

## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1 Tinjauan tentang Diabetes Melitus

Diabetes melitus (DM) adalah gangguan metabolik yang ditandai dengan resistensi kerja insulin, insufisiensi insulin atau keduanya dengan manifestasi klinis peningkatan kadar glukosa darah atau hiperglikemia (glukosa puasa  $\geq 126$  mg/dL atau postprandial  $\geq 200$  mg/dL atau glukosa sewaktu  $\geq 200$  mg/dL) (Triplitt *et pal.*, 2008; Arozal dan Gunawan, 2009). Insulin merupakan hormon polipeptida yang tersusun atas 2 rantai yaitu rantai A dan rantai B yang dihubungkan dengan 2 ikatan disulfida. Insulin diproduksi oleh tubuh untuk *uptake*, utilisasi dan penyimpanan nutrisi di dalam sel, juga mengatur regulasi transpor glukosa ke dalam sel otot rangka dan jaringan adipose serta berperan dalam regulasi metabolisme glukosa, lemak dan protein. Berkurangnya insulin menyebabkan hiperglikemia akibat glukosa darah tidak dapat masuk ke dalam sel otot dan jaringan adipose serta menyebabkan metabolisme di dalam tubuh terganggu (Funk dan Feingold, 1995; Suherman, 2009).

Ditinjau dari etiologinya DM dapat dibedakan menjadi DM tipe 1 yaitu adanya gangguan produksi insulin akibat penyakit autoimun atau idiopatik dan sering disebut *insulin dependent diabetes mellitus* atau IDDM karena pasien mutlak membutuhkan insulin. DM tipe 2, akibat resistensi insulin atau gangguan sekresi insulin. Hal ini sering terjadi pada obesitas dan kurangnya aktivitas fisik. Pada DM tipe 2 tidak selalu dibutuhkan insulin, terkadang cukup dengan diet dan antidiabetik oral. Oleh karena itu DM tipe 2 disebut juga sebagai *noninsulin dependent*

*diabetes mellitus* (NIDDM). Tipe lain yaitu DM gestasional dan DM akibat penyakit endokrin, penyakit kerusakan pankreas atau akibat penggunaan obat-obatan (Suherman, 2009).

DM dihubungkan dengan abnormalitas metabolisme pada karbohidrat, lemak dan protein yang mengakibatkan komplikasi yang dapat mempengaruhi mata, ginjal, jantung, pembuluh darah, dan saraf. DM juga menyebabkan kerusakan pada organ akhir pada sistem saraf pusat sebagai akibat dari gangguan metabolik dan gangguan vaskular yang akut maupun kronis (McCall, 1992; Triplitt *et al.*, 2008).

DM juga dapat memberi dampak negatif pada fungsi kognitif (Lu *et al.*, 2009). Kadar glukosa yang tinggi pada pasien diabetes melitus akan diubah menjadi sorbitol dan fruktosa dalam jalur polyol. Pada otak, kadar sorbitol yang tinggi menyebabkan penurunan aktivitas protein kinase II dan berdampak pada penurunan *long term potentiation* (LTP) sehingga terjadi perubahan kognitif (Gispén dan Biessels, 2000). Hiperglikemia pada DM juga dapat menstimulasi pembentukan *AGEs product* yang dapat membentuk plak dan kerusakan pada sel neuron (Lu *et al.*, 2009). Efek toksik lain dari hiperglikemia yaitu terjadi ketidakseimbangan *reactive oxygen species* (ROS) yang dapat meningkatkan pembentukan *lipid peroxides* sehingga terjadi kerusakan oksidatif pada pembuluh darah kecil dan otak (Gispén dan Biessels, 2000).

Disfungsi vaskular juga terjadi pasien DM yang dapat menyebabkan aliran darah pada neuron menurun. Disfungsi vaskular terjadi akibat penebalan pada membran pembuluh darah sehingga terjadi penurunan aliran darah dan gangguan pada SSP (Gispén dan Biessels, 2000; Lu *et al.*, 2009).

## **2.2 Tinjauan tentang Stres**

### **2.2.1 Definisi stres**

Stres didefinisikan sebagai kondisi yang dianggap mengancam secara nyata fisik dan psikologi individu terhadap respon dari stimulus stres yang diterima (Levine, 2005). Stres dihubungkan dengan peningkatan kadar kortisol dalam tubuh. Namun bila stres yang dialami berlangsung lama, stres tidak hanya dapat meningkatkan kadar kortisol tetapi juga dapat mempengaruhi neurotransmitter dalam otak (Van Praag, 2004; Ho *et al.*, 2014).

Stres dapat terjadi ketika tubuh dikenai *stressor* (penyebab stres) dari luar maupun dalam tubuh seperti fisiologis, psikologis dan lingkungan yang dapat menimbulkan perubahan keseimbangan biologis. Untuk mengatasi stres tersebut, tubuh melakukan adaptasi dengan memberikan respon yang dapat mengubah kondisi nyaman suatu individu. Respon yang ditimbulkan sering melibatkan perubahan psikologis, perilaku dan perubahan terhadap fungsi fisiologis meliputi biokimia dan endokrin. Respon stres juga bisa dipengaruhi oleh faktor umur, jenis kelamin, pengalaman, profil genetik, dan kondisi fisiologis maupun psikologis hewan (Aronson, 1992).

### **2.2.2 Faktor penyebab stres**

Stres dapat ditimbulkan oleh faktor eksternal maupun internal meliputi fisiologis seperti infeksi, merasa lapar, terluka, faktor bioekologis seperti suhu dan polusi, faktor emosional seperti kepercayaan, sikap dan persepsi serta faktor sosial seperti status ekonomi dan pekerjaan (Bendelow, 2009).

### 2.2.3 Macam-macam stres

Berdasarkan lama waktu paparan, stres dibagi menjadi tiga yakni stres akut, akut episodik, dan kronik (Hahn dan Payne, 2002).

#### 1. Stres Akut

Stres akut merupakan stres yang muncul secara tak terduga dan cepat. Stres ini dapat terjadi kapanpun seperti saat tidur dan tiba-tiba terbangun akibat teringat kejadian tertentu. Stres akut dapat mengubah fisiologis maupun psikologis individu. Gejala dari stres akut antara lain terjadi peningkatan detak jantung (*heart rate*) secara singkat, terjadi peningkatan tekanan darah, terjadi peningkatan emosi yang kuat secara cepat seperti rasa marah atau takut, gangguan stres berlangsung cepat dan dapat melanjutkan aktivitas kembali (Hahn dan Payne, 2002).

#### 2. Stres Akut Episodik

Stres akut episodik merupakan stres akut yang berlangsung secara berulang. Stres akut episodik terjadi ketika tubuh mengalami gangguan berulang dalam waktu yang singkat seperti kehilangan pekerjaan dan gangguan kesehatan pada waktu yang bersamaan. Bila stres tidak dapat teratasi dan berlangsung lama, maka stres akut episodik dapat menjadi stres kronis. Gejala yang muncul pada stres akut episodik antara lain sering merasa letih, sering mengalami gangguan pencernaan dan sakit kepala serta mengalami gangguan tidur (Hahn dan Payne, 2002).

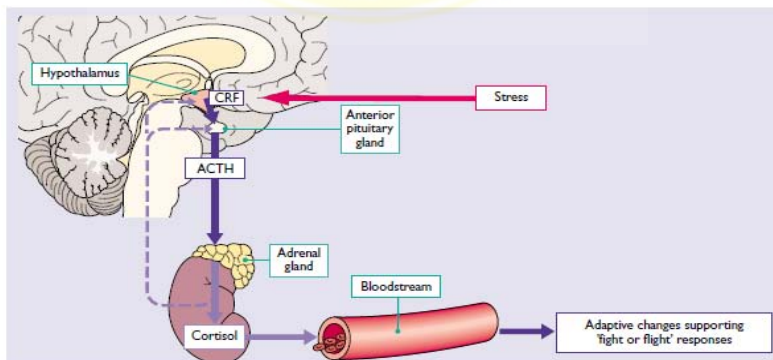
#### 3. Stres Kronik

Stres kronik merupakan stres yang terjadi secara berulang dan seolah tidak ada yang dapat membuat lebih baik dan tidak ada jalan keluar untuk menyelesaikan masalah yang dialami. Pada saat mengalami stres kronik terdapat gejala yang mempengaruhi aktivitas sehari-hari seperti perubahan dan gangguan *mood*, mudah marah, bingung dan

cemas yang bila berlangsung terus-menerus akan terjadi gangguan mental (Hahn dan Payne, 2002).

#### 2.2.4 Aktivasi HPA axis

Stres akan merangsang hipotalamus untuk membentuk *corticotrophin releasing hormone* (CRH) dan akan diangkut ke kelenjar hipofisis. CRH merupakan *releasing factor* dalam pengaturan sekresi *adrenocorticotropic hormone* (ACTH). ACTH tersebut selanjutnya akan meningkatkan sekresi kortisol dalam tubuh. Stres akan meningkatkan sekresi kortisol sebanyak 20 kali dalam beberapa menit. Pada saat tubuh mengalami stres berat, glukosa akan dibawa ke otak. Kortisol yang merupakan glukokortikoid akan bekerja menjaga kadar glukosa darah dengan memaksimalkan keluaran glukosa hati dan mengurangi proses pembentukan cadangan makanan di hati. Kortisol akan menstimulasi pelepasan glukagon sedangkan epinephrine akan menghambat insulin sehingga terjadi peningkatan glukagon. Peningkatan glukagon akan meningkatkan kadar glukosa darah. Kortisol juga dapat mengurangi penggunaan glukosa oleh sel sehingga dapat menyebabkan konsentrasi glukosa dalam darah meningkat (Guyton, 1990).



**Gambar 2.1** Mekanisme penyebab stres (Baldwin dan Birtwistle, 2002).

## **2.3 Tinjauan tentang Depresi**

### **2.3.1 Definisi depresi**

Depresi merupakan salah satu jenis gangguan *mood*. Ada beberapa klasifikasi depresi menurut DSM IV TR (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder*) (1994) dan yang paling sering dijumpai adalah depresi mayor (depresi klinik) (Potter dan Hollister, 2007). Depresi mayor adalah gangguan heterogen dengan suatu diagnostik medis dengan keadaan pasien memiliki perasaan sedih, melankolis atau murung yang berlanjut hingga mengganggu fungsi sosial dan kehidupan sehari-hari pasien (Arozal dan Gunawan, 2009).

### **2.3.2 Faktor-faktor penyebab depresi**

Penyebab gangguan depresi meliputi faktor genetik, gangguan *neurotransmitter* dan faktor psikososial. Gangguan *neurotransmitter* dapat terjadi karena otak mengalami plastisitas neuron (*neuroplasticity*) atau perubahan struktur setelah dikenai stres atau penyakit seperti DM (Baldwin dan Birtwistle, 2002; Ho *et al.*, 2014). Faktor psikososial seperti pengalaman buruk pada masa kecil, pengalaman mengalami kesulitan besar yang berlangsung lama (kronis), peristiwa kehidupan yang tidak diinginkan, jaringan sosial yang terbatas dan rasa rendah diri. Dan sebagian besar pasien yang mengalami gangguan depresi merupakan akibat dari kombinasi dari faktor-faktor tersebut yang berlangsung lama (Baldwin dan Birtwistle, 2002).

### **2.3.3 Patofisiologi depresi**

Salah satu penyebab depresi adalah akibat sering dan lamanya mengalami stres (Van Praag, 2004). Dalam studi hubungan antara stres yang dirasakan dengan gangguan depresi yang dialami mengungkapkan

semakin tinggi stres yang dialami, semakin tinggi kemungkinan mengalami gangguan depresi (Bergdahl dan Bergdahl, 2002). Depresi merupakan suatu gangguan heterogen yang penyebabnya diperkirakan akibat dari perubahan dalam *neurotransmitter* monoamin pada otak khususnya norepinefrin (NE) dan serotonin (5-HT) (Potter dan Hollister, 2007; Teter *et al.*, 2008).

Selain akibat stres, depresi secara bermakna dikaitkan dengan berbagai komplikasi diabetes dan perubahan pada *neurotransmitter* monoamin pada otak (de Groot *et al.*, 2001; Ho *et al.*, 2014). Plastisitas neuron pada DM dikaitkan perubahan area otak bagian *hippocampus*, *prefrontal cortex* (PFC) dan *amygdala* sehingga terjadi penurunan rilis serotonin dan terjadi peningkatan perilaku cemas (Barker *et al.*, 1999; Reagan, 2012).

Beberapa studi juga menjelaskan terjadinya penurunan neurogenesis *hippocampus* dan perubahan plastisitas neuron pada hewan coba mencit model DM (Ho *et al.*, 2014). Plastisitas neuron terjadi akibat *remodelling* struktur pada otak akibat dikenai stres atau penyakit. Plastisitas neuron merupakan proses melindungi dan merupakan awal dari proses adaptasi terhadap stres, namun bila terjadi terus-menerus akan menyebabkan gangguan kognitif dan pengurangan terhadap *behavioral tasks* seperti penurunan tingkat kemampuan memori dan *spasial* yang dapat menimbulkan gejala depresi seperti peningkatan *immobility time* tikus model DM pada pengukuran dengan *forced swim test* (FST) (Ho *et al.*, 2014).

Pada perubahan plastisitas neuron terjadi perubahan plastisitas morfologi, perubahan elektrofisiologis neuron dan penurunan perilaku (Reagan, 2012). Penurunan perilaku termasuk penurunan interaksi sosial, peningkatan perilaku yang berhubungan dengan perilaku takut

dan bila pada hewan coba terjadi peningkatan lama waktu dan frekuensi hewan coba di dalam lengan tertutup pada pengamatan menggunakan *elevated plus maze* (EPM). Plastisitas morfologi meliputi penebalan pada dendrit CA3 *hippocampus* dan perubahan struktur dendrit yang menyebabkan perubahan wilayah CA1 *hippocampus*. Selain itu terjadi penurunan proliferasi sel dan neurogenesis *hippocampus* antara lain perubahan *synaptic dentate gyrus* yang merupakan salah satu zona neurogenik pada otak yang akan membentuk neuron baru secara terus-menerus. Penurunan neurogenesis dapat terjadi akibat tubuh mengalami paparan stres dan peningkatan aktivitas HPA *axis*. Peningkatan aktivitas HPA *axis* dapat menyebabkan peningkatan ACTH dan kenaikan kadar kortisol yang dikaitkan dengan gangguan stres. Salah satu pengukuran perubahan elektrofisiologis neuron yaitu dengan pengamatan terhadap transmisi *sinaps*. Pada plastisitas neuron terjadi gangguan AMPA reseptor dan NMDA reseptor khususnya pada NR2B reseptor pada *hippocampus* yang dapat menyebabkan penurunan *long term potentiation* (LTP) pada *post sinaps* sehingga terjadi perubahan kognitif yang merupakan salah satu gejala depresi (Gispén dan Biessels, 2000; Ho *et al.*, 2014).

#### 2.3.4 Macam-macam depresi

Gangguan depresi dibedakan menjadi beberapa klasifikasi menurut DSM IV TR (1994) antara lain:

- a. Depresi Mayor (Depresi Klinis) merupakan keadaan perasaan sedih, melankolis, atau murung yang berlanjut hingga mengganggu fungsi social dan kehidupan sehari-hari pasien.
- b. Distimia adalah suatu bentuk gangguan mood depresi yang ditandai dengan ketiadaan kesenangan atau kenikmatan hidup



yang berlangsung terus-menerus selama paling sedikit 2 tahun. Gejala umumnya adalah menghindari dari kehidupan sosial, mengalami gangguan tidur, dan tidak bisa menikmati hidup, yang paling buruk dapat berupa keinginan bunuh diri dan isolasi terhadap kehidupan sosial.

- c. Depresi yang tidak terklasifikasi.

### 2.3.5 Gejala-gejala depresi

Beberapa gejala yang mungkin ditimbulkan oleh gangguan depresi antara lain gejala fisik, gejala kognitif, gejala emosional dan gangguan psikomotorik. Gejala fisik meliputi kelelahan disertai nyeri kepala, gangguan tidur, dan gangguan nafsu makan yang dapat menurunkan berat badan. Gejala kognitif meliputi penurunan kemampuan konsentrasi, perlambatan berpikir dan buruknya memori pada kejadian yang baru terjadi. Gangguan psikomotorik antara lain seperti melambatnya gerakan fisik, bicara, dan berpikir (perlambatan psikomotorik). Sebagai kompensasi dari gangguan depresi, gangguan psikomotorik diwujudkan dengan gerakan gelisah misalnya mondar-mandir, meremas-remas tangan atau meledak-ledak saat berbicara. Gejala emosional merupakan gejala yang paling sering terjadi pada gangguan depresi. Gejala emosional dapat berupa hilangnya minat dan kesenangan yang biasa dilakukan. Gejala emosional juga dapat berupa gejala kecemasan yang terjadi di hampir 90% pada gangguan depresi (Teter *et al.*, 2008).

Gejala lain pada pasien dengan depresi yang sering dilaporkan adalah perubahan pada *neurotransmitter* monoamin pada otak khususnya pada norepinefrin (NE), serotonin (5-HT) dan dopamin (DA) (Potter dan Hollister, 2007). Serotonin disintesis di *raphe nuclei*

*midbrain* dan bekerja pada sebagian besar otak yang salah satunya adalah perilaku cemas (*anxiety*) (Barker *et al.*, 1999).

### **2.3.6 Terapi depresi**

Berbagai terapi untuk mengatasi depresi dapat dilakukan antara lain dengan terapi farmakologis dan non farmakologis. Terapi non farmakologi meliputi terapi perilaku (*behavioral*), interpersonal psikoterapi dan terapi kognitif seperti *electroconvulsive therapy* (ECT) dan *bright light therapy* (Teter, *et al.*, 2008). Terapi farmakologi digolongkan berdasarkan struktur kimia dan mekanisme aktivitasnya di dalam tubuh yaitu antidepresan golongan trisiklik (TCAs), golongan *monoamine oxidase inhibitors* (MAOIs), golongan *serotonin norepinephrine reuptake inhibitors* (SNRIs), dan golongan *selective serotonin reuptake inhibitors* (SSRIs) (Potter dan Hollister, 2007).

## **2.4 Tinjauan tentang Antidepresan**

Pemilihan obat antidepresan harus mempertimbangkan kemungkinan efek jangka panjang dan jangka pendek penggunaan serta sedapat mungkin dipilih antidepresan yang ideal. Antidepresan yang ideal akan memenuhi kriteria antara lain efektif pada pengobatan jangka pendek dan jangka panjang, efektif pada berbagai kelompok usia, memiliki *onset of action* yang cepat, memiliki waktu paruh yang panjang sehingga dapat digunakan sekali sehari untuk efektivitas penggunaan, efektif biaya, tidak memiliki interaksi dengan makanan atau obat-obatan lain, aman dan tidak toksik serta memiliki rentang dosis yang besar. Namun tidak ada obat antidepresan yang dapat memenuhi semua kriteria tersebut dan setiap individu memiliki profil efek yang berbeda. Oleh karena itu, obat antidepresan harus selalu

dipantau penggunaannya pada setiap pasien (Baldwin dan Birtwistle, 2002).

#### 2.4.1 Macam dan mekanisme kerja antidepresan

Menurut terapi farmakologi digolongkan berdasarkan struktur kimia dan mekanisme aktivitasnya di dalam tubuh antara lain (Potter dan Hollister, 2007):

##### a. Antidepresan golongan trisiklik (TCAs)

Antidepresan trisiklik memiliki tiga cincin inti. Golongan obat ini bekerja dengan menghambat ambilan kembali *neurotransmitter* di otak. Setiap antidepresan golongan trisiklik (TCAs) memiliki potensi dan selektivitas hambatan ambilan kembali berbagai *neurotransmitter* yang berbeda. Trisiklik menyekat transporter amin (pompa *uptake*) seperti transporter norepinefrin (NET) dan transporter serotonin (SERT) sehingga transmisi amin terhenti dan menyebabkan neurotransmitter lebih lama berada di ruang intrasinaptik (Potter dan Hollister, 2007).

TCAs tidak diabsorpsi sempurna dan mengalami metabolisme *first-pass* yang signifikan. TCAs banyak terikat pada protein dan relatif sangat larut dalam lemak sehingga memiliki volume distribusi yang besar. TCAs dimetabolisme menghasilkan metabolit aktif seperti desipramine dan nortriptyline. Contoh obat antidepresan golongan trisiklik adalah amitriptyline, clomipramine, dan imipramine (Potter dan Hollister, 2007).

Pada penelitian hewan coba mencit yang diinduksi stres, imipramine dapat signifikan menurunkan *immobility time* pada pengukuran *forced swim test* (FST) pada dosis 30 dan 60 mg/KgBB. Sedangkan pada pengamatan terhadap efek penghambatan *uptake* serotonin, norepinefrin, dan dopamine imipramine memiliki rasio IC<sub>50</sub>

serotonin dan norepinefrin sebesar 0,80 yang menunjukkan bahwa imipramine memiliki potensi *uptake* serotonin dan norepinefrin yang hampir sama (Mochizuki *et al.*, 2002).

b. Antidepresan golongan *monoamine oxidase inhibitors* (MAOIs)

MAO dalam tubuh berfungsi dalam proses deaminase oksidatif katekolamin di mitokondria. Penghambatan MAOIs dalam tubuh bekerja dengan menutup jalur degradasi intraneuronal utama untuk *neurotransmitter* amin. Blokade jalur degradasi tersebut menyebabkan amin dapat menumpuk banyak pada *presinaps* sehingga kadar epinefrin, norepinefrin dan serotonin dalam otak meningkat (Potter dan Hollister, 2007).

Namun, MAOIs tidak hanya menghambat MAO, tetapi juga menghambat enzim-enzim lain yang berakibat pada gangguan metabolisme sebagian besar obat di hati. Penggunaan obat MAOIs sangat terbatas dan sudah tidak banyak digunakan lagi karena toksik dan telah ada obat antidepresan lain yang lebih aman. Contoh obat antidepresan golongan MAOIs adalah phenelzine, isocarboxazid dan tranylcypromine (Potter dan Hollister, 2007).

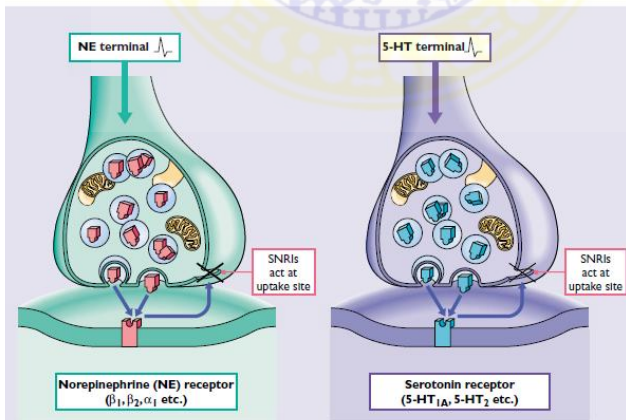
c. Antidepresan golongan *serotonin norepinephrine reuptake inhibitors* (SNRIs)

Antidepressan golongan SNRIs merupakan golongan antidepresan yang selektif menghambat ambilan kembali norepinefrin dan serotonin. Pengaruh terhadap sistem kolinergik, adrenergik dan histaminergik lebih kecil dibandingkan antidepresan golongan trisiklik. Contoh obat antidepresan golongan SNRIs adalah venlafaxine, duloxetine, dan milnacipran (Potter dan Hollister, 2007).

Venlafaxine yang merupakan salah satu obat golongan SNRIs dapat menghambat transpor serotonin yang kuat namun sebagai

penghambat transpor norepinefrin yang lemah. Pada dosis terapeutik yang kecil, venlafaxine berlaku seperti SSRIs. Sedangkan pada dosis tinggi, venlafaxine dapat menghasilkan peningkatan denyut jantung dan tekanan ringan hingga sedang akibat kerjanya sebagai penghambat NET (Potter dan Hollister, 2007).

Penurunan efek perilaku cemas SNRIs (milnacipran, venlafaxine) pada pengamatan *elevated plus maze* (EPM) ditunjukkan dengan peningkatan lama waktu berada di lengan terbuka dan kenaikan yang signifikan pada jumlah frekuensi mencit masuk ke dalam lengan terbuka pada dosis 10 mg/KgBB dan 20 mg/KgBB (Takeuchi *et al.*, 2010). Pada penelitian hewan coba mencit yang diinduksi stres, milnacipran dapat signifikan menurunkan *immobility time* pada pengukuran *forced swim test* (FST) pada dosis 30 dan 60 mg/KgBB. Sedangkan pada pengamatan terhadap efek penghambatan *uptake* serotonin, norepinefrin, dan dopamine, milnacipran memiliki rasio IC<sub>50</sub> serotonin dan norepinefrin 0,95 yang menunjukkan bahwa milnacipran memiliki potensi *uptake* serotonin dan norepinefrin yang sama (Mochizuki *et al.*, 2002)



**Gambar 2.2** Mekanisme aksi SNRIs. SNRIs meningkatkan ambilan kembali *serotonin* dan *norepinephrine* pada reseptor postsinaps (Baldwin dan Birtwistle, 2002).

d. Antidepresan golongan *selective serotonin reuptake inhibitors* (SSRIs)

Golongan obat SSRIs bekerja secara spesifik menghambat ambilan kembali serotonin. SSRIs memiliki rasio hambatan SERT yang lebih tinggi dibandingkan dengan hambatan terhadap NET. Pengaruh terhadap sistem kolinergik, adrenergik dan histaminergik sangat kecil sehingga memiliki efek samping yang lebih kecil. Masa kerja panjang antara 15-24 jam dan bahkan salah satu obat golongan SSRIs yaitu fluoxetine memiliki waktu paruh hingga 4-6 hari. Fluoxetine adalah SSRIs yang pertama kali digunakan secara klinis. Walaupun SSRIs secara umum tidak lebih efektif dibandingkan antidepresan golongan lain, tetapi penggunaannya telah digunakan secara luas karena memiliki efek toksik yang lebih kecil dibandingkan antidepresan golongan lain. Contoh obat antidepresan golongan SSRIs adalah fluvoxamine, fluoxetine, paroxetine, sertraline dan citalopram (Potter dan Hollister, 2007).

Pada hewan coba mencit, fluoxetine, fluvoxamine, citalopram dan obat antidepresan golongan SSRIs lain dapat menurunkan perilaku ketakutan pada hewan. Perilaku ketakutan ini digunakan sebagai marker untuk skrining tingkat kecemasan dan depresi yang dimodulasi oleh neurotransmitter serotogenik. (Miyata *et al.*, 2007). Fluoxetine dan despiramine pada hewan coba diabetes melitus dan hewan coba non diabetes melitus dapat menekan *immobility time*. Namun efek *antiimmobility time* pada hewan coba diabetes melitus lebih kecil daripada pada hewan coba nondiabetes melitus (Kamei *et al.*, 2003). Sedangkan paroxetine pada hewan coba mencit dapat memberikan efek maksimum signifikan menurunkan *immobility time* pada dosis 4 mg/KgBB dan 8 mg/KgBB (Bourin *et al.*, 1998).

Pada pengamatan terhadap efek penghambatan *uptake* serotonin, norepinefrin, dan dopamin, paroxetine memiliki rasio IC<sub>50</sub> serotonin dan norepinefrin sebesar 0,0046 yang menunjukkan bahwa paroxetine memiliki potensi *uptake* serotonin lebih tinggi dibandingkan norepinefrin (Mochizuki *et al.*, 2002).

Dosis harian antidepresan hampir selalu diberikan secara empiris. Kemampuan pasien menerima efek samping merupakan faktor pembatas. Toleransi terhadap efek yang merugikan mungkin terjadi, sehingga pada pengobatan harus diawali dengan dosis kecil, kemudian ditingkatkan hingga mencapai dosis harian yang cukup atau sampai pada tingkat terapeutik yang diinginkan atau sampai pada dosis toleransi maksimum obat (Potter dan Hollister, 2007).

**Tabel II.1.** Daftar Farmakokinetik, Dosis dan Rute Pemakaian Obat Antidepresan (Arozal dan Gunawan, 2009; Potter dan Hollister, 2007).

Nama obat	Bioavailabilitas	Ikatan protein (%)	Plasma t <sub>1/2</sub> (jam)	Vd (L/Kg)	Dosis (mg)	Rute pemakaian
Amitriptyline	31-61	90-97	31-46	5-10	75-200	p.o, im
Clomipramine	36-62	97	22-84	7-20	75-300	p.o
Imipramine	29-77	63-96	9-24	15-30	75-200	p.o
Venlafaxine	45	27-30	4-10	-	75-225	
Duloxetine	50	90	12	-	40-120	p.o
Milnacipran	85-90	13	-	400	12.5-100	p.o
Fluvoxamine	53	77	7-63	>5	100-300	p.o
Fluoxetine	70	94	4-6 hari	12-97	10-60	p.o
Paroxetine	50	95	24	28-31	20-50	p.o
Sertraline	36	99	22-35	20	50-200	p.o
Citalopram	51-93	80	23-75	12-16	20-60	p.o

## 2.5 Tinjauan tentang Hewan Coba

Hewan coba merupakan hewan yang dapat digunakan untuk tujuan suatu penelitian yang meliputi hewan laboratorium hingga hewan jenis ternak. Pada umumnya, penelitian eksperimental (penelitian

biomedik dan uji farmakologi), digunakan hewan yang dipelihara di laboratorium. Perencanaan penggunaan hewan coba dan pemilihan jenis hewan coba yang akan digunakan sama pentingnya dengan perencanaan tahapan eksperimen lainnya. Tahap pertama yang diperlukan pada penentuan jenis hewan coba yang akan digunakan adalah menentukan spesifikasi tipe yang diperlukan meliputi seleksi spesies, seleksi galur (*strain*), dan seleksi kualitas kesehatan hewan coba (Bleby dan Festing, 1974). Hal-hal yang perlu diperhatikan dalam penelitian dengan hewan coba yaitu:

- a. Kemiripan sistem fisiologi, sehingga hendaknya hewan coba yang digunakan hendaknya memiliki kemiripan sistem fisiologi dengan manusia.
- b. Kesesuaian pemilihan hewan coba, hendaknya dipilih yang sesuai dengan tujuan penelitian. Kesesuaian ini meliputi spesies tertentu, anatomi, biologi, reproduksi, nutrisi, dan genetika.
- c. Kesehatan hewan coba, dimana hewan coba dalam keadaan sehat (tidak menjadi *host* dari penyakit serta bebas dari penyakit) agar tidak menimbulkan kesalahan dalam proses penelitian serta tidak menyebabkan sumber penularan penyakit. Hewan coba dipilih dengan kriteria dewasa, muda dan sehat.
- d. Hewan coba hendaknya dipilih dengan karakteristik peranakan (*breeding*) yang cepat.
- e. Penanganan, penyimpanan dan perawatan hewan coba relatif lebih mudah sehingga efisien dalam hal biaya.

Pada penelitian ini dipilih mencit (*mus musculus*) karena didasarkan atas kesesuaian hewan coba dengan tema penelitian, kemiripan sistem fisiologis mencit dengan sistem fisiologis manusia, mencit memiliki ukuran yang kecil serta penanganan dan pengendalian



mencit lebih mudah dalam hal kebutuhan nutrisi dan pemeliharaan (Bleby dan Festing, 1974).

## 2.6 Bahan Penginduksi Diabetes Melitus

### a. Induksi *alloxan*

*Alloxan* adalah analog glukosa yang toksik yang hanya terakumulasi pada sel beta pancreas melalui *transporter* glukosa GLUT2. Pada intraselular khususnya pada *glutation*, *alloxan* menghasilkan *reactive oxygen species* (ROS) yang menghasilkan radikal superoksida, hidrogen peroksida dan hidroksi radikal dan bertanggung jawab terhadap kerusakan sel beta pankreas, *alloxan* juga selektif menghambat sekresi insulin melalui kemampuannya untuk menghambat sensor sel beta glukosa glukokinase. Hal tersebut yang dapat menyebabkan kerusakan sel beta pankreas dan menyebabkan terjadinya DM (Lenzen, 2008).

*Alloxan* yang akan diinduksi diberikan secara intraperitoneal (i.p) dengan dosis 150 mg-450 mg/Kg BB. Pengukuran kadar glukosa dilakukan pada interval waktu 7 hari. Hewan yang diinduksi *alloxan* akan mengalami perubahan perilaku seperti polidipsi, polifagi dan poliuri. Mencit yang diinduksi dengan *alloxan* akan mengalami peningkatan kadar glukosa darah  $\geq 200$  mg/dl dan dinyatakan mengalami diabetes melitus (Hadcock *et al.*, 1991; Syiem *et al.*, 2002).

### b. Induksi streptozotocin

Streptozotocin merupakan diabetogenik *nitrosurea* yang toksik dan hanya terakumulasi pada sel beta pancreas melalui *transporter* glukosa GLUT2. Mekanisme toksik yang disebabkan oleh streptozotocin berhubungan dengan alkilasi DNA yang pada akhirnya dapat mengakibatkan perubahan makromolekul fragmen DNA dan

kerusakan sel beta pankreas sehingga dapat menghambat sekresi insulin pada sel beta pankreas (Lenzen, 2008).

Streptozotocin yang akan diinduksi diberikan secara intravena (i.v) dengan dosis 200 mg/Kg BB. Pengukuran kadar glukosa dilakukan pada interval waktu 5 hari. Hewan yang diinduksi Streptozotocin akan mengalami perubahan perilaku seperti polidipsi, polifagi dan poliuri. Mencit yang diinduksi dengan streptozotocin akan mengalami peningkatan kadar glukosa darah  $\geq 200$  mg/dl dan dinyatakan mengalami diabetes melitus (Syiem *et al.*, 2002; Kamei *et al.*, 2007).

## 2.7 Induksi *Footshock*

Induksi *footshock* merupakan salah satu jenis induksi stres dengan memberi rangsangan berupa nyeri akibat kejutan listrik. Mencit yang diinduksi *footshock* akut maupun kronik mengalami peningkatan *immobility time* pada percobaan *forced swim test*. Selain itu, dilaporkan induksi *footshock* yang diberikan akut juga dapat meningkatkan kadar ACTH dalam plasma darah dan meningkatkan keluaran norepinephrine (NE), serotonin (5-HT) dan dopamin (DA) pada otak bagian hipotalamus, batang otak dan *frontal cortex* (Swiergiel *et al.*, 2008).

Untuk menimbulkan stres kronik pada mencit, mencit diberi kejutan listrik dengan menggunakan alat *footshock*. Induksi *footshock* dilakukan pada kotak kayu berukuran 30x30x40cm dengan lantai dasar berupa batangan baja (bahan konduktor listrik) sejumlah 29 batang yang tersusun paralel dengan diameter 1 cm dengan jarak pemisahan masing-masing 0,3 cm. Besar tegangan yang diberikan sebesar 0,2 mA dengan durasi 1 detik sebanyak 20 kali. Arus listrik akan dialirkan pada lantai dasar kotak yang berbentuk *grid*. Induksi stres dilakukan selama 20 menit selama 14 hari atau lebih setiap hari (Swiergiel *et al.*, 2008).

## **2.8 Tinjauan tentang *Anxiety-like Behavior***

### **2.8.1 Definisi *anxiety-like behavior***

Kecemasan merupakan keadaan emosional yang sering disebabkan oleh persepsi yang dianggap nyata bahaya atau persepsi yang dianggap mengancam karena terjadi perubahan lingkungan sehingga dapat mengganggu keamanan individu. Hal tersebut yang memacu individu melakukan persiapan atau melakukan reaksi terhadap perubahan lingkungan (Kirkwood dan Melton, 2008).

### **2.8.2 Pengujian derajat kecemasan**

#### **a. *Light Dark Box* (LDB)**

Pengamatan LDB didasarkan pada perilaku hewan coba (mencit) yang dianggap lebih cenderung menyukai berada dalam ruangan gelap dan keengganan pada ruang yang terang. Pada ruangan yang diberi intensitas cahaya yang tinggi, mencit akan memberikan respon menghindari pada ruangan tersebut (Misslin *et al.*, 1989). Hal ini juga berlaku pada penelitian yang dilakukan oleh Graeff dan Rawlins (1980), pemberian obat golongan sedatif (*anxiolytics*) dapat menurunkan respon menghindari terhadap rangsangan cahaya dengan cara menekan sistem saraf dan *dorsal central gray*.

LDB menggunakan kotak berukuran 46x27x30cm yang dibagi menjadi 2 bagian. Sepertiga bagian (18x27x30cm) dicat dengan warna hitam dan diberi penerangan yang redup dengan *red light* (60 W; 4 lx). Dua pertiga bagian lainnya (27x27x30cm) dicat dengan warna putih dan diberi pencahayaan yang terang dengan sumber cahaya 60 W; 400 lx (Hascoet dan Bourin, 1998).

Pengamatan dilakukan dengan mengukur waktu yang dihabiskan mencit berada dalam masing-masing bagian ruangan. Kecemasan dianggap tinggi bila persentase waktu yang dibutuhkan di bagian terang lebih rendah (Hascoet dan Bourin, 1998).

b. *Elevated Plus Maze* (EPM)

EPM *test* merupakan salah satu uji yang digunakan pada hewan pengerat model cemas yang didasarkan pada perilaku spontan hewan coba yang memiliki validitas ekologi tinggi. Uji ini sangat berkaitan dengan pengamatan ketakutan dan reaksi terhadap perubahan lingkungan (Rodgers dan Dalvi, 1997).

*Elevated Plus Maze* (EPM) terdiri dari 2 bagian terbuka (30x5cm) dan tertutup (30x5x15cm) dengan ketinggian 45 cm. Dasar lantai EPM terbuat dari *plexiglas* yang berwarna hitam atau gelap sedangkan bagian dinding EPM terbuat dari *plexiglas* bening. Pengamatan perilaku cemas mencit dilakukan dengan mengamati frekuensi mencit masuk ke dalam lengan bagian terbuka dan lengan bagian tertutup serta pengamatan lama waktu mencit menghabiskan waktu di dalam lengan terbuka dan lengan bagian tertutup. Tingkat kecemasan ditunjukkan dengan peningkatan waktu yang dihabiskan pada lengan tertutup dan peningkatan frekuensi mencit masuk ke dalam lengan tertutup dibandingkan dengan frekuensi mencit masuk dalam lengan terbuka (Rodgers dan Shepherd, 1993).