuh diri, namun terapi farmakologi jangka panjang dapat menyebabkan beberapa efek samping yang merugikan seperti insomnia, sakit kepala, kecemasan, kelelahan, peningkatan berat badan, dan disfungsi seksual (Isacson *et al.*, 2010; Santarsieri dan Schwartz, 2015). Sehingga perlu dikembangkan suatu kandidat atau obat bahan alam sebagai pengobatan alternatif untuk gangguan ini.

Salah satu tanaman obat yang harus dipertimbangkan dalam hal ini adalah sirih bumi (*Peperomia pellucida*) yang merupakan keluarga dari *Piperaceae*. Tanaman ini berasal dari Amerika tropis tetapi banyak ditemukan di negara-negara tropis. Tanaman sirih bumi di Indonesia dikenal sebagai “suruhan, saladaan, dan tumpangan air” yang digunakan dalam obat tradisional Indonesia yaitu “jamu”. Tanaman ini biasa digunakan untuk mengobati sakit perut, sakit kepala, rematik, asam urat, dan gangguan ginjal (Hanani *et al.*, 2017). Sirih bumi (*Peperomia pellucida*) kemungkinan memiliki potensi aktivitas antidepresan karena merupakan keluarga dari *piperaceae*, namun perlu dilakukan penelitian aktivitas antidepresan pada tanaman ini sebagai bukti ilmiah. Oleh sebab itu, tujuan dilakukannya penelitian ini sebagai skrining aktivitas antidepresan pada ekstrak herba sirih bumi (*Peperomia pellucida*) pada mencit *swiss-webster*.

## **I.2 Rumusan Masalah**

1. Apakah ekstrak herba sirih bumi (*Peperomia pellucida*) memiliki aktivitas antidepresan pada mencit *Swiss webster*?
2. Berapakah dosis efektif ekstrak herba sirih bumi (*Peperomia pellucida*) sebagai antidepresan pada mencit *swiss webster*?

## **I.3 Tujuan dan manfaat penelitian**

### **I.3.1 Tujuan umum**

Tujuan dari penelitian ini untuk membuktikan ekstrak herba sirih bumi (*Peperomia pellucida*) sebagai antidepresan pada mencit *Swiss webster*.

### **I.3.2 Tujuan khusus**

Tujuan dari penelitian ini untuk membuktikan dosis efektif ekstrak herba sirih bumi (*Peperomia pellucida*) sebagai antidepresan pada mencit *Swiss webster*.

### **I.3.3 Manfaat penelitian**

Diharapkan hasil dari penelitian ini mampu memberikan kontribusi bagi perkembangan pada dunia ilmu pengetahuan khususnya terhadap tanaman herbal yang mampu memberikan efek sama atau hampir sama sebagai antidepresan, tetapi lebih sedikit efek samping daripada obat antidepresan yang ada, serta diharapkan hasil dari penelitian ini dapat berkontribusi dalam pencegahan tindakan bunuh diri.

### **I.4 Hipotesis penelitian**

Herba sirih bumi (*Peperomia pellucida*) memiliki aktivitas antidepresan.

### **I.5 Waktu dan Tempat Penelitian**

Waktu penelitian dilaksanakan pada bulan Februari tahun 2021 di Laboratorium Farmakologi, Fakultas Farmasi, Universitas Bhakti Kencana, Jalan Soekarno-Hatta No. 754 Bandung.

## BAB II. TINJAUAN PUSTAKA

### II.1 Kajian Depresi

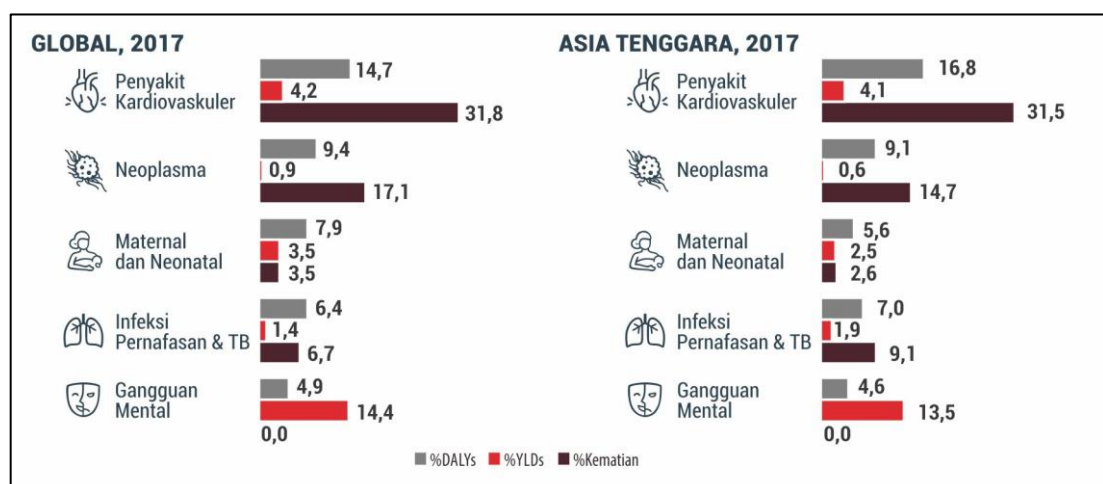
Kajian terkait gangguan depresi meliputi definisi, epidemiologi, etiologi, patofisiologi, klasifikasi, faktor resiko dan gambaran klinis.

#### II.1.1 Definisi Depresi

Istilah "depresi" dalam bahasa sehari-hari seringkali diartikan sebagai kesedihan, kelelahan, atau perasaan tidak enak. Menurut sudut pandang medis, depresi adalah sindrom yang bertahan lama dan berulang yang mempengaruhi mood dan emosi. Depresi merupakan salah satu kondisi patologis paling umum yang bertahan dalam kurun waktu yang lama, cenderung berulang, mengurangi produktivitas dalam bekerja, dan menimbulkan masalah dalam hubungan sosial (Matraszek-Gawron *et al.*, 2019).

#### II.1.2 Epidemiologi Depresi

Berdasarkan data dari *world health organization* tahun 2017, Diperkirakan jumlah orang yang menderita gangguan jiwa di dunia sekitar 450 juta orang. Secara global, kontributor terbesar beban penyakit *Disability Adjusted Life Year* (DALYs) dan penyebab kematian saat ini adalah penyakit kardiovaskuler (31,8%). Namun jika dilihat dari *Years lived with disability* (YLDs) / tahun hilang akibat kesakitan atau kecacatan, maka persentase kontributor lebih besar pada

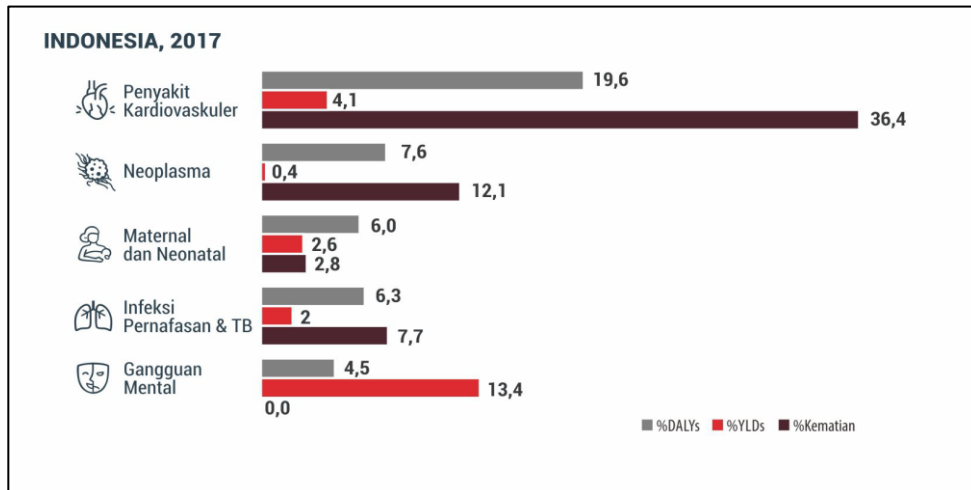


Gambar 2.1 Beban Penyakit Global dan Asia Tenggara  
(Sumber: Kementerian Kesehatan RI, 2019)

gangguan mental (14,4%). Kondisi di Asia Tenggara tidak berbeda dengan kondisi global

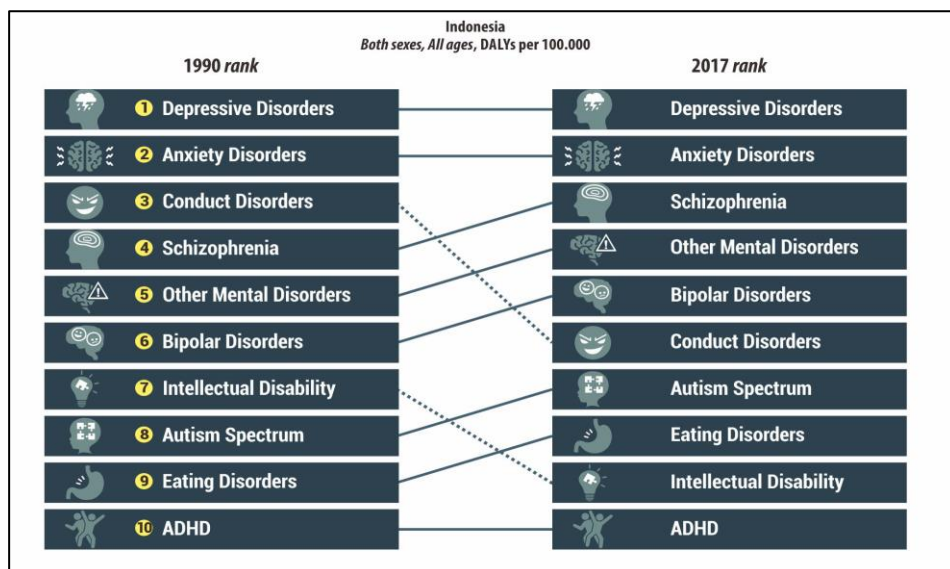
dimana penyebab kematian tertinggi yaitu penyakit kardiovaskular (31,5%), namun jika dilihat dari YLD, maka kontributor terbesar pada gangguan mental (13,5%) (Gambar 2.1).

Kontributor terbesar beban penyakit (DALYs) dan penyebab kematian di Indonesia saat ini adalah penyakit kardiovaskular (36,4%) yang diikuti oleh penyakit neoplasma, masalah maternal-neonatal, infeksi pernafasan, dan TB. Namun jika dilihat dari penyebab kecacatan (YLDs), lebih besar disebabkan oleh gangguan mental (13,4%) dibandingkan dengan penyakit-penyakit tersebut (Gambar 2.2).



Gambar 2.2 Beban Penyakit di Indonesia (Sumber: Kementerian Kesehatan RI, 2019)

Menurut perhitungan beban penyakit di Indonesia tahun 2017, sejumlah gangguan kejiwaan pada masyarakat Indonesia diantaranya depresi, kecemasan, gangguan bipolar, skizofrenia, gangguan perilaku, gangguan makan, autisme, cacat intelektual, dan *attention deficit hyperactivity disorder*. Pada masa 30 tahun terakhir (1990-2017) terjadi perubahan pada

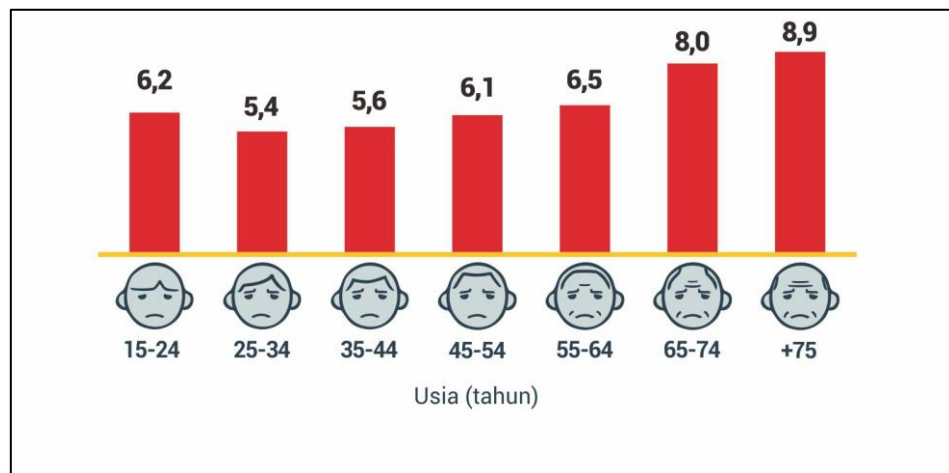


Gambar 2.3 10 Besar Penyakit Mental Disorders Penyebab DALYs (Sumber: Kementerian Kesehatan RI, 2019)



beberapa pola penyakit mental, namun gangguan depresi menduduki urutan pertama dalam tiga dekade terakhir (Gambar 2.3).

Gangguan depresi dapat dialami oleh semua kelompok usia. Menurut laporan hasil Riskedas 2018, depresi di Indonesia memiliki prevalensi : 6,2% usia diatas 15. Pola prevalensi ini terus bertambah seiring bertambahnya usia. Pada 55-64 tahun sekitar 6,5%, 65-75 tahun sebesar 8,0%, dan yang tertinggi pada usia  $\geq 75$  tahun.



Gambar 2.4 Prevalensi Depresi Dalam Populasi Diatas 15 Tahun berdasarkan Kelompok Umur (Sumber: Kementerian Kesehatan RI, 2019)

Provinsi yang memiliki persentase depresi paling tinggi yaitu Sulawesi Tengah (12,3%), diikuti oleh Gorontalo (10,3%) dan Nusa Tenggara Timur (9,7%), sedangkan Provinsi Jambi memiliki tingkat depresi paling rendah sebesar 1,8%. (Kementerian Kesehatan RI, 2019).

Bila tidak segera ditangani, gangguan depresi mampu memicu tindakan untuk mengakhiri hidup. Berdasarkan *Global Health Estimates World Health Organization*. Perkiraan jumlah kematian akibat bunuh diri di seluruh dunia adalah 793.000 kematian tahun 2016, atau 10,6 kematian per 100.000 penduduk, atau 1 kematian setiap 40 detik. Angka kematian bunuh diri di Indonesia pada tahun 2016 sebesar 3,4/100.000 jiwa, laki-laki (4,8/100.000 jiwa) lebih tinggi dibandingkan perempuan (2,0/100.000 jiwa). Pada 2016, jumlah kasus bunuh diri yang dilaporkan ke polisi adalah 875, dibandingkan dengan 789 pada 2017. (Kementerian Kesehatan RI, 2019).

### II.1.3 Etiologi Depresi

Etiologi depresi memiliki beberapa faktor yang meliputi faktor biologis, faktor genetik, dan faktor psikososial (Walker *et al.*, 2015).

**a) Faktor Biologis**

Faktor ini mempengaruhi konsentrasi neurotransmitter meliputi dopamine (DA), serotonin (5-HT) dan norepinefrin (NE) yang berperan terhadap gangguan depresi, namun yang paling berpengaruh yaitu NE dan 5-HT. 5-HT memiliki peran pada nafsu makan sehingga mempengaruhi berat badan, tingkah sosial, kinerja fisik, pola tidur, dan detak jantung. Berkurangnya 5-HT dalam otak menyebabkan terjadinya simptom depresi seperti hasrat untuk mengakhiri hidup, hasrat mengonsumsi alkohol, stres, gangguan kejiwaan (Chisholm-Burns *et al.*, 2017; Sadock dan Sadock, 2010).

**b) Faktor Genetik**

Genetik sebagai faktor yang berperan pada perkembangan depresi. Risiko pada saudara keluarga tingkat satu berdasarkan orang yang memiliki riwayat depresi berat kemungkinan kurang lebih dua hingga tiga kali dibandingkan individu tanpa riwayat depresi pada keluarga (Chisholm-Burns *et al.*, 2017).

**c) Faktor Psikososial**

Psikososial memiliki kontribusi pada *depression disorder* seperti kejadian hidup dengan stresor keadaan, kebiasaan, psikodinamik, kegagalan yang terus-menerus, faktor kognitif, sosialitas, kepribadian antisosial serta paranoid (Sadock dan Sadock, 2010).

**II.1.4 Patofisiologi Depresi**

Depresi adalah gangguan yang bersifat multifaktorial. Perkembangan depresi kemungkinan besar melibatkan interaksi yang kompleks dari kecenderungan genetik, stres psikologis, dan patofisiologi yang mendasari (Chisholm-Burns *et al.*, 2017).

**a) Genetik**

Tingkat risiko pada keluarga tingkat pertama dengan depresi berat diperkirakan sekitar dua sampai tiga kali lipat dari individu tanpa riwayat depresi pada keluarga. Studi keluarga, kembar dan adopsi, serta bukti epidemiologis memberikan bukti yang meyakinkan bahwa genetik berkontribusi terhadap perkembangan depresi. Depresi dikaitkan dengan empat gen berbeda. Gen tersebut termasuk polimorfisme di gen reseptor glukokortikoid NR3C1, gen oksidase monoamina, gen untuk *glycogen synthase kinase-3 $\beta$* , dan *metabotropic glutamate receptor gene* (GRM3) (Chisholm-Burns *et al.*, 2017; Jesulola *et al.*, 2018).

**b) Stres**

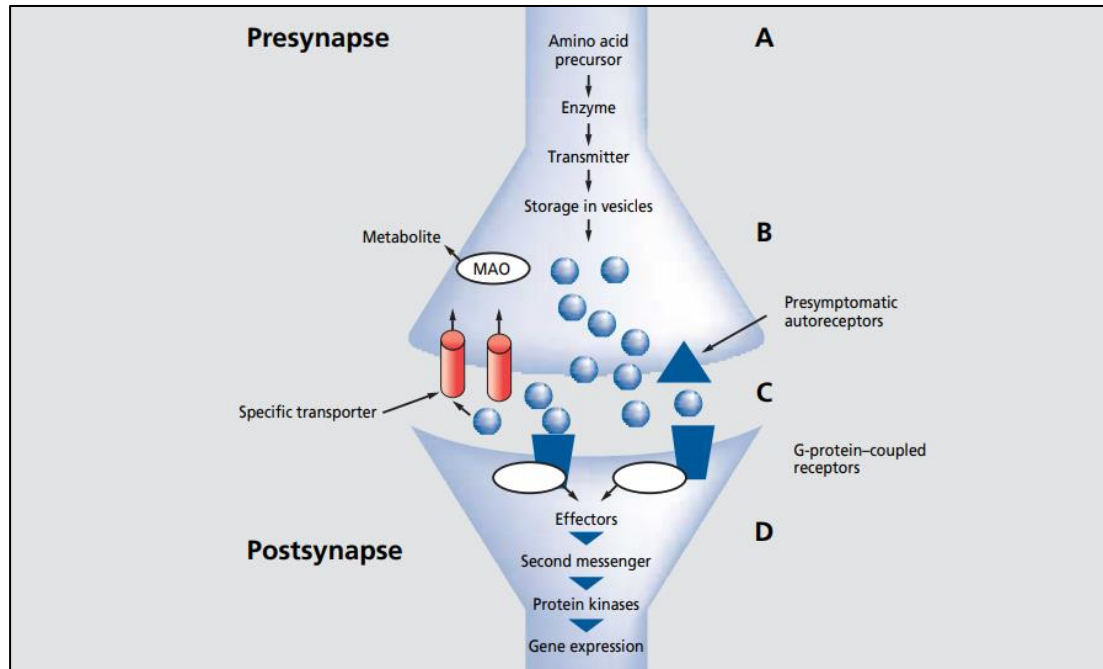
Stres dalam kehidupan tidak selalu menyebabkan depresi. Namun, stresor hidup dan depresi memiliki hubungan yang kuat dan tampaknya terdapat interaksi antara stresor kehidupan dan predisposisi genetik. Meskipun stres akut dapat menjadi penyebab depresi, stres kronik dapat menyebabkan episode depresi yang lebih lama serta memiliki kecenderungan berulang (Chisholm-Burns *et al.*, 2017).

Sebagian besar peneliti melaporkan bahwa pengaruh stres lingkungan dan peristiwa kehidupan yang merugikan terjadi sebelum dimulainya depresi. Peristiwa kehidupan yang terjadi sebelum depresi dapat mencakup seseorang yang meninggal, perpisahan pasangan dan hubungan jarak jauh, bangkrut atau redundansi serta berhenti bekerja, hamil diluar nikah, diskriminasi, pelecehan seksual, pelecehan masa kanak-kanak, pertempuran, dan insiden mengerikan. Kejadian hidup yang sulit disini mampu membatasi proses perbaikan dan meningkatkan kemungkinan depresi mengalami kekambuhan. Diketahui bahwa stres memiliki peran penting dalam memicu dan mempengaruhi perjalanan klinis depresi dan diketahui bahwa sistem stres dan depresi memiliki banyak mediator yang sama. Tidak adanya stres dapat memberikan perlindungan terhadap perkembangan depresi, maka depresi dapat dikatakan sebagai kemungkinan hasil dari disregulasi sistem pada respons stres. Bukti penelitian pada hewan percobaan menunjukkan bahwa stres menyebabkan perubahan struktural dan fungsional di otak. Setelah terpapar berbagai stresor, terjadi perubahan struktural di korteks prefrontal, amigdala, hipokampus dan nukleus accumbens yang berkontribusi pada perkembangan depresi (Jesulola *et al.*, 2018).

**c) Hipotesis amina biogenik dan reseptor**

Hipotesis amina biogenik menyatakan bahwa defisiensi norepinefrin (NE), dopamin (DA), atau serotonin (5-HT) di sinaps merupakan penyebab depresi (Chisholm-Burns *et al.*, 2017).

Transmisi sinaptik merupakan transmisi kimiawi yang membutuhkan beberapa langkah termasuk sintesis neurotransmitter, penyimpanan di vesikel sekretori, dan pelepasan yang diatur ke celah sinaptik antara *pre-synaptic* dan *post-synaptic*.



Gambar 2.5 Representasi skematis dari sinaps dan langkah-langkah transmisi kimia (Sumber: Bondy, 2002)

Gambar 2.5 adalah representasi skema sinapsis untuk neurotransmitter klasik. Langkah awal sintesis adalah transportasi yang difasilitasi asam amino dari darah ke otak, di mana prekursor diubah melalui enzimatis reaksi menjadi *transmitter*, yang disimpan dalam *vesicles synaptic*, dan akhirnya dilepaskan ke celah sinaptik oleh  $Ca^{2+}$ . Tingkat pelepasan neurotransmitter tergantung pada laju penembakan neuron, yang berarti kondisi atau obat yang memodifikasi penembakan neuron dari pelepasan transmitter. Mekanisme regulasi lebih lanjut yang penting dari pelepasan yang melibatkan *somatodendritic autoreceptors*, karena pengikatan molekul transmitter yang dilepaskan menyebabkan berkurangnya sintesis atau pelepasan lebih lanjut dari *presynapse*. Efek sinaptik diakhiri dengan mengikat transmitter ke protein transporter spesifik dan *reuptake* ke dalam *presynapse*, di mana mereka dimetabolisme oleh enzim, misalnya *monoamine oxidase* (MAO), atau disimpan sekali lagi di *vesicles*. Molekul neurotransmitter tidak melewati membran postsinaptik, tetapi menyebabkan serangkaian reaksi melalui ikatan awal mereka ke permukaan reseptor dalam membran *postsynapse*, yang sering digabungkan dengan G-protein, dimana G-protein ini mewakili komponen regulator awal yang penting dalam pensinyalan transmembran, karena memodulasi sejumlah sistem efektor di dalam sel, termasuk *adenylylcyclases*, *phospholipases*, dan sistem yang dimediasi *phosphoinositide*. Peristiwa seluler awal dari sinyal transduksi kaskade (yaitu, peningkatan

konsentrasi ion kalsium intraseluler atau *second messenger*, seperti *cyclic adenosine monophosphate* [cAMP]) memulai sebuah jalur melalui fosforilasi protein kinase, yang mengatur banyak respons dan kendali biologis pada fungsi otak jangka pendek dan jangka panjang dengan regulasi saluran ion neuronal, modulasi reseptor, pelepasan neurotransmitter, dan, pada akhirnya, potensiasi sinaptik dan kelangsungan hidup neuronal. Terganggunya fungsi ini dalam satu atau lebih langkah-langkah transmisi kimia menjadi mekanisme penting yang mendasari depresi. Di sisi lain, mekanisme ini menjadi target tindakan antidepresan (Bondy, 2002).

Monoamina memainkan peran penting pada gejala depresi, meliputi suasana hati buruk, waspada, penurunan motivasi, tidak berenergi dan keterbelakangan psikomotor. Penurunan kadar serotonin (5HT) di otak berhubungan dengan perubahan fungsi dan perilaku tubuh (termasuk nafsu makan, tidur, seks, respons nyeri, suhu tubuh dan ritme sirkadian) yang terlihat pada depresi. Berbagai penelitian postmortem telah menunjukkan bahwa pada pasien depresi tingkat serotonin (5-HT) di otak lebih rendah dibandingkan dengan pasien normal. Hal yang sama terjadi pada perubahan dopamin (DA), kelainan dopamin (DA) berkaitan dengan terganggunya motivasi, fokus, dan agresi. Perubahan dopamin mampu meningkatkan perilaku kognitif seperti pengambilan keputusan dan motivasi. Rendahnya tingkat norepinefrin bersama dengan serotonin dan dopamin menimbulkan gejala gangguan depresi termasuk seksualitas, nafsu makan, agresi, fokus, minat dan motivasi. Defisiensi fungsional monoamina pada gangguan depresi dapat menjadi penyebab menurunnya kinerja transporter protein dan reseptor neurotransmitter.

Protein transport berperan penting dalam komunikasi saraf-saraf dan transmisi monoaminergik. Di otak, protein transpor meningkatkan atau memfasilitasi pengambilan kembali neurotransmitter pra-sinaptik sehingga neurotransmitter tersedia untuk neurotransmisi terus menerus. Dengan memfasilitasi pengambilan ulang neurotransmitter, protein transport membantu mengurangi ketersediaan neurotransmitter di celah sinaptik, mengurangi tingkat degradasi neurotransmitter oleh enzim monoamine oksidase. Sehingga penurunan jumlah dan/atau fungsi protein transpor dapat berkontribusi untuk menurunkan tingkat neurotransmitter monoamine yang terlihat pada depresi. Fungsi neurotransmitter abnormal yang menyebabkan depresi juga bisa timbul dari perubahan dalam fungsi reseptor. Kelainan tersebut dapat terjadi akibat gangguan reseptor neurotransmitter (biasanya karena penurunan afinitas reseptor ke

neurotransmitter atau penurunan jumlah reseptor) atau perubahan pada transduksi sinyal kaskade yang menyebabkan transmisi tidak efektif atau tidak normal.

Sejumlah percobaan bio-molekuler telah menunjukkan kelainan fungsi reseptor pada individu yang depresi. Misalnya, perubahan angka dan afinitas reseptor serotonin (5-HT1 dan 5-HT2) di otak, dan super-sensitifitas presinaptik  $\alpha$ 2-adrenoseptor (yang memodulasi pelepasan NE otak), perubahan pada G-protein dan protein kinase di beberapa situs dalam jalur *cyclic adenosine monophosphate* (cAMP) (Jesulola *et al.*, 2018).

#### **d) Hipotesis neurobiologis yang lain**

Terdapat tiga kategori hormon perifer yang berkaitan dengan patofisiologi depresi. Tiga kategori tersebut termasuk (1) neurotropik dan *growth factor* (faktor pertumbuhan) lainnya termasuk *vascular endothelial growth factor* (VEGF), *insulin-like growth factor*, dan *brain derived neurotrophic factor* (BDNF), (2) termasuk sitokin proinflamasi tumor necrosis factor- $\alpha$ , interleukin-1 $\beta$ , dan interleukin-6 dan (3) *hypothalamic pituitary axis* (HPA).

Pada individu dengan depresi terjadi peningkatan sitokin proinflamasi, dan penggunaan antidepresan menekan sintesis sitokin ini. Pada depresi regulasi HPA axis terganggu, dan penggunaan antidepresan dapat melemahkan respon dari neuroendokrin. Pada penderita depresi kadar BDNF, dan penggunaan antidepresan dapat membalikkan keadaan tersebut (Chisholm-Burns *et al.*, 2017).

### **II.1.5 Klasifikasi Depresi**

Menurut Kementerian Kesehatan Republik Indonesia (dalam EESBDGJ III, 1993) Depresi diklasifikasikan menjadi tiga tingkat depresi, yaitu dimulai pada depresi ringan, depresi sedang, hingga depresi berat, tergantung pada jumlah serta tingkat keparahan gejala dan bagaimana mereka mempengaruhi kemampuan fungsionalnya yang dapat dilihat pada lampiran 1.

Adapun tingkatan depresi yang digolongkan menurut EESBDGJ-III (Departemen Kesehatan RI, 1993) yang dapat dilihat pada lampiran 2.

### **II.1.6 Faktor Resiko Depresi**

Terdapat beberapa faktor yang mempengaruhi depresi meliputi gangguan kognitif, disabilitas fungsional, skor depresi pada awal, status kesehatan fisik, faktor psikologi dan faktor farmakologis.

**a. Gangguan kognitif**

Penurunan kognisi yang dikategorikan sebagai gejala demensia atau gangguan kognitif dan status depresi, individu dengan gangguan kognitif yang lebih besar lebih mungkin untuk mengalami depresi jangka panjang, tetapi pada individu dengan gangguan kognitif ringan lebih cenderung mengembangkan depresi. Penurunan kognitif merupakan hilangnya fungsi yang dapat dipahami individu dan hal ini dapat memicu perkembangan baru gangguan depresi.

**b. Disabilitas fungsional**

Terdapat hubungan antara peningkatan kecacatan fungsional dan gejala depresi yang ditunjukkan, dimana hilangnya fungsi fisik dapat menyebabkan depresi tetapi depresi itu juga bisa muncul sebagai cacat fungsional.

**c. Skor depresi pada awal**

Skor depresi pada awal didukung sebagai faktor risiko, dapat dihipotesiskan bahwa individu yang memasuki perawatan jangka panjang dengan gejala depresi lebih mungkin mengalami faktor risiko lain seperti gangguan kognitif dan cacat fungsional yang menghasilkan suatu efek tambahan dari faktor risiko dan memperburuk depresi yang ada.

**d. Status kesehatan fisik**

Individu dengan gangguan fisik mungkin mendapat perhatian lebih dari staf dan ini mungkin memiliki efek positif yang berkontribusi pada penurunan depresi. Dapat dikatakan bahwa individu dengan penyakit fisik atau menderita penyakit fisik yang dirawat dengan tepat untuk penyakit mereka, berkontribusi pada pengurangan depresi.

**e. Faktor psikologi**

Stres meningkatkan keterlibatan sebagai faktor risiko depresi. Keterlibatan disini digambarkan sebagai budaya dimana seorang individu merasa terhubung dengan individu lain atau dengan penduduk, dan mereka menganggap pekerjaan mereka bermanfaat sehingga mereka terus berupaya meningkatkan fungsionalitas yang dapat menyebabkan stres.

**f. Faktor farmakologis**

Faktor farmakologis disini yaitu hubungan antara penggunaan antidepresan dan depresi. antidepresan kemungkinan akan diresepkan untuk mereka yang mengalami depresi yang sulit

diobati namun kemungkinan dapat berlanjut pada gangguan depresi yang lebih buruk (Chau *et al.*, 2019).

### **II.1.7 Gambaran Klinis Depresi**

Gejala berikut muncul dalam 2 minggu yang sama setidaknya lima atau lebih, menunjukkan perbedaan dari sebelumnya.

- 1) Tekanan pada perasaan (misalnya, merasa tidak bahagia, hampa, tidak ada harapan) atau pada pandangan individu lain (seperti, tampak berlarut-larut dalam kesedihan) hampir sepanjang hari, hampir sepanjang waktu.
- 2) Menurunnya minat dalam semua atau sebagian besar aktivitas yang hampir sepanjang waktu.
- 3) Perubahan pada pola makan yang berakibat pada bobot badan (naik atau turun).
- 4) Perubahan pola tidur (berkurang atau berlebih) hampir setiap hari.
- 5) Ada kelambatan psikomotor sepanjang waktu (dapat diamati oleh individu lain).
- 6) Mudah letih atau tidak berenergi sepanjang waktu (meskipun tidak kerja berat).
- 7) Merasa keberadaannya tidak berharga.
- 8) Kehilangan fokus dan daya pikir (dapat diamati oleh individu lain).
- 9) Memikirkan kematian terus-menerus, seperti merencanakan tindakan bunuh diri yang berulang, atau mencoba mengakhiri hidup (Monroe dan Anderson, 2015).

## **II.2 Antidepresan**

Antidepresan adalah obat yang mampu membantu dalam penurunan gejala gangguan depresi dengan mempengaruhi ketidakseimbangan kimiawi dari neurotransmitter di otak. Perubahan mood dan perilaku ini karena ketidakseimbangan kimiawi. Neurotransmitter merupakan hubungan komunikasi antara neuron di otak. Neurotransmitter terletak di vesikula yang ditemukan di sel saraf. Neurotransmitter seperti serotonin, dopamin dan noradrenalin atau norepinefrin dilepaskan oleh ujung eksonik satu saraf dan diterima oleh saraf lainnya, fenomena tersebut disebut sebagai reuptake. Antidepresan menghambat reabsorpsi neurotransmitter menggunakan reseptor selektif dengan demikian konsentrasi neurotransmitter spesifik sekitar saraf di otak mengalami peningkatan. Salah satu antidepresan tersebut adalah *serotonin selektif reuptake inhibitor* (SSRI), yang mempengaruhi tingkat serotonin otak. Obat mencapai fungsi yang diinginkan dengan mempengaruhi konsentrasi neurotransmitter di otak seperti NE, serotonin dan dopamin dan sistem syaraf pusat (SSP) (Sharma, 2017).



Antidepresan diklasifikasikan menjadi beberapa subgolongan yaitu SSRI, SNRI, TCA, inhibitor MAO, dan Non-TCA (Sharma, 2017).

### II.2.2 *Selective Serotonin Reuptake Inhibitors (SSRI)*

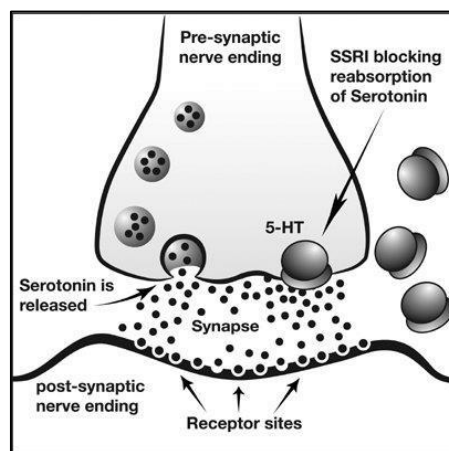
SSRI adalah kelompok antidepresan yang secara khusus menghambat serotonin transporter. SSRI memiliki sensitivitas terhadap pengangkutan serotonin (5-HT) yang lebih besar dibandingkan pengangkut norepinefrin (NE). Beberapa golongan SSRI yaitu sertraline (Zoloft), paroxetine (Paxil, Pexeva), Fluoxetine (Prozac dan Selfemra), citalopram (Celexa) dan escitalopram (Lexapro) (Sharma, 2017).

Daftar obat SSRI beserta dosis dan indeks terapinya pada (tabel II.1).

Tabel II.1 Daftar dosis obat golongan SSRI (Sharma, 2017)

Obat	Dosis
Citalopram	20-40 mg/hari
Fluoxetine	10-20 mg dan 4 mg/hari
Fluvoxamine	50-100 mg/hari
Paroxetin	20-30 mg/hari
Sertralin	25-100 mg/hari
Trazodone	50-100 mg/hari
Nefazodone	100-200 mg/hari

- **Mekanisme Kerja**



Gambar 2.6 Mekanisme SSRI (Sumber: Lattimore *et al.*, 2005)

Serotonin diproduksi di neuron prasinaps melalui hidrosilasi dan dekarboksilasi ltryptophan. Serotonin masuk ke vesikel di mana ia disimpan sampai dibutuhkan untuk neurotransmisi.

Setelah stimulasi aksonal, serotonin dilepaskan pada reseptor serotonin presinaptik dan intrasinaptik untuk menghambat eksositosis vesikel. mengikat reseptor efek postsinaptik untuk neurotransmisi. Mekanisme reuptake mengembalikan serotonin ke sitoplasma neuron presinaptik, yang kemudian disimpan dalam vesikel. Serotonin dimetabolisme oleh sub tipe A monoamine oxidase (MAOA) menjadi asam hidroksiindoletik, yang diekskresikan dalam urin. SSRI mencegah serotonin diserap kembali oleh saraf. Sel (saraf biasanya mendaur ulang neurotransmitter). Hal ini menyebabkan konsentrasi serotonin meningkat (Lattimore *et al.*, 2005).

Representasi skematis dari mekanisme kerja SSRI (Gambar 2.6). Zat aktif ini memblokir pengambilan kembali serotonin ke dalam membran prasinaps dan dengan demikian meningkatkan konsentrasinya di membran akhir saraf pascasinaps (Lattimore *et al.*, 2005).

- **Efek Samping Obat Golongan SSRI**

Efek samping yang ditimbulkan oleh SSRI termasuk gangguan tidur ansietas, gangguan gastrointestinal dan disfungsi seksual (libido menurun, kesenangan berkurang dan gairah berkurang) (Sharma, 2017).

### II.2.2 *Serotonin-Norepinephrine Reuptake Inhibitor (SNRI)*

SNRI merupakan kelompok antidepresan yang secara spesifik menghambat pengangkutan kembali serotonin (5-HT) dan norepinephrine (NE). Beberapa obat golongan SNRI adalah venlafaxine (Effexor XR), duloxetine (Cymbalta), levomilnacipran (Fetzima) dan desvenlafaxine (Pristiq, Khedezla) (Sharma, 2017).

Daftar obat-obat golongan *Serotonin–Norepinephrine reuptake inhibitors* (SNRI) beserta dosisnya dapat dilihat pada tabel II.2 berikut:

Tabel II.2 Dosis Obat Golongan SNRI (Chisholm-Burns *et al.*, 2017)

Obat	Dosis
Desvenlafaxine (Pristiq)	50 mg/hari
Duloxetine (Cymbalta)	30 mg/hari
Venlafaxine (Effexor)	37.5–75 mg/hari
Levomilnacipran (Fetzima)	20 mg/hari

- **Efek samping antidepresan golongan SNRI:**

Meningkatkan tekanan darah dan detak jantung, insomnia, mual, sindrom serotonin, disfungsi seksual (Chisholm-Burns *et al.*, 2017).

### II.2.3 Trisiklik (TCA)

TCA merupakan kelompok antidepresan yang menghambat reabsorpsi serotonin dan noradrenalin antara sinapsis ujung saraf. Agen terapeutik yang termasuk kedalam golongan ini yaitu fluoxetin, klomipramin, amitriptilin, dan lithium karbonat (Nugroho, 2015).

Daftar obat-obat golongan trisiklik (TCA) beserta dosis, indeks terapi, dan toksisitas dalam overdosisnya pada (Tabel II.3).

Tabel II.3 Daftar Dosis Obat Golongan TCA (Sharma, 2017)

Obat	Dosis
Amitriptyline	mulai dengan dosis hingga 100 mg/hari
Amoxapine	50 mg-100 mg maksimum: 600 mg/hari
Clomipramine	25 mg, 100 mg, 250 mg/hari
Desipramine	100-300 mg/hari
Doxepin	25-300 mg/hari
Fluoxetine Hydrochloride	10-50 mg/hari
Fluoxetine Pamoate	10-50 mg/hari
Nortriptyline	10-25 mg/hari

- **Mekanisme**

TCA memblokir pengambilan kembali norepinefrin (NE) dan serotonin (5HT). Fenomena ini menjadi mekanisme utama tindakan antidepresan yang membawa perubahan perilaku fisiologis pada reseptor saraf. TCA juga telah dilaporkan memblokir reseptor muskarinik, alfa1 adrenergik dan reseptor histamin (Sharma, 2017).

- **Efek samping antidepresan golongan trisiklik (TCA):**

Pada jantung, mungkin ada gangguan dalam transmisi impuls jantung dengan perubahan EKG, aritmia jantung yang berbahaya dapat terjadi jika terjadi overdosis. Efek antikolinergik menyebabkan penyumbatan reseptor muskarinik dengan menyebabkan diantaranya xerostomia, sembelit, sulit buang air kecil, takikardia, impotensi dan berkeringat. Pusing adalah sebab dari antinorepinefrin, yang umum terjadi pada orang tua dan berakibat pada disfungsi

seksual. Berkenaan dengan antiserotonin, menyebabkan penyumbatan reseptor serotonin postsynaptic dengan peningkatan nafsu makan. Menyebabkan kelainan pada darah meliputi agranulaktosa serta leukopenia. Jika pengobatan dihentikan secara tiba-tiba, masalah lambung dan usus, agitasi, sedasi, gangguan tidur serta sakit kepala dan nyeri otot dapat terjadi. (Nugroho, 2015).

#### II.2.4 Monoamine Oxidase Inhibitor (MAOI)

*Monoamine oxidase* adalah sistem enzim yang kompleks dan tersebar dalam tubuh, berperan pada pemecahan amina biogenik meliputi NE, adrenalin, dopamin, 5HT. sistem ini dihambat oleh MAOI, yang menimbulkan konsentrasi amina endogen mengalami peningkatan.

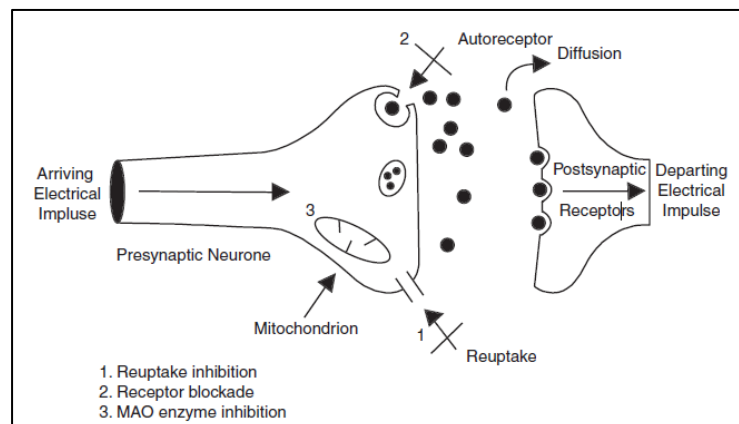
Dua jenis MAO telah diidentifikasi, yaitu MAOA dan MAOB. Keduanya mempunyai substrat berbeda dan tingkat sensitif yang berbeda kepada inhibitor. MAOA cenderung mempunyai aktivitas deaminasi NE, epinefrin, dan 5HT. Sedangkan MAOB melakukan aktivitas metabolisme phenethylamine dan benzylamine (Nugroho, 2015).

Daftar obat-obat MAOI beserta dosis dan efek samping pada (Tabel II.4)

Tabel II.4 Dosis obat golongan MAOI (Sharma, 2017)

Obat	Dosis
Isocarboxazid	40-60 mg/hari
Phenelzine	60 mg/hari
Tranlycypromine	60 mg/hari
Moclobemide	300 mg/hari

- **Mekanisme**



Gambar 2.7 Mekanisme MAOI (sumber: Müller, 1998)

MAOI memblokir metabolisme neurotransmitter seperti NE, DA dan 5-HT dan menyebabkan peningkatan konsentrasi transmitter monoamina (Sharma, 2017). Penghambat serapan dan penghambat MAO bekerja dengan mengganggu mekanisme utama inaktivasi neurotransmitter amina, pengambilan kembali (*reuptake*), dan degradasi enzimatis (Gambar 2.7). Antagonis autoreseptor mencegah efek penghambatan diri pada terminal saraf 5-HT atau neuron NE. Antagonis reseptor postsynaptic memblokir tindakan neurotransmitter pada reseptor selektif, sehingga mengubah keseimbangan antara masukan rangsang dan penghambatan ke sel postsynaptic (Müller, 1998).

- **Efek samping MAOI**

Beberapa efek samping yang ditimbulkan golongan MAOI seperti sakit kepala, pusing, tremors, sembelit, mual, kering mulut, scleroderma, peningkatan cystic acne, ataksia, kebingungan, disorientasi, kehilangan memori, frekuensi kencing, inkontinensia urin, urtikaria, fisura di mulut, dan akinesia.

### **II.3 Tinjauan Sirih Bumi (*Peperomia pellucida*)**

Tanaman sirih bumi (*Peperomia pellucida*) berasal dari Amerika Serikat namun tumbuh liar dan mudah ditemukan di Indonesia. Sirih bumi dapat tumbuh pada ketinggian kurang lebih 400 mdpl tumbuh liar di sisi jalan, di perkebunan, di sekitar rumah serta dapat tumbuh sekitar jalan setapak hutan. Nama daerah atau nama lain dari tanaman sirih bumi (*Peperomia pellucida*) yaitu Suruhan, di Jawa dikenal sebagai Rangu-rangu, sedangkan di wilayah Sunda disebut dengan Saladaan, dan di Sumatera dikenal sebagai Ketumpangan ayer (Angelina *et al.*, 2015).

Kajian pustaka terkait tanaman sirih bumi (*Peperomia pellucida*) meliputi klasifikasi, morfologi, kandungan kimia, dan manfaat.

#### **II.3.1 Klasifikasi Sirih Bumi**

Klasifikasi tanaman sirih bumi (*Peperomia pellucida*) menurut (United States Departement of Agriculture Natural Resources Concervation Service, 2020) sebagai berikut:

Kingdom : Plants  
Subkingdom : *Tracheobionta* – Vascular plants  
Superdivision : *spermatophyta* – Seed plants  
Division : *Magnoliophyta* – Flowering plants  
Class : *Magnoliopsida* – Dicotyledons

Subclass : *Magnoliadae*  
Ordo : *Piperales*  
Familia : *Piperaceae*  
Genus : *Peperomia*  
Species : *Peperomia pellucida*

### II.3.2 Morfologi Sirih Bumi

Sirih bumi termasuk kedalam tanaman herba yang mempunyai panjang biasanya 15-45 cm. Memiliki batang berwarna hijau muda, lunak dan tegak, panjang ruas biasanya 3-8 cm dan gundul. Daun berseling, tumpul, berbentuk hati dan seperti transparan dan halus seperti lilin tumbuh seperti semak atau sebagai epifit, berwarna hijau di permukaan atas, berwarna



Gambar 2.8 Sirih bumi (*Peperomia pellucida*) (sumber: Angelina *et al.*, 2015)

keputihan di permukaan bawah, berdaging tipis, kering tipis, panjang 1,5 - 4 (-5) cm, dengan lebar 1 – 3 cm, ujung runcing, pangkal bertoreh, tepi rata, tulang melengkung Majemuk, bunga berbutir, terletak di ujung batang atau di ketiak daun, panjang bulir 2-3 cm, batang lunak, putih kekuningan. Bulat, kecil, buah hijau, bulat, kecil, biji hitam. Akar putih berserabut dan akar dangkal (Majumder, 2011)

### II.3.3 Kandungan Kimia Sirih Bumi

Kandungan fitokimia sirih bumi mulai dari daun, batang, dan seluruh bagian tanaman mengandung tanin, saponin, flavonoid, terpenoid, fitosterol, alkaloid, fenol, steroid dan glikosida (Raghavendra dan Kekuda, 2018).

### **II.3.4 Manfaat Sirih Bumi**

Sirih bumi (*Peperomia pellucida*) secara empiris digunakan untuk mengobati rematik, sakit kepala, diare, asam urat, dan agen antimikroba. Seluruh bagian dari tanaman digunakan. Penggunaan *Peperomia pellucida* di berbagai negara hampir sama yaitu dengan diminum air rebusannya untuk mengobati artritis dan asam urat. Masyarakat Kalimantan biasa menggunakannya pada radang kulit, acne hingga abses (Angelina *et al.*, 2015).

Berbagai studi telah dilakukan guna menyelidiki aktivitas-aktivitas farmakologi dari *Peperomia pellucida*. Telah dilaporkan bahwa tanaman ini memiliki berbagai bioaktivitas seperti antihipertensi, immunostimulator, antioksidan, antimikroba, analgesik, anti-inflamasi, gastroprotektif, aktivitas neurofarmakologis, aktivitas anti-angiogenik, aktivitas penyembuhan fraktur, antikanker, anti-osteoporosis, aktivitas fibrinolitik, aktivitas antidiabetes dan aktivitas pendukung pertumbuhan rambut (Raghavendra dan Kekuda, 2018).

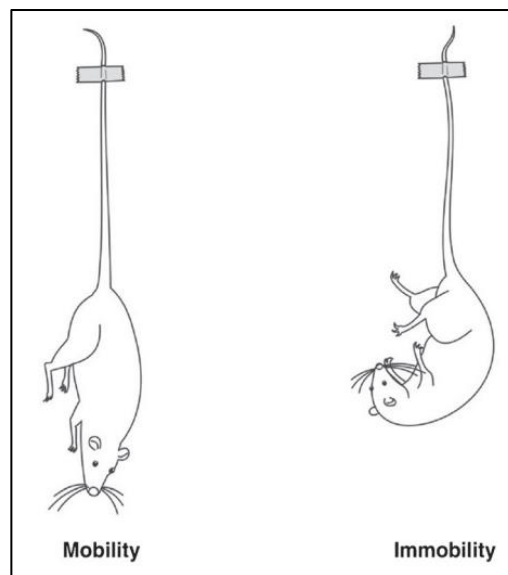
## **II.4 Pengujian Antidepresan**

Metode pengujian antidepresan yang saat ini digunakan yaitu metode penggantungan ekor atau *Tail Suspension Test* dan paksa berenang atau *Forced Swimming Test*.

### **II.4.1 Tail Suspension Test (TST)**

TST digunakan sebagai dasar skrining model putus asa pada hewan uji mencit. Ujian ini didasarkan pada fakta bahwa hewan akan mengalami stres jangka pendek karena penggantungan. Pada saat digantung, hewan akan berusaha untuk mencapai permukaan tetapi sekuat apapun hewan tersebut berusaha untuk mencapai permukaan pada akhirnya tidak dapat dicapai sehingga hewan tersebut mengalami keputusasaan dengan menunjukkan postur tubuh

yang tidak bisa bergerak. Metode ini menggunakan batang panjang berukuran 30 cm secara horisontal diletakkan di atas (Gambar 2.9) (Abelaira *et al.*, 2013; Akinpelu *et al.*, 2017).

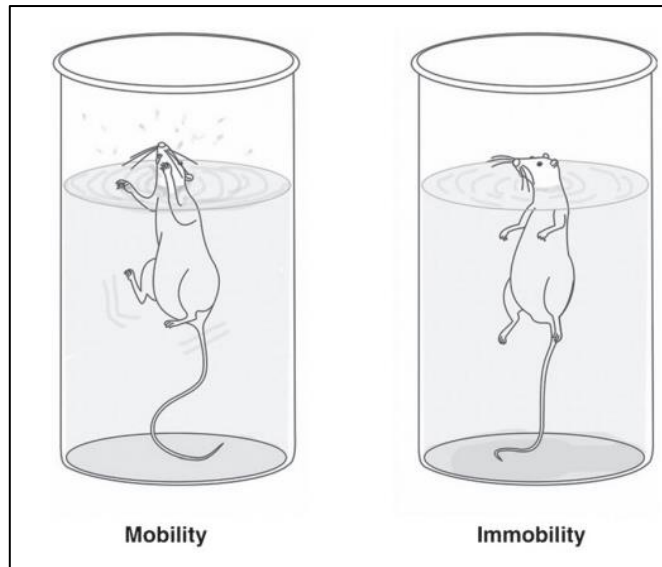


Gambar 2.9 *Tail Suspension Test* (TST) (Sumber: Abelaira *et al.*, 2013)

#### II.4.2 *Forced Swimming Test* (FST)

FST digunakan sebagai model putus asa dalam pengujian antidepresan pada hewan uji mencit dan tikus. Mencit dimasukkan ke dalam gelas silinder yang berisi air. Awalnya, hewan itu akan mencoba melarikan diri atau mencari daratan dengan cara berenang namun karena sekelilingnya terhalangi gelas kaca, hewan uji kemudian berusaha untuk memanjat keluar dari gelas silinder tersebut namun tetap tidak berhasil, dan pada akhirnya menyerah (putus asa) yang ditandai dengan postur *immobility*. *Immobility* disini yaitu perilaku pasif yang ditandai dengan tidak adanya gerakan kecuali yang diperlukan untuk moncong hewan tetap di atas permukaan air (Gambar 2.10). Pengujian terdiri dari paparan tunggal 6 menit dengan 2 menit pertama berfungsi sebagai periode habituasi dan 4 menit terakhir terdiri dari tes itu sendiri, yang menghasilkan durasi imobilitas (*Immobility Time*). (Abelaira *et al.*, 2013; Akinpelu *et al.*, 2017).





Gambar 2.10 *Forced Swimming Test (FST)* (Sumber: Abelaira *et al.*, 2013)

### BAB III. METODOLOGI PENELITIAN

Penelitian ini merupakan penelitian secara eksperimental yang dilakukan di laboratorium Farmakologi Universitas Bhakti Kencana Bandung. Dilakukannya penelitian yaitu untuk menskrining adanya aktivitas antidepresan pada ekstrak herba sirih bumi (*Peperomia pellucida*). Simplisia herba sirih bumi dilakukan karakterisasi terlebih dahulu yang meliputi penetapan kadar abu total, penetapan kadar abu tidak larut asam, penetapan kadar sari larut air, penetapan kadar sari larut etanol, dan susut pengeringan. Pembuatan ekstrak menggunakan metode maserasi dengan pelarut etanol 70%, dilakukan penguapan dengan vacuum rotary evaporator pada suhu 60°C. Selanjutnya dilakukan penapisan fitokimia meliputi alkaloid, flavonoid, tanin, triterpenoid, saponin, dan steroid.

Pengujian aktivitas antidepresan dilakukan berdasarkan prinsip preventif (pencegahan). Digunakan mencit *Swiss webster* jantan sebagai objek penelitian sebanyak 20 ekor dengan bobot 20 - 25g usia 3 – 4 bulan yang terbagi menjadi lima kelompok (n=4). Kelompok normal sebagai kontrol negatif hanya diberikan Na CMC 1% 10 mL/kgBB, kelompok fluo20 sebagai pembanding (kontrol positif) dilakukan pemberian Fluoxetin HCl 10 mg/kgBB, sedangkan untuk kelompok Uji dilakukan pemberian ekstrak etanol sirih bumi masing-masing dosis 50 mg/kgBB mencit, 100 mg/kgBB mencit, dan 200 mg/kgBB mencit selama 14 hari. Pemberian ekstrak dan pembanding dilakukan satu kali sehari pada jam 09.00. Pengujian aktivitas antidepresan dilakukan pada hari ke-14 setelah 1 jam pemberian dosis terakhir. Masing-masing kelompok dilakukan pengujian penggantungan ekor (*Tail Suspension Test*) dengan durasi 6 menit. Efek yang diamati berupa penurunan *immobility time* (ketika mencit tidak bergerak) selama periode 6 menit. Pengujian selanjutnya dilakukan setelah 30 menit pengujian pertama. Masing-masing kelompok dilakukan pengujian paksa berenang (*Forced Swimming Test*) durasi 6 menit. Pengamatan dilakukan setelah 2 menit mencit dimasukkan kedalam gelas silinder berisi air. Efek yang diamati berupa penurunan *immobility time* (ketika mencit tidak bergerak atau sedikit gerakan agar moncong tetap diatas permukaan) pada 4 menit terakhir selama periode 6 menit. Dari data yang didapat dilakukan analisis secara statistika dengan menggunakan *One-way analysis of variance* (ANOVA).