

# BAB 1

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Menurut *World Health Organization* (2022) depresi adalah penyakit gangguan mental yang mempengaruhi sekitar 322 juta orang di seluruh dunia. Banyak faktor yang dapat mempengaruhi seseorang menjadi depresi seperti banyaknya tekanan kehidupan, stres interpersonal dan penolakan sosial (Hadi dkk., 2017). Hal ini dapat dinilai dari perubahan *mood* dan hilangnya minat untuk melakukan aktivitas sehari-hari (*National Institute for Health and Care Excellence*, 2022). Gangguan depresi dapat ditandai dengan adanya kesedihan, kehilangan kesenangan, perasaan bersalah dan harga diri rendah, disertai dengan perubahan pola tidur dan nafsu makan, kurang konsentrasi, dan perasaan lelah, yang bisa menjadi kronis dan berulang (WHO, 2022).

Depresi dapat berlangsung secara berulang dan dapat mengganggu aktivitas sehari-hari, pada tingkat paling parah depresi dapat mengakibatkan bunuh diri sehingga *World Health Organization* (WHO) mengestimasi depresi akan menjadi peringkat ke-2 penyebab beban akibat penyakit di dunia (global) setelah jantung pada tahun 2020, dan menjadi peringkat pertama pada tahun 2030. Menurut Riskesdas (2018) gangguan depresi mulai terjadi sejak usia remaja 15-24 tahun dengan prevalensi 6,2%. Pola prevalensi depresi semakin meningkat seiring dengan peningkatan usia, tertinggi pada umur 75+ tahun sebesar 8,9%, 65-74 tahun sebesar 8,0% dan 55-64 tahun sebesar 6,5%.

Prevalensi gangguan depresi sedang meningkat di seluruh dunia, namun mekanisme depresi masih belum diketahui secara pasti. Adanya

dugaan bahwa depresi berkaitan dengan penurunan serotonin (5-HT), dopamin (DA), dan norepinefrin (NE) (VandenBerg, 2020). Oleh karena itu pengobatan depresi dapat menggunakan obat antidepresan seperti obat golongan *Selective Serotonin Reuptake Inhibitors* (SSRI), *Serotonin-Norepinephrine Reuptake Inhibitors* (SNRI), *Tricyclic Antidepressants* (TCAs), dan mirtazapine, tetapi yang disarankan sebagai lini pertama adalah antidepresan golongan SSRI karena tolerabilitasnya (NICE, 2022).

Salah satu obat golongan SSRI adalah fluoksetin. Fluoksetin bekerja dengan cara memblokir *reuptake* serotonin ke neuron serotonin presinaptik dengan memblokir protein *transporter reuptake* yang terletak di terminal presinaptik (Sohel, Shutter and Molla, 2022). Meskipun menjadi terapi lini pertama, fluoksetin dalam penggunaannya dapat menimbulkan efek samping yang tidak diinginkan seperti efek serotogenik (mual, nyeri kepala, gangguan tidur, tremor, perasaan takut, agitasi) dan sindroma serotonin (kegelisahan, diare, demam dan menggigil) (Tjay, 2015; Depkes, 2007). Adanya efek samping yang ditimbulkan dari penggunaan fluoksetin ini menyebabkan pengobatan alternatif lebih diminati (Alvarez *et al.*, 2021). Terlepas dari efek samping yang ditimbulkan oleh SSRI menurut Targum and Mischoulon (2009) terdapat banyak pasien depresi yang tidak mencapai penurunan gejala atau pemulihan dalam aktivitas sehari-hari, sehingga adanya terapi nutrasetikal yang dapat digunakan sebagai terapi alternatif untuk depresi ringan.

Terapi alternatif yang dapat digunakan untuk mengobati depresi adalah menggunakan nutrasetikal. Selain untuk mengobati depresi pemberian nutrasetikal juga dapat memenuhi asupan nutrisi pasien depresi karena kurangnya nafsu makan. Nutrasetikal adalah zat makanan atau bagian makanan yang memberikan manfaat bagi kesehatan, termasuk pencegahan dan pengobatan penyakit (Golla, 2018). Adapun berbagai

macam nutrasetikal yang telah beredar di Indonesia yaitu Omega-3, Omega-6, Vitamin B12, Vitamin B9, Vitamin D, dan asam amino yang merupakan prekursor untuk neurotransmitter (Kris *et al.*, 2020). Pengobatan menggunakan nutrasetikal lebih diminati karena adanya perbedaan efek samping yang ditimbulkan antara obat yang disintesis secara kimia dengan nutrasetikal. Hal ini tentu saja mendukung pengobatan nutrasetikal lebih baik dibandingkan pengobatan menggunakan obat sintetis. Pengobatan menggunakan nutrasetikal juga telah dikenal karena biayanya yang murah, akses yang mudah, tolerabilitas dan keamanannya (Alvarez *et al.*, 2021).

Salah satu nutrasetikal yang digunakan untuk depresi adalah asam amino. Asam amino yang diperlukan tubuh tetapi tidak dapat disintesis oleh tubuh disebut asam amino esensial (AAE). Triptofan adalah salah satu asam amino esensial yang berperan dalam depresi, oleh karena itu triptofan dan turunannya 5-hidroksitriptofan dipertimbangkan dalam pengobatan depresi dan gangguan tidur, karena triptofan merupakan prekursor serotonin (Martínez-Cengotitabengoa and González-Pinto, 2017). Di dalam tubuh 5-hidroksitriptofan disintesis dari asam amino triptofan dengan bantuan enzim triptofan hidroksilase kemudian dibentuk menjadi serotonin dengan bantuan enzim dekarboksilase (Maffei, 2021). Oleh karena itu, pasien depresi yang diberikan triptofan maupun 5-hidroksitriptofan diharapkan dapat mengalami peningkatan serotonin (Shaw, Turner and Mar, 2002).

Menurut Beckmann and Kasper (1983) triptofan dan 5-hidroksitriptofan sebagai antidepresan kurang manjur dan kurang efektif dibandingkan dengan antidepresan trisiklik karena adanya efek toksik dari penggunaan jangka panjang. Pada tahun 1989 dilaporkan adanya efek buruk dari penggunaan triptofan sebagai suplemen yaitu menyebabkan sindrom eosinofilia-mialgia (EMS) (Holeček, 2022). Kasus ini telah banyak terjadi pada konsumen suplemen triptofan untuk insomnia dan peningkatan

suasana hati, dan ada juga yang telah mengakibatkan kematian, sehingga *Food and Drug Administration* (FDA) menarik izin edar triptofan. Setelah melakukan pengecekan kembali dinyatakan bahwa penyebabnya bukan merupakan efek samping dari triptofan melainkan karena adanya kesalahan dalam proses sintesis selama di pabrik maka dari itu FDA mengizinkan untuk triptofan kembali diedarkan (Shaw, Turner and Mar, 2002), namun uji klinis di mana pasien yang telah menggunakan triptofan atau 5-HTP masih memberikan hasil yang berbeda.

Dalam beberapa penelitian menunjukkan bahwa triptofan dan 5-HTP memiliki efek sebagai antidepresan. Hal ini dibuktikan oleh penelitian yang dilakukan Lindseth *et al.* (2015), menunjukkan bahwa peserta yang diberi triptofan >10 mg/kg berat badan per hari mengalami perbaikan gejala depresi. Dalam sebuah temuan meta-analisis juga mengungkapkan adanya efek positif dari suplemen 5-HTP pada pasien depresi, yang dilakukan oleh Jacobsen *et al.* (2016) dimana penambahan 5-HTP sebagai terapi tambahan dapat memberikan respon perbaikan terhadap gejala depresi pada pasien yang resisten terhadap pengobatan standar. Disisi lain faktor penentu keberhasilan pengobatan depresi juga ditentukan oleh durasi pengobatan, hal ini perlu dipertimbangkan untuk mendapat hasil yang lebih berkualitas (Javelle, *et al.*, 2020).

Penelitian lainnya menunjukkan bahwa kedua senyawa tersebut memiliki efek yang lemah sebagai antidepresan. Menurut Murphy *et al.* (1973) dalam penelitiannya terhadap pasien depresi dengan memberikan triptofan tidak menunjukkan perbaikan terhadap gejala depresi selama periode waktu 3 sampai 5 minggu. Penelitian yang dilakukan oleh Marsh (2007) menyatakan penggunaan triptofan untuk pengobatan depresi masih terbatas secara klinis dan penggunaannya sebagai terapi alternatif untuk pasien yang mengalami depresi dan yang telah gagal memberikan respon

untuk pengobatan antidepresan terstandar. Selanjutnya Hansen *et al.* (2011) dalam penelitiannya menyatakan bahwa pemberian triptofan tidak menunjukkan efek dalam memperlambat depresi pada manusia.

Berdasarkan hasil penelitian terdahulu terhadap penggunaan suplemen triptofan maupun 5-HTP belum diketahui secara pasti apakah mampu menurunkan gejala depresi secara signifikan atau sebaliknya, sehingga perlu dilakukan pengujian kembali pada hewan coba tikus putih (*Rattus norvegicus*) menggunakan metode *Sucrose Preference Test* (SPT), dimana pada metode ini peneliti akan menilai perilaku depresi pada hewan coba berdasarkan preferensi sukrosa yang diinduksi triptofan dan 5-HTP (Burstein and Doron, 2018).

## **1.2 Rumusan Masalah**

1. Apakah triptofan memiliki aktivitas antidepresan kronik pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) yang diuji menggunakan metode *Sucrose Preference Test*?
2. Apakah 5-hidroksitriptofan memiliki aktivitas antidepresan kronik pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) yang diuji menggunakan metode *Sucrose Preference Test*?

## **1.3 Tujuan Penelitian**

1. Mempelajari apakah triptofan memiliki aktivitas antidepresan kronik pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) yang diuji menggunakan metode *Sucrose Preference Test*.
2. Mempelajari apakah 5-hidroksitriptofan memiliki aktivitas antidepresan kronik pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) yang diuji menggunakan metode *Sucrose Preference Test*.

#### **1.4 Hipotesis Penelitian**

1. Triptofan memiliki aktivitas antidepresan pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) yang diuji menggunakan metode *Sucrose Preference Test*.
2. 5-hidroksitriptofan memiliki aktivitas antidepresan pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) yang diuji menggunakan metode *Sucrose Preference Test*.

#### **1.5 Manfaat Penelitian**

Memberikan gambaran tentang efektivitas triptofan dan 5-hidroksitriptofan sebagai terapi antidepresan.