

## BAB I

### PENDAHULUAN

#### 1.1 Latar Belakang

Depresi merupakan gangguan mental yang dapat mempengaruhi pikiran, suasana hati dan kesehatan fisik. Depresi ditandai dengan rendahnya tingkat percaya diri, adanya perasaan putus asa, tidak berharga, insomnia, kelelahan, berkurangnya minat pada seks maupun interaksi sosial serta timbulnya pemikiran bunuh diri (Nestler *et al.*, 2002). Depresi terjadi pada lebih dari 300 juta orang di seluruh dunia. Dari tahun 2005 sampai 2015 terjadi peningkatan lebih dari 18% penderita depresi. Di Indonesia, terdapat sekitar 9 juta total kasus pasien dengan depresi atau sekitar 3,7% dari jumlah penduduk Indonesia (WHO, 2017).

Depresi memberikan efek yang buruk pada kinerja seseorang di tempat kerja atau di sekolah. Di Australia, penderita depresi mengalami kerugian pendapatan sebesar 1.062 juta \$ Australia pada tahun 2015, dan pada tahun 2030 kerugian pendapatan diprediksi meningkat menjadi 1.539 juta \$ Australia (kenaikan 45%) karena penurunan *productive life-years* (Schofield *et al.*, 2019). Kasus terburuk dari depresi ini adalah menyebabkan bunuh diri pada hampir 800.000 orang setiap tahunnya (WHO, 2018).

Depresi dapat terjadi karena stres kronik yang tidak diterapi (Khan, 2017). Di dalam tubuh, stresor akan memicu respon stres berupa pelepasan *Corticotrophin Releasing Factor* (CRF) dari hipotalamus ke pituitari. Aktivasi dari reseptor CRF akan menyebabkan pelepasan *Adrenocorticotropic hormone* (ACTH) di dalam sirkulasi darah. Selanjutnya, ACTH akan merangsang korteks adrenal untuk melepaskan hormon glukokortikoid, yang disebut juga dengan nama hormon stres

(Saaltink & Vreugdenhil, 2014). Peningkatan jumlah glukokortikoid ini dapat menyebabkan terjadinya penurunan neurogenesis, penurunan BDNF, penurunan aktivasi CREB dan menyebabkan munculnya perilaku depresi (Liu *et al.*, 2014; Ali *et al.*, 2015; Odaka *et al.*, 2017). CRF juga dikeluarkan dari amigdala yang kemudian akan mengakibatkan hiperaktivitas HPA axis (Flandreau *et al.*, 2012).

Saat ini, pengobatan depresi menggunakan beberapa golongan obat anti depresi seperti *tricyclic antidepressant* (TCA), *selective serotonin reuptake inhibitors* (SSRIs), *monoamine oxidase inhibitors* (MAOIs), dan *serotonin norepinephrine reuptake inhibitors* (SNRIs) (Xu *et al.*, 2010). Golongan obat anti depresi tersebut dapat mengobati efek depresi pada pasien dengan mengatasi disregulasi dari *hypothalamic-pituitary-adrenal* (HPA) axis, berkurangnya neurogenesis, adanya stres oksidatif, dan perubahan pada jalur serotonergik dan adrenergik (Moore *et al.*, 2018). Tetapi penggunaan obat anti depresi golongan ini dapat memberikan beberapa efek samping, baik yang ringan maupun serius. Penelitian oleh Gordon and Melvin pada tahun 2013 menunjukkan bahwa sekitar 60% pasien mendapatkan efek samping berupa insomnia, sakit kepala, mual, sakit perut, gangguan seksual, *hyponatremia*, dan menderita sindrom serotonin. Selain itu, hanya sekitar 50% pasien yang mengalami perbaikan total setelah menggunakan obat anti depresi (Nestler *et al.*, 2002). Untuk mengatasi masalah munculnya efek samping dan kurangnya efektivitas dari obat anti depresi, perlu dilakukan eksplorasi terhadap senyawa lain, yaitu resveratrol.

Resveratrol merupakan senyawa non-flavonoid polifenol yang didapatkan dari anggur merah, tanaman itadori, kacang-kacangan, buah beri, dan coklat. Resveratrol memiliki banyak manfaat seperti antikarsinogenik, antioksidan, antiinflamasi, efek proteksi neuron, efek *cardioprotective*, mencegah obesitas dan diabetes, serta digunakan untuk penyakit yang berkaitan dengan penuaan dan usia (Neves *et al.*, 2012; Hurley *et al.*, 2014;

Stacchiotti *et al.*, 2018). Selain itu, resveratrol juga diketahui dapat mengurangi efek *lipopolysaccharide* yang dapat menginduksi perilaku depresi dengan mengaktifkan *Silent mating type information regulation 2 homolog 1* (Sirt1) dan meningkatkan neurogenesis (Torres-Pérez *et al.*, 2015; Liu *et al.*, 2016). Sirt1 merupakan enzim deasetilasi pada konsumsi NAD<sup>+</sup> yang meregulasi aktivitas metabolit dalam merespon stres seluler, sirt1 berperan dalam *gene silencing*, siklus sel, metabolisme lemak dan glukosa, stres oksidatif dan penuaan (Lu *et al.*, 2018). Pengaktifan sirt1 diketahui berkorelasi dengan peningkatan BDNF, yang merupakan anggota faktor pertumbuhan neuron melalui pengaktifan jalur *Peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1 alpha/Fibronectin Type III Domain Containing 5* (PGC1a/FNDC5) (Hayek *et al.*, 2019). Selain itu, aktivasi sirt1 juga diketahui dapat mendeasetilasi *methyl-CpG binding protein 2* (MeCP2) yang mengakibatkan transkripsi BDNF meningkat (Zocchi & Sassone-Corsi, 2012; Ng *et al.*, 2015).

Peningkatan ekspresi BDNF ini menyebabkan pengaktifan dari *Tropomyosin reseptor kinase B* (Trk B). Aktifasi dari Trk B bertanggungjawab pada pengaktifan *protein kinase B* (AKT), yang kemudian menghambat *caspase 3* dan berakibat pada penghambatan apoptosis. Selain itu, aktivasi reseptor Trk B juga mengaktifkan *Extracellular signal-regulated kinase* (ERK) yang kemudian menyebabkan peningkatan *phosphorylated cyclic AMP response element-binding protein* (pCREB). Aktivasi dari CREB akan menghasilkan peningkatan pada keberlangsungan hidup, pertumbuhan dan plastisitas dari neuron, serta dapat meningkatkan ekspresi dari BDNF melalui mekanisme *positive feedback* (Lalaoui *et al.*, 2011; Cardenas-Aguayo *et al.*, 2013; Giacobbo *et al.*, 2019). Penelitian dari Pang *et al* tahun 2015 dan Li *et al* tahun 2018 membuktikan bahwa resveratrol memiliki kemampuan untuk mengembalikan kadar CRF pada pengujian terhadap perilaku cemas dan depresi setelah stroke.

Terdapat berbagai macam model hewan coba untuk menginduksi depresi, salah satunya adalah model *communication box*. *Communication box* merupakan model yang digunakan untuk mempelajari perubahan perilaku dan fisiologi pada mencit atau tikus yang menderita stres fisik (*physical stress*) dan stres psikis (*psychological stress*) (Endo & Shiraki, 2000). *Psychological stress* didapatkan berdasarkan paradigma emosional tanpa adanya kontak fisik (Gomita *et al.*, 1989; Ishikawa *et al.*, 1992). Model ini mensimulasikan seseorang yang mengalami atau menyaksikan kejadian traumatik. Hewan coba mendapatkan *psychological stress* dari stimulus penglihatan, penciuman, dan pendengaran berupa perilaku *struggling*, mengeluarkan suara, buang air besar, mengeluarkan urin, dan melompat pada hewan coba yang diinduksi *foot-shock* (*physical stress*) (Yu *et al.*, 2015).

Pada hewan coba, perilaku depresi dapat di amati dengan melihat peningkatan waktu *immobilitas/immobility time* yang mencerminkan perilaku putus asa serta penurunan aktivitas lokomotor (Valvassori *et al.*, 2017). Pada penelitian ini dilakukan pengujian efek anti depresi resveratrol dibandingkan dengan kontrol positif fluvoxamin pada mencit yang di induksi *physical stress* dan *psychological stress* dengan model *communication box*. Resveratrol diberikan dalam berbagai dosis yaitu 20, 40 dan 80 mg/Kg berat badan hewan coba, sedangkan fluvoxamin diberikan dengan dosis 20 mg/Kg berat badan hewan coba yang diadaptasi dari penelitian Liu *et al* tahun 2014 dan Xu *et al* tahun 2019. Pada model *communication box*, mencit yang digunakan sebagai hewan coba dibagi menjadi dua kelompok *physical stress* dan *psychological stress* dan dimasukkan dalam box yang sudah memiliki partisi transparan. Mencit pada kelompok *physical stress* menggunakan alas *grid foot shock* sedangkan mencit pada kelompok *psychological stress* menggunakan alas transparan diatas *grid foot shock*. Masing-masing mencit pada kelompok *psychological stress* akan di induksi stres dengan melihat,

mencium dan mendengar tiga mencit dari kelompok *physical stress* (Jung *et al.*, 2014). Pengamatan terhadap perilaku depresi diukur menggunakan *open field test*, *tail suspension test*, dan *forced swim test*. Untuk mengukur marker depresi yaitu CRF digunakan *Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction* (RT-PCR).

## 1.2 Rumusan Masalah

- 1) Apakah pemberian resveratrol dapat menurunkan perilaku depresi pada mencit yang diinduksi *physical stress*?
- 2) Apakah pemberian resveratrol dapat menurunkan perilaku depresi pada mencit yang diinduksi *psychological stress*?
- 3) Apakah pemberian resveratrol dapat menurunkan ekspresi mRNA CRF di amigdala pada mencit yang diinduksi *physical stress*?
- 4) Apakah pemberian resveratrol dapat menurunkan ekspresi mRNA CRF di amigdala pada mencit yang diinduksi *psychological stress*?

## 1.3 Tujuan Penelitian

- 1) Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi kemampuan resveratrol dalam menurunkan perilaku depresi pada mencit yang diinduksi *physical stress*.
- 2) Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi kemampuan resveratrol dalam menurunkan perilaku depresi pada mencit yang diinduksi *psychological stress*.
- 3) Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi kemampuan resveratrol dalam menurunkan ekspresi mRNA CRF di amigdala pada mencit yang diinduksi *physical stress*.
- 4) Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi kemampuan resveratrol dalam menurunkan ekspresi mRNA CRF di amigdala pada mencit yang diinduksi *psychological stress*.

#### **1.4 Manfaat Penelitian**

Hasil dari penelitian ini diharapkan dapat menjadi sumber informasi terbaru mengenai efek terapi resveratrol dan memberi peluang besar untuk pengembangan dari pemberian obat resveratrol terhadap perbaikan perilaku depresi yang disebabkan oleh induksi *physical stress* dan *psychological stress*.