

BAB II TINJAUAN PUSTAKA

A. Tanaman Singkong

1. Klasifikasi tanaman

Berdasarkan hasil identifikasi tumbuhan oleh (Tuhenay, 2018) klasifikasi tanaman singkong adalah sebagai berikut:

Kingdom	: <i>Plantae</i>
Divisi	: <i>Spermatophyta</i>
Sub divisi	: <i>Angiospermae</i>
Kelas	: <i>Dicotyledoneae</i>
Ordo	: <i>Euphorbiales</i>
Famili	: <i>Euphorbiaceae</i>
Genus	: <i>Manihot</i>
Spesies	: <i>Manihot esculenta</i>



Gambar 1. Tanaman daun singkong (Anonymous, 2015.).

2. Nama lain dan nama daerah

Daun singkong banyak dikenal oleh masyarakat di Indonesia. Daun singkong memiliki nama yang berbeda di setiap daerah seperti *ketela pohon*, *ubi kayu* (Sumatera), *pohong*, *budin* (Jawa), *sampek*, *boled* (Sunda) dan *kaspe* (Papua). *Ketela*, *keutila*, *ubi kayee* (Aceh), *ubi parancih* (Minangkabau), *ubi singkong* (Jakarta), *batata kayu* (Manado), *bistungkel* (Ambon), *huwi dangdeur* (Sunda), *tela pohung* (Jawa), *tela balandha* (Madura), *sabransawi* (Bali), *kasubi* (Gorontalo), *lame kayu* (Makassar), *lame aju* (Bugis), *kasibi* (Ternate, Tidore) (Purwono, 2009).

3. Morfologi tanaman

Tanaman singkong terbagi atas daun, batang, bunga, buah dan kulit. Daun singkong memiliki bentuk tulang daun yang menjari dengan anak daun berbentuk elips dan runcing pada ujungnya. Daun singkong memiliki warna kehijauan berbentuk elips dan ujungnya runcing.

Batang tanaman singkong berbentuk bulat dengan diameter 2,5 sampai 4 cm, panjang dan beruas. Ketinggian pohon singkong dapat mencapai 1 sampai 4 meter. Warna batang tanaman singkong ketika masih muda adalah warna hijau dan ketika tua menjadi coklat atau hijau kelabu dengan empulur batang yang strukturnya empuk seperti gabus lunak dan berwarna putih. Bagian akar sebagai penopang untuk tumbuh tegak dan membantu proses penyerapan unsur hara. Kulit umbi singkong terdiri atas tiga lapis, kulit luarnya berwarna coklat, sedangkan singkong memiliki bagian daging yang berwarna putih atau bisa juga kekuningan warna tersebut sesuai dengan jenis tanaman singkong itu sendiri. Tanaman singkong juga memiliki bagian bunga yang biasanya muncul pada saat bulan ke-9 setelah masa tanam. Bunga singkong berbentuk silindris dan memiliki ketebalan korteks sebesar 2-3 mm (Restiani *et al.*, 2014).

4. Kandungan kimia tanaman

Senyawa metabolit sekunder yang terkandung di dalam tanaman singkong seperti senyawa alkaloid, saponin, tannin, flavonoid, steroid dan triterpenoid (Mutia *et al.*, 2017).

4.1 Alkaloid. Alkaloid merupakan senyawa metabolit sekunder yang bisa ditemukan dalam jaringan tumbuhan serta hewan dimana senyawa ini memiliki atom nitrogen. Alkaloid ditemukan pada bagian tanaman tertentu seperti bunga, daun, biji, kulit batang, ranting, dan akar (Ningrum *et al.*, 2017).

4.2 Tanin. Tanin merupakan senyawa metabolit sekunder yang berasal dari tumbuhan. Tanin digunakan untuk pengobatan diare karena mampu mengendapkan mukosa protein pada permukaan usus halus sehingga penyerapan makanan dapat dikurangi. Tanin dapat digunakan sebagai obat perdarahan disentri serta mereduksi ukuran tumor (Kusumo *et al.*, 2017).

4.3 Saponin. Saponin merupakan glikosida steroid atau triterpenoid yang memiliki berat molekul tinggi alami. Distribusi saponin pada tumbuhan sangatlah luas. Penggunaan tanaman yang mengandung saponin banyak dimanfaatkan untuk pengobatan tradisional (Nurul *et al.*, 2020).

4.4 Flavonoid. Flavonoid merupakan golongan senyawa fenolik yang memiliki aktivitas sebagai obat. Senyawa flavonoid dapat ditemukan dalam semua tumbuhan hijau serta merupakan metabolit sekunder yang menunjukkan berbagai khasiat farmakologi (Nuari *et al.*,

2017).

4.5 Steroid. Steroid merupakan salah satu diantara golongan senyawa metabolit sekunder yang kehadirannya diharapkan sebagai konstituen kimia yang memberi nilai pengobatan pada suatu tumbuhan. Steroid berperan penting bagi tubuh dalam menjaga keseimbangan garam, mengendalikan metabolisme dan meningkatkan fungsi organ seksual serta perbedaan fungsi biologis lainnya antara jenis kelamin (Nasrudin *et al.*, 2017).

4.6 Triterpenoid. Triterpenoid merupakan senyawa metabolit sekunder turunan terpenoid yang berbentuk siklik atau asiklik dan sering memiliki gugus alkohol, aldehida, atau asam karboksilat. Senyawa golongan triterpenoid menunjukkan aktivitas farmakologi yang signifikan, seperti antiviral, antibakteri, antiinflamasi, sebagai inhibisi terhadap sintesis kolesterol dan sebagai antikanker (Balafif *et al.*, 2013).

5. Manfaat tanaman singkong

Manihot esculenta merupakan tanaman yang memiliki banyak potensi dalam penggunaannya sebagai tanaman berkhasiat obat. Daun singkong memiliki banyak manfaat yang besar bagi manusia. Hal ini dikarenakan singkong dari daun hingga ke akar dapat digunakan. Daun singkong sendiri memiliki kandungan senyawa yang memiliki potensi sebagai pengobatan tradisional seperti halnya dalam penyembuhan luka, antidiabetes, anti inflamasi antioksidan, anti larvasida, antivirus, dan antibakteri.

B. Simplisia

1. Pengertian simplisia

Simplisia adalah bahan alam yang digunakan untuk pengobatan yang telah mengalami proses pengeringan dan belum mengalami proses pengolahan. Pengeringan dilakukan dengan penjemuran di bawah sinar matahari, diangin-anginkan atau menggunakan oven, kecuali dinyatakan lain suhu pengeringan dengan oven tidak lebih dari 60°C. Berdasarkan (Courtney, 2012) jenis simplisia dibedakan menjadi 3 golongan :

Simplisia nabati adalah simplisia yang berupa tumbuhan utuh, bagian atau eksudat tumbuhan. Eksudat tumbuhan adalah isi sel yang secara spontan keluar dari tumbuhan dengan cara tertentu dipisahkan dari tumbuhannya.

Simplisia hewani: merupakan simplisia berupa hewan yang utuh baik dari bagian hewan hingga zat aktif alami pada hewan tersebut.

Simplisia pelikan: merupakan simplisia yang sudah diolah secara sederhana atau belum diolah berupa bahan pelikan.

C. Ekstrak

1. Pengertian ekstrak

Ekstrak adalah sediaan kering, kental atau cair dibuat dengan menyari simplisia nabati menurut cara yang cocok, diluar dari pengaruh sinar matahari langsung (Courtney, 2012)

1.1 Soxhletasi. Soxhletasi merupakan proses ekstraksi dengan pelarut yang selalu baru dan dilakukan menggunakan alat khusus sehingga ekstraksi yang kontinu dengan jumlah pelarut relatif konstan dengan adanya pendingin balik. Sebuah alas bundar diletakkan di atas mantel pemanas, dan ekstraktor Soxhlet dihubungkan di atasnya, ditutupi oleh kondensor liebig. Kondensor didinginkan oleh loop air dingin. Air diionisasi atau etanol ditambahkan melalui bukaan atas dan diatur laju pencucian Soxhlet terutama dipengaruhi oleh aliran uap. Untuk pembersihan produk yang tepat, tujuan utamanya adalah sejumlah siklus pencucian, yang berhubungan langsung dengan laju pengendapan pelarut. Luas permukaan kondensor cukup besar dan air pendingin dijaga pada suhu yang cukup rendah, agar tidak ada uap yang hilang sedekat mungkin, laju presipitasi sama dengan aliran uap (Trolles-Cavalcante *et al.*, 2021).

2. Pelarut

Pelarut adalah bahan yang digunakan untuk mencampurkan sediaan di dalam preparat. Pelarut wajib bersifat selektif dalam menarik senyawa berkhasiat yang terkandung di dalam suatu sediaan tanpa merusak zat yang berkhasiat tersebut. Pelarut juga wajib memiliki sifat yang stabil, tidak cepat menguap, tidak cepat terbakar, dan juga netral. Pelarut yang dipilih pada penelitian ini merupakan pelarut etanol dengan konsentrasi 96%. Etanol 96% memiliki sifat yang multifungsi untuk melarutkan sediaan ekstrak. Ada beberapa pelarut lain yang bisa digunakan selain etanol seperti metanol, butanol dan lainnya. Diketahui bahwa ekstraksi dengan pelarut etanol diketahui lebih efektif untuk menghasilkan senyawa aktif yang lebih optimal. Penggunaan etanol juga tidak menyebabkan pembengkakan pada sel dan mampu memperbaiki stabilitas obat yang terlarut (Voight, 1994).

D. Kromatografi Lapis Tipis

Kromatografi lapis tipis merupakan pengujian yang bertujuan untuk memisahkan komponen yang ada berdasarkan perbedaan tingkat interaksi dalam dua fasa material pemisah. Prinsip kerja KLT yaitu adsorpsi, desorpsi, dan elusi. Adsorpsi terjadi ketika larutan sampel ditotolkan ke fase diam (plat KLT) menggunakan pipa kapiler, komponen-komponen dalam sampel akan teradsorpsi di dalam fase diam. Desorpsi adalah peristiwa ketika komponen yang teradsorpsi di fase diam didesak oleh fase gerak (eluen), terjadi persaingan antara eluen dan komponen untuk berikatan dengan fase diam. Elusi adalah peristiwa ketika komponen ikut terbawa oleh eluen KLT dapat digunakan untuk mengidentifikasi senyawa yang terdapat dalam campuran secara kualitatif, yaitu dengan membandingkan R_f baku pembanding dengan R_f sampel. Pembentukan warna yang terlihat dapat diamati di bawah cahaya ruangan atau sinar UV. Posisi setiap molekul dalam campuran dapat diukur dengan menghitung perbandingan antara jarak yang ditempuh molekul dengan pelarut. Nilai pengukuran ini disebut mobilitas relatif. KLT merupakan teknik analisis yang sederhana, hemat biaya, mudah dilakukan, dan hanya dibutuhkan sedikit cuplikan sampel untuk analisisnya (Coskun, 2016).

E. Depresi

1. Pengertian

Depresi merupakan salah satu penyebab paling signifikan dari penderitaan emosional diakhir kehidupan dan mungkin juga menjadi faktor penyebab morbiditas banyak gangguan medis. Menurut Organisasi Kesehatan Dunia (WHO), gangguan depresi akan menjadi penyebab utama kedua kecacatan di dunia pada tahun 2030. Gangguan mental memiliki prevalensi titik 4,4% dari populasi global. Tujuan utama penatalaksanaan episode depresif adalah remisi gejala depresif, sekaligus mengurangi kemungkinan komplikasi dan risiko kekambuhan (David *et al.*, 2016). Depresi berat adalah bentuk depresi paling signifikan yang diakui dalam Manual Diagnostik dan Statistik Gangguan Mental, edisi ke-5 (DSM-5), buku pegangan diagnosis psikiatri dari *American Psychiatric Association* yang digunakan di Amerika Serikat dan di tempat lain DSM-5 mendefinisikan depresi berat berdasarkan adanya 5 atau lebih gejala depresi inti selama periode 2 minggu, termasuk suasana hati yang tertekan atau kehilangan minat

atau kesenangan, bersama dengan penurunan atau penambahan berat badan yang signifikan (tanpa diet) atau perubahan nafsu makan. Insomnia atau hipersomnia, agitasi atau retardasi psikomotor, kelelahan atau kehilangan energi, perasaan tidak berharga atau rasa bersalah yang tidak pantas, berkurangnya kemampuan untuk berpikir atau berkonsentrasi atau ragu-ragu, dan pikiran berulang tentang kematian atau bunuh diri (Casey *et al.*, 2017).

Kando *et al.* (2005), menyatakan bahwa kekurangan senyawa monoamine terutama noradrenalin dan serotonin dapat menyebabkan depresi. Obat-obat golongan antidepresan biasanya bekerja upaya meningkatkan *neurotransmitter* sehingga stimulasi saraf meningkat dan menormalkan kembali saraf yang supersensitif. Proses ini membutuhkan waktu yang cukup lama sehingga dalam hal ini dapat dijelaskan alasan dari aksi obat antidepresan yang tidak terjadi secara segera atau cepat. Hipotesis dari disregulasi menyebutkan bahwa, gangguan depresi dan psikotik terjadi dikarenakan oleh ketidakaturan *neurotransmitter*, antara lain gangguan regulasi mekanisme homeostasis, gangguan pada ritme sirkadian, gangguan pada sistem regulasi sehingga terjadi penundaan level *neurotransmitter* untuk kembali ke baseline.

2. Jenis-jenis depresi

Menurut (Lubis, 2009) menyatakan bahwa penyakit depresi dapat bedakan menjadi dua yaitu:

2.1 Depresi unipolar. Depresi unipolar merupakan depresi yang dapat dilihat dengan pola perilaku yang biasa saja. Penderita depresi unipolar biasanya mengalaminya dalam jangka waktu yang berkepanjangan hanya akan merasa sedih.

2.2 Depresi bipolar. Depresi bipolar merupakan gangguan depresi yang berbeda dari gangguan depresi pada umumnya. Depresi bipolar biasanya meliputi perasaan yang meledak ledak. Suasana atau perasaan kadang dapat berubah secara cepat dan drastis Berdasarkan WHO yang menyatakan tingkat penyakit depresi sebagai berikut ; *Mild Depression / Minor Depression* dan *Dysthymic Disorder*, pada depresi ringan perubahan *mood* yang rendah dan penyakit datang ketika telah terjadi gejala stres yang berlebihan. Depresi yang tergolong ringan dapat ditangani dengan cara perubahan terhadap gaya hidup, depresi ini biasanya disebut dengan distimia dengan gejala ringan dan dalam waktu yang lama dan berkelanjutan. *Moderate depression* dan *severe depression* merupakan hal yang berbeda, diketahui bahwa seseorang

dengan gangguan *moderate depression* masih mampu mengatasi depresinya dengan mengubah gaya hidupnya. Pengobatan pada seseorang dengan depresi tipe *moderate* ini juga membutuhkan bantuan para ahli medis. Pada seseorang yang menderita *severe depression* akan mengalami gangguan yang cukup berat sehingga harus segera mendapat pertolongan medis.

3. Indikasi klinis

Antidepresan merupakan upaya untuk mengobati depresi dengan cara pengalaman klinis dan uji terkontrol seperti :

3.1 Depresi mayor. Depresi mayor merupakan jenis depresi yang telah disalahartikan dalam arti luas untuk segala jenis depresi, karena dapat dibuktikan secara klinis bahwa hanya dapat digunakan untuk pengaplikasian depresi mayor. Depresi mayor ini didiagnosis pada penurunan *mood*, kesenangan dalam melakukan aktivitas seperti biasanya, insomnia, kurangnya nafsu makan, gairah seksual dan kesulitan dalam berkonsentrasi. Pasien dengan episode depresi mayor tidak jelas terlihat gejalanya sehingga kebanyakan pasien yang mengalaminya melewati pengobatan.

3.2 Panik, anxiety umum dan fobia sosial. Panik, anxiety umum dan fobia sosial merupakan faktor yang tidak saling eksklusif telah diusulkan untuk menjelaskan tingginya tingkat komorbiditas antara kecemasan dan depresi termasuk tumpang tindih gejala, aktivitas negatif yang mendasari, risiko keluarga bersama (misalnya psikopatologi orang tua), stres, kognisi negatif dan kesalahan pemrosesan informasi, dan disfungsi sirkuit saraf yang serupa berhubungan dengan modulasi emosi. Kecemasan sering mendahului timbulnya depresi, sehingga gejala sisa negatif dari kecemasan, terutama disfungsi interpersonal, menjadi risiko depresi selanjutnya. Kecemasan dan depresi adalah bentuk psikopatologi yang terkait erat dalam hal risiko bersama dan dasar etiologi dan memiliki kovarians yang kuat dalam keluarga dan lintas generasi. Depresi maupun kecemasan telah ditangani secara efektif dengan *Selektif Serotonin Reuptake Inhibitor* (SSRI) (Garber *et al.*, 2016).

3.3 Gangguan obat kompulsif. Gangguan obat kompulsif terjadi pada penderita gangguan obat kompulsif biasanya menggunakan golongan SSRI yang diketahui selektif dalam pengobatannya. Penelitian lainnya juga memusatkan pikiran mereka pada obat lainnya seperti fluoxetine, clomipramine yang diketahui juga memiliki efektivitas yang

selektif dalam penggunaanya.

3.4 Enuresis. Enuresis sudah dikenal sebagai pengobatan antidepresan seperti indikasi utama di dalamnya yakni penggunaan trisiklik, namun penggunaan obat ini berbahaya jika dikonsumsi bersamaan dengan pasien pengidap penyakit jantung sehingga tidak disarankan penggunaanya.

3.5 Nyeri kronik. Trisiklik ditemukan bahwa terdapat indikasi pengobatan anti nyeri kronik. Para dokter biasanya seringkali tidak dapat mendiagnosis secara pasti terkait dengan adanya nyeri kronik secara pasti. Golongan trisiklik dan golongan penghambat transporter serotonin- norepinephrine lainnya hanya bekerja langsung pada jalur nyeri dan tidak hanya mengatasi depresi yang ditimbulkan oleh nyeri kronik tersebut.

4. Metode penelitian uji antidepresan

4.1 Metode berenang paksa (*Forced swim test*). *Forced Swimming Test* merupakan salah satu metode yang biasa digunakan untuk mengukur efek suatu obat antidepresan pada hewan uji. Khasiat dari suatu obat antidepresan diukur melalui lama *immobility time* yang lebih singkat dibandingkan dengan kelompok uji yang tidak diberikan obat. *Immobility time* pada tikus diartikan sebagai keadaan putus asa pada mencit yang merupakan salah satu penyebab dari terjadinya depresi. Uji ini dilakukan dengan menggunakan silinder yang berisi air ledeng dengan suhu 40°C dan diatur ke dalaman air sesuai dengan ukuran hewan uji, sehingga hewan uji tidak dapat menyentuh dasar wadah dengan kaki belakangnya. Penyesuaian pada hewan uji dilakukan selama 2 menit sebelum di renangkan, kemudian dilanjutkan dengan 6 menit pengukuran waktu imobilitas yang dihitung menggunakan *stopwatch* (Yankelevitch-yahav *et al.*, 2015).

4.2 Metode roda putar celup (*Water Wheel*). *Water Wheel* adalah metode yang digunakan untuk perlakuan hewan uji dengan mengetahui status *immobility time* yang ditunjukkan oleh aktivitas yang dilakukan mencit. Metode roda putar celup ini, menggunakan alat berupa kotak transparan yang berisi air sebanyak $\frac{3}{4}$ volume dari ukuran kotaknya dengan disertai roda (Arianti 2015).

4.3 Metode roda berputar (*Rotarod*). Rotarod dalam pengujian ini, ditetapkan kecepatannya pada 28 rpm. Waktu yang dibutuhkan mencit untuk mempertahankan posisi pada rotarod kemudian direkam. Panjang dari waktu mencit dapat bertahan hidup

untuk berlari roda berputar atau rotarod adalah parameter aktivitas motorik, keseimbangan dan keseimbangan fisik. Mencit normal akan mempertahankan posisinya di rotarod untuk waktu yang lama. Gangguan saraf seperti sedasi ditunjukkan oleh ketidakmampuan tikus untuk menahan posisi mereka dan jatuh lebih cepat (Najwa Rokhmah & Fauzan Jauhari Suherlan, 2021).

4.4 Metode papan berlubang (*Hole Board*). *Hole board Test* papan lubang telah digunakan pada hewan pengerat sejak awal tahun 60an untuk mengukur perilaku eksplorasi, aktivitas alat gerak, dan fungsi kognitif. Tes ini didasarkan pada keingintahuan dan ketertarikan alami hewan pengerat terhadap hal-hal baru. Papan lubang terdiri dari arena persegi kecil dengan platform yang dapat diekstraksi sebagai lantai, yang memiliki satu set lubang melingkar dengan jarak yang sama di permukaannya. Kandang tikus dalam kandang plastik transparan dengan panjang minimal 33 cm dan lebar 15 cm, untuk memastikan ruang yang cukup untuk pergerakan horizontal. Ketinggian kandang harus 13 cm, agar memungkinkan pemeliharaan vertikal lengkap. Penutup atas kandang, gunakan kisi-kisi kawat logam, yang memungkinkan perilaku memanjat dan menggerogoti kawat, dasar bagi tikus yang memiliki gigi yang terus tumbuh. Sediakan setiap kandang dengan alas serbuk gergaji beracun. Alas tidur, kayu aspen harus digunakan, sedangkan kayu pinus dan kayu cedar, kaya akan fenol aromatik, harus dihindari karena toksisitas pernafasan dan epatiknya (d'Isa *et al.*, 2021)

4.5 Metode *tail suspension test* (TST). *Tail Suspension Test* merupakan percobaan dengan membuat tikus diisolasi secara akustik dan visual. Mencit digantung satu per satu di ujung ekornya dengan pita perekat (sekitar 50 cm di atas lantai) di ruang isolasi suara. Mencit di partisi selama 6 menit untuk menghindari gangguan. Penangguhan empatmenit terakhir dicatat sebagai waktu imobilitas oleh dua penyidik terlatih yang tidak mengetahui ketegangan secara buta menggunakan perangkat lunak labirin apapun (Liu *et al.*, 2019).

4.6 Metode ultrasonik. Banyak hewan menggunakan vokalisasi untuk komunikasi intraspesifik. *Mus musculus* mencit merupakan salah satu jenis sinyal komunikasi yang penting adalah vokalisasi ultrasonik yang memiliki frekuensi lebih tinggi dari 20 kHz. Perangkat ini terdiri dari elektroda pemanas film tipis, lapisan silikon berpori nano, dan wafer silikon kristal tunggal. File suara digital diubah menjadi sinyal analog dan kemudian dilewatkan melalui elektroda

pemanas. Perangkat mengubah sinyal termal bergantung tegangan yang dihasilkan menjadi tekanan suara yang signifikan dengan distorsi rendah. Perangkat ini unik karena, tidak seperti generator suara biasa yang bergantung pada getaran mekanis, perangkat ini dapat mereproduksi suara tanpa memerlukan diafragma. Emitor menunjukkan tingkat tekanan suaradatar pada frekuensi dari 20 hingga 160 kHz dan dapat mereproduksi USV murine yang direkam secara digital dengan sangat akurat dalam hal durasi, frekuensi, dan tingkat tekanan suara (Asaba *et al.*, 2015).

4.7 Metode evasi. Evasi merupakan metode perlakuan hewan uji dalam pengujian antidepresan. Perpindahan terhadap hewan uji di dalam kotak berbahan akrilik transparan (berwarna hitam), berbentuk persegi ukuran 29 cm x 15 cm x 15 cm. Dasaran kotak berbentuk bidang miring yang permukaannya kasar dan berisi garis pembatas putih sebagai arena hewan evasi (Arianti, 2015).

5. Antidepresan

Jenis pengobatan antidepresan yang sering digunakan sebagai berikut :

5.1 *Selective Serotonin Reuptake Inhibitors (SSRI)*. Uji coba *Treatment of SSRI-Resistant Depression in Adolescents* mendefinisikan depresi yang resisten terhadap pengobatan sebagai depresi yang signifikan secara klinis yang tidak menanggapi pengobatan akut dengan *inhibitor reuptake serotonin selektif (SSRI)*. Definisi yang lebih luas dari depresi yang resisten terhadap pengobatan mencakup non-respons terhadap pengobatan berbasis bukti apapun, termasuk terapi perilaku kognitif (CBT), terapi interpersonal (IPT), dan SSRI. SSRI menunjukkan kemanjuran dalam pengobatan akut depresi berat pada anak-anak dan remaja. Obat-obatan yang disetujui FDA AS untuk pengobatan depresi akut dan pemeliharaan pada populasi ini termasuk fluoxetine (usia 8 tahun ke atas) dan escitalopram pada usia 12 tahun ke atas (DeFilippis *et al.*, 2014).

5.2 *Serotonin Norepinephrine Reuptake Inhibitor (SNRI)*. Antidepresan berikut yang termasuk dalam kelas serotonin (5-HT) dan norepinefrin (NE) reuptake inhibitor (SNRI): venlafaxine, desvenlafaxine, duloxetine, milnacipran, dan levomilnacipran. Sifat farmakodinamik dari antidepresan ini berbeda secara substansial dari antidepresan trisiklik (TCA), inhibitor oksidase monoamine, inhibitor reuptake 5-HT selektif (SSRI), dan dalam beberapa kasus dari satu

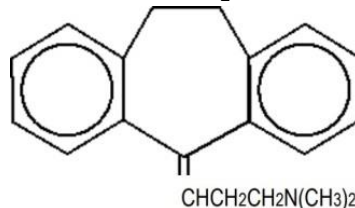
sama lain. Venlafaxine paling mendekati profil afinitas pengikatan SSRI (Chow *et al.*, 2017).

5.3 Monoamine Oxidase Inhibitors (MAOIs). *Monoamine oxidases* (MAOs) terlibat dalam deaminasi oksidatif berbagai amina dan neurotransmitter. Selama 70 tahun terakhir berbagai inhibitor MAO telah dikembangkan sebagai obat yang berhasil untuk pengobatan penyakit kompleks, menjadi obat pertama yang disetujui untuk depresi pada akhir 1950-an. Penemuan dua isozim MAO (MAO-A dan B) dengan selektivitas substrat dan pola ekspresi jaringan yang berbeda menyebabkan pendekatan terapeutik baru dan pengembangan kelas inhibitor baru, seperti inhibitor MAO-B selektif ireversibel dan reversibel dan MAO reversibel Inhibitor. Penghambat MAO-B merupakan kelompok senyawa yang dipelajari secara luas, beberapa di antaranya disetujui untuk pengobatan penyakit *parkinson*. Aplikasi lebih lanjut sedang dikembangkan untuk pengobatan penyakit *alzheimer*, *sklerosis lateral amyotrophic*, dan penyakit kardiovaskular. Tinjauan ini merangkum aspek terpenting terkait pengembangan dan penggunaan klinis inhibitor MAO, melalui detail mekanistik dan struktural, indikasi baru, dan perspektif masa depan (Duarte *et al.*, 2020)

5.4 Trisiklik. TCA awalnya dirancang pada 1950-an dan kemudian dipasarkan untuk mengobati depresi. Efek samping dan mematkan dalam jumlah overdosis, dari waktu ke waktu mereka sebagian besar telah digantikan oleh inhibitor *reuptake* serotonin selektif (SSRI) dan inhibitor *reuptake* serotonin-norepinefrin (SNRI) dalam manajemen depresi. TCA telah diterapkan pada kondisi selain depresi dengan berbagai tingkat kemanjuran dan keamanan. TCA menghambat pengambilan kembali norepinefrin dan serotonin, menghasilkan akumulasi neurotransmitter ini di celah presinaptik. TCA juga memblokir reseptor histamin post sinaptik, alfa-adrenergik, dan muskarinik asetilkolin. Menyebabkan berbagai efek samping, termasuk mulut kering, kebingungan, gangguan kognitif, hipotensi, orthostasis, kabur penglihatan, retensi urin, mengantuk, dan sedasi. TCA menghilangkan rasa sakit secara terpusat melalui jalur menurun yang menghambat transmisi sinyal rasa sakit di sumsum tulang belakang, serta secara perifer melalui tindakan anti-neuroimun yang kompleks. Norepinefrin tampaknya memainkan peran yang lebih penting dalam proses ini daripada serotonin, meskipun keduanya dianggap perlu untuk

"aksi ganda" yang sering dikutip dalam manajemen nyeri yang juga merupakan alasan meluasnya penggunaan SNRI untuk mengontrol rasa sakit (Schneider *et al.*, 2019).

F. Amitriptilin



Gambar 2. Struktur kimia amitriptilin (Mustawa 2012).

Amitriptilin merupakan obat yang digunakan sebagai antidepresan dengan mempunyai sistem kerja dengan menghambat re-uptake 5-HT (serotonin) dan norepinephrine (NE). Amitriptilin termasuk golongan obat antidepresan trisiklik (TCA). Permasalahan yang ditemukan dengan penggunaan TCA adalah efek sampingnya yang disebabkan, TCA harus digunakan secara hati-hati terhadap pasien dengan riwayat penyakit jantung, glaukoma, retensi urin, atau neuropati otonom. Uji klinis TCA adalah untuk nyeri neuropati biasanya meneliti amitriptilin, tetapi obat ini tidak dianjurkan pada pasien lanjut usia karena risiko efek samping yang signifikan. Efek samping lebih ringan dari TCA termasuk sedasi, efek antikolinergik (misalnya, mulut kering atau sembelit), hipotensi postural, dan penambahan berat badan. Nortriptyline dan hidroklorida desipramin mempunyai efek samping lebih jarang dan biasanya bisa lebih baik diterima daripada dengan amitriptilin. Penggunaan TCA harus dimulai dengan dosis rendah 10 sampai dengan 25 mg dalam dosis tunggal pada jam tidur kemudian dititrasi setiap 3 sampai 7 hari dengan imunitas yang baik untuk menetralkan efek samping dan meningkatkan kepatuhan pasien terhadap pengobatan. Kepekaan hewan terhadap suatu penyakit dan juga memiliki performa atau anatomi tubuh yang dikaitkan dengan sifat genetiknya. Percobaan menggunakan hewan uji di laboratorium menggunakan mencit dikarenakan siklus hidupnya relatif lebih pendek jumlah anak dalam sekali melahirkan juga banyak dan memiliki sifat anatomis dan fisiologinya dikarakterisasi dengan baik (Mustawa, 2012).

G. Hewan Percobaan

Hewan uji sebagai percobaan dalam penelitian sudah banyak digunakan dalam laboratorium sebagai pelengkap pengembangan pembelajaran dalam skala penelitian. Contoh hewan uji yang sering digunakan yaitu mencit (*Mus musculus*), tikus putih (*Rattus norvegicus*), kelinci (*Oryctolagus cuniculus*), dan juga hamster. Priyambodo (2003) menyatakan bahwa hewan uji yang layak digunakan memenuhi persyaratan seperti bebas mikroorganisme patogen, mampu memberi sinergi imunitas yang responsif, memiliki imunitas yang baik dan sehat, memiliki performa yang baik serta peka.

1. Taksonomi *Mus musculus*

Menurut IT IS 2015, Taksonomi mencit sebagai berikut:

Kingdom	: Animalia
Subkingdom	: Bilateria
Infrakingdom	: Deuterostomia
Phylum	: Chordata
Subphylum	: Vertebrata
Infraphylum	: Gnathostomata
Superclass	: Tetrapoda
Class	: Mammalia Linnaeus
Subclass	: Theria Parker and Haswell
Infraclass	: Eutheria Gill
Order	: Rodentia Bowdich
Suborder	: Myomorpha Brandt
Superfamily	: Muroidea Illiger
Family	: Muridae Illiger
Subfamily	: Murinae Illiger
Genus	: <i>Mus</i> Linnaeus
Subgenus	: <i>Mus (Mus)</i> Linnaeus
Species	: <i>Mus musculus</i> Linnaeus

2. Deskripsi mencit



Gambar 3. *Mus musculus* (Medero, 2008).

Mencit yang biasanya terdapat pada laboratorium umumnya merupakan hewan liar yang sudah melalui proses pembiakan dengan selektif. Hewan ini tergolong hewan bertulang belakang dan menyusui dan memiliki kebiasaan mengerat. Menurut (Smith dan Mangkoewidjojo, 1998) menyatakan bahwa secara fisik dapat dilihat mencit memiliki ciri umum seperti memiliki bulu atau rambut dengan warna putih diikuti dengan bagian perutnya yang sedikit samar keputihan. Mencit melakukan aktivitasnya lebih banyak di malam hari sebagai hewan nokturnal dan perilaku mencit juga dipengaruhi oleh beberapa faktor yaitu faktor internal seperti seks, perbedaan umur, hormon kehamilan, penyakit dan juga faktor eksternal seperti makanan, minuman, lingkungan dan lain-lain. Mencit memiliki berat badan yang bervariasi, seperti ketika baru lahir berat badan mencit berkisar antara 2-4 gram, berat badan mencit dewasa berkisar antara 20-40 gram, dan mencit jantan bekisar antara 25-40 gram. Mencit mampu bertahan hidup selama 1-2 tahun bahkan mampu mencapai 3 tahun. Lama masa kehamilan mencit adalah 19-21 hari, kemudian siap dikawinkan saat berusia 8 minggu. Perkawinan dapat terjadi disaat mencit betina mengalami estrus. Satu indukan mencit dapat menghasilkan 6-15 ekor anak.

3. Persiapan hewan uji

Persiapan pemeliharaan hewan uji dimulai dengan melakukan pengumpulan hewan uji, hewan dipilih dan diseleksi menurut kondisi dan keadaan hewan yang sebaik mungkin. Hewan akan dirawat sampai dengan hari penelitian dilaksanakan. Perawatan yang biasanya diberikan pada hewan uji seperti pembuatan kandang hewan uji dengan kayu atau besi *stainless* kecil yang dilengkapi dengan sekam yang harus diganti beberapa hari sekali. Hewan uji juga diberi perawatan lain seperti diberikan pakan hewan setiap harinya. Pada wadah mencit juga diberikan sekat yang bertujuan agar mencit tidak berkelahi satu sama lain.

H. Landasan Teori

Farmakoterapi yang efektif untuk depresi sebagian besar juga akan mengurangi gangguan kecemasan. Beberapa gangguan kecemasan, seperti gangguan obsesif-kompulsif, dosis antidepresan yang lebih tinggi diperlukan daripada depresi. Antidepresan adalah andalan pengobatan depresi unipolar, dengan agen saat ini bekerja sebagian

besar melalui reseptor serotonergik, noradrenergik, dan dopaminergik. Gejala somatik yang dapat terjadi dengan kecemasan dan depresi umum kelelahan dan kehilangan energi, perasaan melambat atau gelisah dan gelisah, gejala kognitif seperti perhatian dan konsentrasi yang buruk, berpikir lambat, mudah teralihkan, gangguan ingatan, ragu-ragu. Secara psikologis dilihat dari ketakutan, derealisasi dan depersonalisasi, lekas marah, kemarahan atipikal, secara somatik muskuloskeletal berupa sakit dan nyeri otot, ketegangan otot, sakit kepala, gejala gastrointestinal seperti mulut kering, sensasi tersedak, sensasi perut kembung, mual, muntah, diare, gangguan pada kardiovaskular seperti palpitasi, takikardia, nyeri dada, kemerahan, gangguan pada pernapasan seperti sesak napas, terkadang hiperventilasi, gejala neurologis seperti pusing, vertigo, penglihatan kabur, parestesia serta gejala genitourinari seperti kehilangan gairah seks, kesulitan berkemih (Tiller, 2012).

Amitriptilin berada dalam klasifikasi obat antidepresan trisiklik (TCA) dan bekerja dengan memblokir pengambilan kembali neurotransmitter serotonin, norepinefrin dan dopamine. Struktur pusat tiga cincin, bersama dengan antai samping, adalah struktur dasar antidepresan trisiklik. Amitriptilin adalah amina tersier dan memiliki afinitas pengikatan kuat untuk reseptor alfaadrenergik, histamin (H1), dan muskarinik (M1). Ini lebih menenangkan dan meningkatkan sifat antikolinergik dibandingkan dengan TCA lain (Nurfahanum, 2022).

Mekanisme dari senyawa yang terkandung dalam daun singkong berbeda-beda perannya sebagai antidepresan seperti, senyawa alkaloid pada daun singkong menunjukkan aktivitas sebagai antidepresan dengan mekanismenya yaitu menghambat pengambilan serotonin di otak (Kartikasari *et al.*, 2021).

Mekanisme senyawa tanin pada daun singkong yaitu menunjukkan aktivitas sebagai antidepresan dengan menekan stres akibat depresi dengan mengatur *neurotransmitter* monoamin dan *Brain Derived Neurotrophic Factor* (BDNF). L-Theanine dapat menghambat pengikatan asam L- Glutamat untuk reseptor glutamat di otak dan mempunyai efek anti stres (Putri & Fatmawati, 2019).

Daun singkong juga memiliki senyawa saponin. Senyawa saponin menunjukkan aktivitas sebagai antidepresan dengan mekanismenya yaitu mempengaruhi jalur signaling BDNF serta meningkatkan kadar monoamin (Nofianti *et al.*, 2018).

Daun singkong memiliki kandungan senyawa flavonoid.

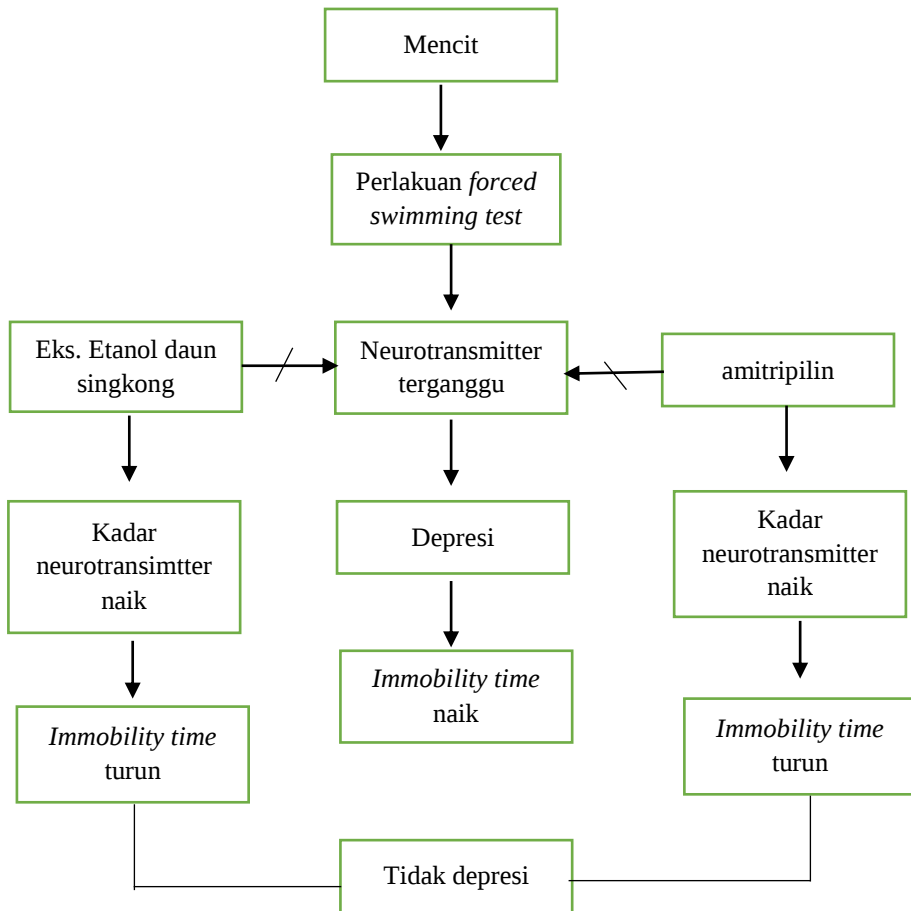
Senyawa flavonoid pada daun singkong menunjukkan aktivitas sebagai antidepresan dengan mekanismenya dengan cara menghambat reuptake serotonin, norepinefrin, dan dopamine di otak. Flavonoid terbukti efektif memiliki aktivitas antidepresan pada hewan uji (Nofianti *et al.*, 2018).

I. Hipotesis

Berdasarkan landasan teori diatas dapat dirumuskan hipotesis sebagai berikut :

1. Penggunaan ekstrak etanol daun singkong dengan dosis 125, 250, 500 mg/kgBb mampu menurunkan *immobility time* yang signifikan pada mencit putih jantan dengan menggunakan metode *Forced swimming test* (FST).
2. Penggunaan ekstrak etanol daun singkong dengan dosis 500 mg/kg BB mampu menurunkan *immobility time* yang signifikan pada mencit putih jantan dengan menggunakan metode *Forced swimming test* (FST).
3. Ekstrak etanol daun singkong mampu memberikan aktivitas antidepresan pada mencit putih jantan dengan pembandingan kontrol positif amitriptilin.

J. Kerangka Konsep Penelitian



Gambar 4. Skema kerangka konsep penelitian.