

**PENGARUH PEMBERIAN TRIPTOFAN DAN 5-
HIDROKSITRIPTOFAN TERHADAP AKTIVITAS
ANTIDEPRESAN KRONIS PADA TIKUS PUTIH
JANTAN (*Rattus norvegicus*) DENGAN METODE
“SUCROSE PREFERENCE TEST”**



YOHANA TEDDY SABUNA

2443019297

PROGRAM STUDI S1

FAKULTAS FARMASI

UNIVERSITAS KATOLIK WIDYA MANDALA SURABAYA

2023

**PENGARUH PEMBERIAN TRIPTOFAN DAN 5-
HIDROKSITRIPTOFAN TERHADAP AKTIVITAS
ANTIDEPRESAN KRONIS PADA TIKUS PUTIH JANTAN (*Rattus
norvegicus*) DENGAN METODE "SUCROSE PREFERENCE TEST"**

SKRIPSI

Diajukan untuk memenuhi sebagian persyaratan
memperoleh gelar Sarjana Farmasi Program Studi Strata 1
di Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya

OLEH:

YOHANA TEDDY SABUNA

2443019297

Telah disetujui pada tanggal 15 Juni 2023 dan dinyatakan LULUS

Pembimbing I,



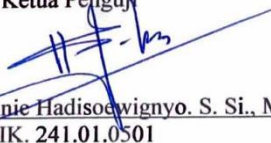
apt. Ivonne S.M.Farm.Klin
NIK. 241.12.0741

Pembimbing II,



apt. Ida Ayu A.P.S.Farm..M.Farm
NIK. 241.18.1017

Mengetahui,
Ketua Penguji



Dr. apt. Y Lannie Hadisoewignyo. S. Si., M.Si
NIK. 241.01.0501

**LEMBAR PERSETUJUAN
PUBLIKASI KARYA ILMIAH**

Demi perkembangan ilmu pengetahuan, saya menyetujui skripsi/karya ilmiah saya, dengan judul : **Pengaruh Pemberian Triptofan dan 5-Hidroksitriptofan Terhadap Aktivitas Antidepresan Kronis pada Tikus Putih Jantan (*Rattus norvegicus*) dengan Metode “*Sucrose Preference Test*”** untuk dipublikasikan atau ditampilkan di internet atau media lain yaitu *Digital Library* Perpustakaan Unika Widya Mandala Surabaya untuk kepentingan akademik sebatas sesuai dengan Undang-Undang Hak Cipta. Demikian pernyataan persetujuan publikasi karya ilmiah ini saya buat dengan sebenarnya.

Surabaya, 19 Mei 2023



Yohana Teddy Sabuna
2443019297

Saya menyatakan dengan sesungguhnya bahwa hasil tugas akhir ini adalah benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri. Apabila di kemudian hari diketahui bahwa skripsi ini merupakan hasil plagiarisme, maka saya bersedia menerima sanksi berupa pembatalan kelulusan dan atau pencabutan gelar yang saya peroleh.

Surabaya, 19 Mei 2023



Yohana Teddy Sabuna
2443019297

ABSTRAK

PENGARUH PEMBERIAN TRIPTOFAN DAN 5-HIDROKSITRIPTOFAN TERHADAP AKTIVITAS ANTIDEPRESAN KRONIS PADA TIKUS PUTIH JANTAN (*Rattus norvegicus*) DENGAN METODE “SUCROSE PREFERENCE TEST”

YOHANA TEDDY SABUNA

2443019297

Depresi merupakan penyakit dengan tingkat prevalensi yang tinggi. Salah satu penyebab terjadinya depresi adalah adanya dugaan penurunan serotonin (5-HT) di dalam tubuh. Pengobatan depresi biasanya menggunakan agen SSRI seperti fluoksetin, namun adanya efek samping yang ditimbulkan maka perlu untuk mengembangkan alternatif terapi menggunakan terapi nutrasetikal. Oleh karena itu tujuan dari penelitian ini adalah untuk mempelajari apakah terapi nutrasetikal menggunakan senyawa triptofan dan 5-HTP memiliki aktivitas antidepresan kronik. Desain penelitian ini secara *true experimental pretest-posttest control group design*. Sampel yang digunakan sebanyak 25 ekor tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) berusia 1-2 bulan. Pada penelitian ini menggunakan protokol *unpredictable chronic mild stress* (UCMS) dimana tikus akan terpapar pada beberapa stressor ringan yang tidak dapat diprediksi secara kronis. UCMS mampu menginduksi anhedonia sehingga dapat digunakan untuk skrining antidepresan. Dari beberapa tes untuk menilai perilaku depresi pada hewan coba metode *sucrose preference test* (SPT) dapat mencerminkan anhedonia (gejala inti depresi). Hasil penelitian menunjukkan bahwa setelah tikus terpapar stress dan diberikan terapi selama 10 hari kelompok MC dan kelompok terapi yang diberikan fluoksetin 7mg/kgBB, triptofan 270mg/kgBB dan 5-HTP 18mg/kgBB menggunakan uji ANOVA menunjukkan ada perbedaan bermakna (MC=15,6 ± 3,043 vs Fluoksetin= 91,0 ± 1,708; Triptofan= 88,4 ± 0,632; 5-HTP= 89,4 ± 1,262, $p < 0,05$). Berdasarkan hasil penelitian ini maka dapat disimpulkan bahwa triptofan dan 5-HTP memiliki aktivitas sebagai antidepresan untuk mengobati depresi kronik.

Kata kunci: 5-hidroksitriptofan, triptofan, depresi, *sucrose preference test*, UCMS

ABSTRACT

THE EFFECT OF TRYPTOPHAN AND 5-HYDROXYTRYPTOPHAN ON CHRONIC ANTIDEPRESSANT ACTIVITY IN MALE WHITE RATS (*Rattus norvegicus*) BY THE "SUCROSE PREFERENCE TEST" METHOD

YOHANA TEDDY SABUNA

2443019297

Depression is a disease with a high prevalence rate. One of the causes of depression is a suspected decrease in serotonin (5-HT) in the body. Depression treatment usually uses SSRI agents such as fluoxetine, but the side effects caused by it are necessary to develop alternative therapies using nutraceutical therapy. Therefore, this study aimed to determine whether nutraceutical therapy using tryptophan and 5-HTP compounds had chronic antidepressant activity. This research design is an actual experimental pretest-posttest control group design. The samples were 25 male white rats (*Rattus norvegicus*) aged 1-2 months. In this study, using unpredictable chronic mild stress (UCMS) protocol where mice will be exposed to several mild stressors that are chronically unpredictable. UCMS can induce anhedonia, so it can be used for antidepressant screening. From several tests to assess depressive behavior in animals, the sucrose preference test (SPT) method can reflect anhedonia (core symptoms of depression). The results showed that after the rats were exposed to stress and given therapy for ten days, the MC group and the therapy group were assigned fluoxetine 7mg/kg BB, tryptophan 270mg/kg BB and 5-HTP 18mg/kg BB using the ANOVA test showed a significant difference (MC = 15.6 ± 3.043 vs Fluoxetin = 91.0 ± 1.708 ; Tryptophan = 88.4 ± 0.632 ; 5-HTP= 89.4 ± 1.262 , $p < 0.05$). Based on the results of this study, it can be concluded that tryptophan and 5-HTP have activity as antidepressants to treat chronic depression.

Keywords: 5-hydroxytryptophan, tryptophan, depression, sucrose preference test, UCMS

KATA PENGANTAR

Puji syukur penulis panjatkan kepada Tuhan Yang Maha Esa yang telah memberikan Rahmat dan karunianya, sehingga skripsi dengan judul Pengaruh Pemberian Triptofan Dan 5-Hidroksitriptofan Terhadap Aktivitas antidepresan Kronis Pada Tikus Putih Jantan (*Rattus Norvegicus*) Dengan Metode “*Sucrose Preference Test*” dapat terselesaikan. Penyusunan skripsi ini dimaksudkan untuk memenuhi persyaratan untuk memperoleh gelar Sarjana Farmasi di Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya.

Penulis mengucapkan terima kasih kepada pihak-pihak yang telah membantu selama proses pembuatan naskah skripsi ini:

1. Tuhan Yesus karena telah memberikan hikmat, kekuatan, kesehatan dan kemampuan kepada penulis, sehingga penulis dapat menyelesaikan naskah skripsi ini dengan baik.
2. Ibu apt. Ivonne Soeliono, M.Farm.Klin selaku dosen pembimbing 1 yang telah membimbing dan memberikan masukan dalam penulisan skripsi.
3. Ibu apt. Ida Ayu Andri Parwitha, S.Farm., M.Farm selaku dosen pembimbing 2, yang telah membimbing dan memberikan masukan dalam penulisan skripsi.
4. Ibu Dr. apt. Y. Lannie Hadisoewignyo. S. Si., M.Si selaku dosen penguji 1 yang telah membimbing serta memberikan masukan dalam penulisan skripsi.
5. Ibu Dr. Eka Pramytha Hestianah, drh., M.Kes. selaku dosen penguji 2 yang telah memberikan masukan dalam penulisan skripsi.

6. Ibu apt. Yufita Ratnasari Yulianto, S.Farm., M.Farm. Klin selaku dosen penasehat akademik yang telah memperhatikan dan membantu segala urusan penulis selama berkuliah di Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya.
7. Bapak Drs. Kuncoro Foe, G.Dip.Sc., Ph.D., Apt. selaku Rektor Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya yang telah menyediakan sarana dan prasarana sehingga proses studi dapat berjalan dengan baik.
8. Ibu apt. Sumi Wijaya, S.Si., Ph.D. selaku dekan Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya, yang telah menyediakan fasilitas dan pelayanan yang baik selama pengerjaan skripsi ini.
9. Pak Anang selaku laboran Laboratorium Biomedik dan Pak Anggi selaku laboran Laboratorium F&T Solida yang telah membantu penulis dalam mengerjakan penelitian di dalam laboratorium.
10. Ibu Sance Yuliana Ndolu dan Bapak Johanis Ricard Bai Adoe selaku kedua orang tua penulis yang selalu mendoakan penulis, mendukung dan membiayai penulis selama perkuliahan berlangsung.
11. Keluarga besar Ndolu yang telah memberikan dukungan, doa dan uang kepada penulis selama perkuliahan opa Jhon, oma Suryana, mama Waty, mama Nita, mama Teny, Bapa Edy, Bapa Emil, Cenneth, Nona, Shane, Christa, Alisa.
12. Keluarga besar Bai Adoe yang selalu mendukung, mendoakan dan memberikan semangat kepada saya sehingga saya bisa menyelesaikan skripsi ini dengan baik.
13. Sahabat seperjuangan selama penelitian Erva Rambu dan Remardus yang selalu setia menemani dari awal penelitian,

menyusun naskah sampai skripsi ini dapat terselesaikan dengan baik.

14. Sahabat-sahabat di kontrakan 88 yang selalu menemani dari awal perkuliahan, selalu mendukung dan memberikan motivasi Sizi Gloria, Tasya Ajo, Alda, Enindy, Ezra, Lily, Yolan, Aldi, Vanny dan teman-teman Rego Kost terimakasih atas bantuan, dukungan dan semangat selama menjalani perkuliahan penulis.
15. Diri sendiri yang telah kuat untuk menjalani setiap proses perkuliahan, penelitian dan kuat bertahan sampai penulisan skripsi ini bisa terselesaikan.

Dengan keterbatasan pengalaman, pengetahuan maupun pustaka yang ditinjau, penulis menyadari kekurangan dalam penulisan naskah Skripsi ini. Akhir kata penulis sangat mengharapkan kritik dan saran agar naskah skripsi ini dapat lebih disempurnakan.

Surabaya, 19 Mei 2023



Penulis

DAFTAR ISI

	Halaman
ABSTRAK.....	i
<i>ABSTRACT</i>	ii
KATA PENGANTAR.....	iii
DAFTAR ISI.....	vi
DAFTAR TABEL.....	ix
DAFTAR GAMBAR.....	x
DAFTAR LAMPIRAN	xi
DAFTAR SINGKATAN	xii
BAB 1. PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	5
1.3 Tujuan Penelitian.....	5
1.4 Hipotesis Penelitian	6
1.5 Manfaat Penelitian.....	6
BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA	7
2.1 Depresi	7
2.1.1 Definisi Depresi	7
2.1.2 Epidemiologi Depresi.....	8
2.1.3 Etiologi Depresi	8
2.1.4 Faktor Risiko.....	9
2.1.5 Klasifikasi Depresi.....	10
2.1.6 Kriteria Diagnosis Depresi	11
2.1.7 Patofisiologi Depresi	13
2.1.8 Terapi Antidepresan	15

	Halaman
2.2 Tinjauan Obat.....	17
2.2.1 Antidepresan	17
2.2.2 Nutrasetikal.....	19
2.3 Metode dan Hewan Coba.....	24
2.3.1 <i>Sucrose Preference Test</i>	24
2.3.2 Hewan Coba	25
2.4 Kerangka Konseptual Penelitian	26
BAB 3. METODOLOGI PENELITIAN	27
3.1 Jenis Penelitian.....	27
3.2 Lokasi dan Waktu Penelitian	27
3.2.1 Lokasi Penelitian.....	27
3.2.2 Waktu Penelitian	27
3.3 Variabel Penelitian	27
3.4 Populasi dan Sampel	28
3.4.1 Populasi	28
3.4.2 Sampel	28
3.5 Kriteria Inklusi dan Eksklusi	29
3.5.1 Kriteria Inklusi	29
3.5.2 Kriteria Eksklusi	29
3.6 Bahan dan Alat Penelitian	29
3.6.1 Bahan Penelitian	29
3.6.2 Alat Penelitian	30
3.7 Metode Penelitian	30
3.7.1 <i>Sucrose Preference Test</i>	30
3.7.2 Pembagian Kelompok Terapi	34
3.7.3 Perhitungan Dosis Senyawa	34

	Halaman
3.7.4 Perhitungan Volume Pemberian	35
3.7.5 Pembuatan Sediaan Uji	36
3.8 Hewan Coba	37
3.9 Skema Kerja	38
3.10 Definisi Operasional Data	39
3.11 Analisa Data	40
3.12 Hipotesis Statistik	40
3.13 Etika Penelitian	40
3.14 Kerangka Operasional	41
BAB 4. HASIL DAN PEMBAHASAN	42
4.1 Hasil.....	42
4.1.1 Data Harian Berat Badan Tikus	42
4.1.2 Persentase Konsumsi Sukrosa	43
4.1.3 <i>Coat Score</i> pada Tikus Saat Aklimatisasi, Pemberian Stresor dan Terapi	45
4.1.4 Metode UCMS	46
4.1.5 <i>Coat Score</i>	46
4.2 Pembahasan.....	47
BAB 5. SARAN DAN KESIMPULAN	52
5.1 Kesimpulan	52
5.1 Saran	52
DAFTAR PUSTAKA	53
LAMPIRAN	58

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 2.1 Episode Depresi	11
Tabel 2.2 Kriteria Diagnosis Depresi	12
Tabel 2.3 Jenis Obat Antidepresan, Dosis dan Efek Samping.....	16
Tabel 2.4 Farmakokinetik Fluoksetin.....	18
Tabel 2.5 Farmakokinetik Triptofan	22
Tabel 2.6 Interaksi Triptofan	22
Tabel 2.7 Farmakokinetik 5-HTP	23
Tabel 3.1 Bahan Penelitian	29
Tabel 3.2 Alat Penelitian	30

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 2.1 Hipotesis Neurotropik Pada Depresi Mayor	15
Gambar 2.2 Sintesis dan Metabolisme Serotonin	21
Gambar 2.3 Kerangka Konseptual Penelitian	26
Gambar 3.1 Skema Kerja.....	38
Gambar 3.2 Kerangka Operasional	41
Gambar 4.1 Rata-rata Berat Badan Tikus.....	42
Gambar 4.2 Rata-rata Konsumsi Sukrosa saat <i>Baseline</i> dan Pemberian Stresor	43
Gambar 4.3 Rata-rata Konsumsi Sukrosa saat Pemberian Terapi	44
Gambar 4.4 Rata-rata Nilai <i>Coat Score</i>	45
Gambar 4.5 Metode UCMS	46
Gambar 4.6 Perbedaan <i>Coat Score</i> Tikus Normal dan Tikus Stres	47

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran A Uji Kelayakan Etik.....	58
Lampiran B Sertifikat Hewan Coba	59
Lampiran C Hasil Perhitungan <i>Baseline Sucrose</i> Tiap Kelompok Uji	60
Lampiran D Hasil Perhitungan <i>Coat Score</i> Tiap Kelompok Uji	62
Lampiran E Hasil Perhitungan Hari ke-5 Pemberian Stresor Menggunakan SPSS.....	65
Lampiran F Hasil Perhitungan Hari ke-10 Pemberian Stresor Menggunakan SPSS.....	67
Lampiran G Hasil Perhitungan Hari ke-5 Pemberian Terapi Menggunakan SPSS	69
Lampiran H Hasil Perhitungan Hari ke-10 Pemberian Terapi Menggunakan SPSS	71
Lampiran I Data Aklimatisasi	73
Lampiran J Rancangan Kerja 10 Hari.....	74
Lampiran K Tabel Perhitungan Dosis	75
Lampiran L Dokumentasi Kerja.....	76
Lampiran M Data Berat Badan Tikus.....	80
Lampiran N Data <i>Sucrose</i>	85
Lampiran O <i>Coat Score</i>	95

DAFTAR SINGKATAN

AAE	: Asam Amino Esensial
Ach	: Asetilkolin
BB	: Berat Badan
BBB	: <i>Blood Brain Barrier</i>
BDNF	: <i>Brain Derived Neurotrophic Factor</i>
BNF	: <i>British National Formulary</i>
CL	: Klorin
CSF	: <i>Cerebrospinal Fluid</i>
CYP2D6	: <i>Cytochrome P450 2D6</i>
DA	: Dopamin
DSM-5	: <i>The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders</i>
EMS	: <i>Eosinophilia-Myalgia</i>
FDA	: <i>Food and Drug Administration</i>
GABA	: Asam γ -aminobutirat
HAM-D	: <i>Hamilton Depression Rating Scale</i>
HPA	: <i>Hipotalamus Pituitary Adrenal</i>
IBM	: <i>International Business Machines Corporation</i>
ICD-11	: <i>International Classification of Diseases-11</i>
K	: Kalium
LPPT	: Laboratorium Penelitian dan Pengujian Terpadu
MAO	: Monoamin Oksidase
MAOI	: <i>Monoamine Oxidase Inhibitors</i>
MADRS	: <i>Montgomery-Asberg Depression Rating Scale</i>
MDD	: <i>Major Depressive Disorder</i>
NA	: Natrium

NE	: Norepinefrin
NET	: <i>Transporter Norepinefrin</i>
NICE	: <i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NT	: <i>Monoamine Neurotransmitter</i>
PHA	: Hipotalamus Hipofisis Adrenal
PNPK	: Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran
PSD	: <i>Psychological Stress Device</i>
PPDGJ-III	: Pedoman Penggolongan dan Diagnosis Gangguan Jiwa di Indonesia III
SERT	: <i>Serotonin Reuptake Transporter</i>
SNRI	: <i>Serotonin-Norepinephrine Reuptake Inhibitors</i>
SPSS	: <i>Statistical Product and Service Solutions</i>
SPT	: <i>Sucrose Preference Test</i>
SSP	: Sistem Saraf Pusat
SSRI	: <i>Selective Serotonin Reuptake Inhibitors</i>
SSRE	: <i>Selective Serotonin Reuptake Enhancer</i>
RIMA	: <i>Reversible Inhibitor of MAO-A</i>
TCAs	: <i>Tricyclic Antidepressants</i>
TID	: ter in die
TPH	: Triptofan Hidroksilase
UCMS	: <i>Unpredictable Chronic Mild Stress</i>
UGM	: Universitas Gadjah Mada
WHO	: <i>World Health Organization</i>
5-HT	: Serotonin
5-HT1A	: Reseptor Serotonin 1A
5-HIAA	: <i>5-Hydroxyindoleacetic Acid</i>