

# **SKRIPSI**

## **STUDI EFEK ANTIDEPRESAN TERHADAP *ANXIETY-LIKE BEHAVIOR* PADA HEWAN COBA DIABETES MELITUS**



**FAKULTAS FARMASI UNIVERSITAS AIRLANGGA  
DEPARTEMEN FARMASI KLINIK  
SURABAYA  
2015**

# **SKRIPSI**

## **STUDI EFEK ANTIDEPRESAN TERHADAP *ANXIETY-LIKE BEHAVIOR* PADA HEWAN COBA DIABETES MELITUS**



**FAKULTAS FARMASI UNIVERSITAS AIRLANGGA  
DEPARTEMEN FARMASI KLINIS  
SURABAYA  
2015**

**LEMBAR PERSETUJUAN  
PUBLIKASI KARYA ILMIAH**

Demi perkembangan ilmu pengetahuan, saya menyetujui skripsi/karya ilmiah saya, dengan judul:

**STUDI EFEK ANTIDEPRESAN TERHADAP *ANXIETY-LIKE*  
*BEHAVIOR* PADA HEWAN COBA DIABETES MELITUS**

untuk dipublikasikan atau ditampilkan di internet, *digital library* Perpustakaan Universitas Airlangga atau media lain untuk kepentingan akademik sebatas sesuai dengan Undang-Undang Hak Cipta.

Demikian pernyataan persetujuan publikasi skripsi/karya ilmiah ini saya buat dengan sebenarnya.

Surabaya, September 2015

**Nadiyah**  
NIM: 051111094

**LEMBAR PERNYATAAN**

Saya yang bertanda tangan dibawah ini,

Nama : Nadiyah

NIM : 051111094

Fakultas : Farmasi

menyatakan dengan sesungguhnya bahwa hasil tugas akhir yang saya tulis dengan judul :

**STUDI EFEK ANTIDEPRESAN TERHADAP ANXIETY-LIKE  
BEHAVIOR PADA HEWAN COBA DIABETES MELITUS**

adalah benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri. Apabila dikemudian hari diketahui bahwa skripsi ini merupakan hasil dari plagiarisme, maka saya bersedia menerima sanksi berupa pembatalan kelulusan dan atau pencabutan gelar yang saya peroleh.

Demikian surat pernyataan ini saya buat untuk dipergunakan sebagaimana mestinya.

Surabaya, September 2015

**Nadiyah**  
NIM: 051111094

**Lembar Pengesahan**

**STUDI EFEK ANTIDEPRESAN TERHADAP *ANXIETY-LIKE*  
*BEHAVIOR* PADA HEWAN COBA DIABETES MELITUS**

**SKRIPSI**

**Dibuat untuk memenuhi syarat mencapai gelar Sarjana Farmasi  
di Fakultas Farmasi Universitas Airlangga**

**2015**

**Oleh:**

**NADIYAH**

**NIM. 051111094**

**Skripsi ini telah disetujui oleh:**

**Pembimbing Utama,**

**Pembimbing Serta,**

**Mahardian Rahmadi., S.Si, MSc., Ph.D., Apt  
NIP. 198103142005011002**

**Zamrotul Izzah., S.Farm., Apt., M.Sc.  
NIP. 1985051820081220**

## KATA PENGANTAR

Puji dan syukur saya panjatkan ke hadirat Allah SWT, karena berkat rahmat dan hidayah serta bimbingan-Nya dapat diselesaikannya penelitian dengan judul **Studi Efek Antidepresan Terhadap *Anxiety-Like Behavior* Pada Hewan Coba Diabetes Melitus.**

Bersama ini perkenankan penyusun mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya dengan hati yang tulus kepada:

1. Bapak Mahardian Rahmadi, S.Si., M.Sc., Ph.D., Apt dan Ibu Zamrotul Izzah, S.Farm., Apt., M.Sc selaku dosen pembimbing yang telah berkenan meluangkan waktu, pikiran dan tenaga untuk membimbing dan mencurahkan ilmunya serta memberikan motivasi dalam menyelesaikan skripsi ini.
2. Ibu Dr. Budi Suprapti, Apt., M.Si dan Ibu Wenny Putri Nilamsari S.Farm., Apt., Sp.FRS selaku dosen penguji yang telah berkenan membimbing, memeriksa dan memberikan saran pada skripsi ini.
3. Dekan Fakultas Farmasi Universitas Airlangga Surabaya, Dr.Umi Athiyah, MS atas kesempatan dan fasilitas yang diberikan selama peneliti menjalani pendidikan maupun melaksanakan penelitian.
4. Bapak Prof. Dr. Sugijanto, MS selaku dosen wali yang telah banyak memberikan motivasi, dukungan dan masukan selama empat tahun menempuh pendidikan di Fakultas Farmasi Universitas Airlangga.
5. Seluruh dosen yang telah ikhlas mencurahkan ilmunya kepada kami, tenaga non pendidik yang telah membantu memfasilitasi proses belajar di Fakultas Farmasi Universitas Airlangga.

6. Kedua orang tua, Bapak Mohamad salim dan Ibu Rugaiyah atas lantunan doa yang setiap hari dipanjatkan. Terima kasih atas curahan kasih sayang dan cinta untuk anak-anaknya.
7. Sahabat seperjuangan Meira Ika Sari, Ayu Ratnasari, Maruti, Ananto, Wilman, Selvi Megawati, Yuyun, Aulia, Bagas dan Jodha atas motivasi, dukungan, bantuan dan pembelajaran yang telah diberikan. Teman-teman farmasi angkatan 2011, khususnya keluarga besar CTM Fakultas Farmasi Angkatan 2011. Novita, Aulia, Ima, Aini, Neni, Risa, Wahyu, Febrianti, Alfiah, Ratna, Yanti, Nindya, Faris, Zainul, dan Nana, terima kasih atas persahabatan yang mendewasakan.
8. Karyawan laboratorium Fakultas Farmasi Mas Novendra, Bapak Mursyid, Mbak Ari dan Mas Eko atas bantuan yang telah diberikan. Dan semua pihak yang tidak dapat disebutkan satu-persatu atas bantuan untuk menyelesaikan skripsi ini.

Semoga Allah SWT membalas budi baik semua pihak yang telah memberi kesempatan, dukungan dan bantuan dalam menyelesaikan skripsi ini. Penyusun menyadari bahwa skripsi ini masih jauh dari kata sempurna, tetapi penyusun berharap semoga skripsi ini bermanfaat bagi pengembangan keilmuan. Dan pada akhir kata, penyusun memohon maaf atas kesalahan yang telah dilakukan.

Surabaya, 14 Agustus 2015

Nadiyah

## RINGKASAN

### **STUDI EFEK ANTIDEPRESAN TERHADAP ANXIETY-LIKE BEHAVIOR PADA HEWAN COBA DIABETES MELITUS**

NADIYAH

Diabetes melitus merupakan penyakit kronis yang dapat menyebabkan gangguan mikrovaskular, makrovaskular dan neuropati. Pada diabetes melitus terjadi perubahan plastisitas neuron akibat dari pembentukan *AGEs product*, disfungsi vaskular yang dikaitkan dengan gangguan depresi. Pada pasien diabetes melitus dengan gangguan depresi juga terjadi peningkatan aktivitas *hypothalamic pituitary adrenal (HPA) axis* yang dikaitkan dengan gangguan stres. Peningkatan aktivitas *HPA axis* dikaitkan dengan gangguan stres yang dapat menyebabkan terjadinya peningkatan sekresi kortisol. Kortisol yang merupakan glukokortikoid akan bekerja menjaga kadar glukosa darah dengan memaksimalkan keluaran glukosa hati sehingga dapat menyebabkan konsentrasi glukosa dalam darah meningkat. Oleh karena itu, pasien diabetes melitus dengan gangguan stres akan lebih sulit mengendalikan kadar glukosa darahnya. Kontrol kadar glukosa darah yang buruk menyebabkan pasien diabetes melitus dengan gangguan stres memiliki resiko lebih tinggi mengalami gangguan depresi akibat hiperglikemia yang dapat menyebabkan terjadinya plastisitas neuron. Plastisitas neuron terjadi akibat *remodeling* struktur pada otak yang dikenai stres atau penyakit. *Remodeling* yang terus-menerus akan menyebabkan penurunan neurogenesis pada *hippocampus*, perubahan plastisitas neuron juga mengakibatkan perubahan pada area otak bagian *prefrontal cortex (PFC)* dan *amygdala* (sistem limbik) sehingga menyebabkan rilis serotonin, norepinefrin menurun dan terjadi peningkatan perilaku cemas (*anxiety-like behavior*). Berbagai terapi untuk mengatasi depresi dapat dilakukan salah satunya terapi farmakologis antidepresan golongan *serotonin norepinephrine reuptake inhibitors (SNRI)* yang selektif bekerja menghambat ambilan kembali norepinefrin dan serotonin sehingga kadar serotonin dan norepinefrin akan meningkat dan lebih lama berada di ruang intrasinaptik.

Penelitian ini bertujuan untuk menentukan pengaruh diabetes melitus terhadap perilaku cemas dan menentukan pengaruh antidepresan



milnacipran terhadap perilaku cemas pada hewan coba mencit model diabetes melitus yang diinduksi stres. Pada penelitian ini digunakan hewan sejumlah 70 ekor. Hewan diinduksi dengan *alloxan* (140 mg/kg i.p) yang bekerja selektif menyebabkan kerusakan pada sel beta pankreas. Setelah diinjeksi hewan model diabetes melitus diberikan induksi stres dengan *footshock*. Evaluasi untuk mengetahui tingkat stres dapat digunakan pengukuran perilaku cemas (*anxiety-like behavior*) dengan metode *Light Dark Box* (LDB) dan *Elevated Plus Maze* (EPM).

Persentase waktu mencit dalam ruang terang pada pengukuran hari ke-0 (baseline) kelompok normal yang tidak diinduksi stres dibandingkan pada pengukuran hari ke-7 tidak berbeda signifikan ( $p>0,05$ ). Sedangkan pada kelompok normal yang diinduksi stres pada hari ke-7 setelah pemberian induksi stres mengalami penurunan persentase waktu mencit dalam ruang terang dibandingkan pada pengukuran hari ke-0 (baseline) sebelum pemberian induksi stres ( $p<0,05$ ). Pada kelompok diabetes melitus yang diinduksi stres terjadi peningkatan perilaku cemas yang signifikan pada hari ke-7 ( $p<0,001$ ) dan hari ke-14 ( $p<0,001$ ) dibandingkan pengukuran hari ke-0. Pada kelompok diabetes melitus yang diinduksi stres dengan kelompok normal (non-diabetes melitus) yang diinduksi stres menunjukkan tidak ada perbedaan bermakna pada pengukuran hari ke-0, hari ke-7 dan hari ke-14 ( $p>0,05$ ). Sedangkan kelompok diabetes melitus yang tidak diinduksi stres menunjukkan adanya penurunan yang signifikan pada pengukuran hari ke-7 dibandingkan hari ke-0 ( $p<0,05$ ) terhadap persentase waktu mencit dalam ruang terang. Penurunan yang signifikan juga ditunjukkan pada pengukuran hari ke-7 ( $p<0,001$ ) dan hari ke-14 ( $p<0,05$ ) dibandingkan hari ke-0 kelompok milnacipran dosis 10 mg dan dosis 20 mg pada persentase waktu mencit dalam ruang terang. Sedangkan antara pengukuran hari ke-7 dan hari ke-14 kelompok milnacipran dosis 10 ( $p>0,05$ ) dan dosis 20 mg ( $p>0,05$ ) menunjukkan tidak ada perbedaan bermakna. Pada pengukuran perilaku cemas (*anxiety-like behavior*) metode EPM menunjukkan tidak ada perbedaan bermakna ( $p>0,05$ ) antara pengukuran hari ke-0 dan hari ke-7 kelompok normal stres dan kelompok diabetes melitus dengan stres pada persen waktu yang dihabiskan mencit dalam lengan terbuka. Berdasarkan data tersebut dapat disimpulkan bahwa diabetes melitus tidak mempengaruhi tingkat perilaku cemas hewan coba yang diinduksi stres dan antidepresan milnacipran (dosis 10 mg/kg dan 20 mg/kg) tidak dapat mempengaruhi perilaku cemas hewan model diabetes melitus yang diinduksi stres.