

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Gangguan depresi secara signifikan mempengaruhi kesehatan seseorang dengan ditandai oleh perasaan tidak bahagia, kehilangan minat hingga menimbulkan keluhan psikosomatis (Wu et al., 2022). Gangguan depresi dapat terjadi bersamaan dengan gangguan mental lainnya, seperti gangguan kecemasan, gangguan penggunaan zat, dan gangguan pemusatan perhatian (Buch & Liston, 2021).

World Health Organization (WHO) memperkirakan sekitar 350 juta orang menderita depresi di seluruh dunia tahun 2020 dan menjadi penyebab terbesar kedua sesudah penyakit jantung yang efeknya dapat menyebabkan beban besar bagi masyarakat, keluarga, dan individu (Zhao et al., 2020). Prevalensi depresi di dunia sekitar 3,8% pada remaja dan dewasa, serta sekitar 5,7% pada usia 60 tahun ke atas (Handajani et al., 2022).

Wanita lebih sering mengalami depresi sekitar 50% dibandingkan pria, ibu hamil dan wanita yang baru saja melahirkan mengalami depresi secara global sebesar >10%, karena gangguan depresi berat sekitar 700.000 orang mencoba bunuh diri setiap tahunnya (Aini Dania et al., 2024). Penelitian yang dilakukan di Eropa memperkirakan berkisar antara 5% hingga 10% yang mengalami gangguan depresi, salah satunya sekitar 10% di Inggris dan sekitar 7% di Jerman (Arias-de la Torre et al., 2021).

Menurut laporan tahun 2018, sekitar 6,1% penduduk Indonesia mengalami gangguan depresi dengan prevalensi tertinggi di Provinsi Sulawesi Tengah sekitar 12,3%, sedangkan yang terendah di Provinsi Jambi sekitar 1,8%. Serta terjadi peningkatan depresi pada kelompok usia lanjut yaitu sekitar 8,9% pada kelompok usia di atas 75 tahun dan sekitar 8,0% pada kelompok usia 64-74 tahun (Sinaga et al., 2022).

Selective Serotonin Reuptake Inhibitors (SSRIs) adalah obat lini pertama untuk gangguan depresi (Mula et al., 2022). Pengobatan dengan menggunakan antidepresan sering digunakan tapi hanya sedikit yang dapat membantu penderita depresi merasa lebih baik. Mekanisme kerja antidepresan secara umum yaitu meningkatkan neurotransmisi monoaminergik *norepinephrine* (NE), *dopamine* (DA), dan *serotonin* (5-HT) (Browne & Lucki, 2019). Antidepresan digunakan tidak hanya pada gangguan depresi, tapi beberapa gangguan lain, seperti gangguan ansietas, distimia dan gangguan mental lainnya. Akan tetapi, banyak efek samping yang akan timbul akibat penggunaan antidepresan tersebut (Haque et al., 2023).

Menurut penelitian yang dilakukan oleh Dobrek & Glowacka (2023) menyebutkan penggunaan tanaman yang memiliki efek fitofarmakoterapi dapat dipertimbangkan sebagai salah satu bentuk suplementasi/tambahan pada gangguan depresi (Dobrek & Glowacka, 2023). Salah satunya kandungan antioksidan pada tanaman jahe (*Zingiber officinale*) yang signifikan berpotensi memiliki manfaat bagi kesehatan tubuh (Morvaridzadeh et al., 2021).

Berdasarkan data *Food and Agriculture Organization* (FAO), Indonesia menempati posisi ke lima dengan produksi jahe sebesar 247,455 ribu ton (FAO, 2022). Menurut Badan Pusat Statistik (BPS) tahun 2022, berdasarkan Provinsinya, Jawa Barat tercatat sebagai penghasil jahe terbesar nasional, yaitu mencapai 54.74 kg (BPS, 2022).

Beberapa penelitian menyatakan bahwa antioksidan berperan pada orang yang mengalami gangguan depresi (Ibtisham et al., 2019). Antioksidan yang efektif memiliki kemampuan untuk menunda reaksi oksidasi atau menghalangi perkembangan radikal bebas dalam melindungi sel dari stress oksidatif dan kerusakan jaringan. Oksidan radikal bebas seperti *reactive oxygen species* (ROS), *reactive nitrogen species* (RNS), dan *reactive sulfur species* (RSS) diproduksi di dalam sel melalui berbagai proses metabolisme (Ali et al., 2020). Depresi menyebabkan stres oksidatif melalui aksi radikal bebas (Zadeh-Ardabili et al., 2019). Peran jahe (*Zingiber officinale*) menangkap radikal bebas pada tubuh (Chuljerm et al., 2023).

Radikal bebas endogen yang diproduksi oleh mitokondria, dapat merusak makromolekul seperti DNA, protein, dan lipid. Kerusakan tersebut telah terlibat dalam perkembangan berbagai gangguan patologis, inflamasi, kanker, dan penyakit neurodegeneratif yang salah satunya depresi (Singh et al., 2019).

Antioksidan yang terdapat pada jahe berperan di otak sebagai *betahydroxylase coenzyme* dalam mengubah *dopamine* (DA) menjadi *noradrenaline* (Park et al., 2023), memodulasi neurotransmitter dopaminergik serta mengatur pelepasan *catecholamine* dan *acetylcholine* dari vesikel sinaps. Jumlah antioksidan yang rendah dapat berimplikasi pada kejadian depresi, jahe merah memiliki keunggulan sebagai antioksidan yang dapat melindungi tubuh (Arcusa et al., 2022).

Faktor yang menyebabkan terjadinya depresi salah satunya proses inflamasi dengan stres oksidatif. Proses oksidatif mengakibatkan kerusakan sel yang menghasilkan radikal bebas (Correia et al., 2023), proses ini terjadi karena gangguan keseimbangan antara radikal bebas dan antioksidan. Kelebihan oksidan mengakibatkan berkurangnya antioksidan sehingga terjadi ketidakseimbangan reduksi oksidasi di dalam tubuh. Kekurangan antioksidan ditandai dengan peningkatan ROS, *hydroxyl radical* (OH \cdot), dan sebagainya (Singh et al., 2019).

Produksi radikal bebas yang meningkat dapat memicu stres oksidatif sehingga terjadi penurunan enzim antioksidan *superoxide dismutase* (SOD). *superoxide radicals* (O $_2^{\cdot-}$) yang dihasilkan dari proses respirasi dan berasal dari lingkungan diubah oleh enzim SOD yang berada dalam sitosol dan mitokondria menjadi *hydrogen peroxide* (H $_2$ O $_2$) yang masih reaktif. Enzim *glutathione peroksidase* (GPx) dapat mengkatalisis penguraian H $_2$ O $_2$ dan lipid hidroperoksida dengan menggunakan *glutathione* (GSH) yang tereduksi dalam eritrosit atau jaringan lain sehingga dapat melindungi membran lipid dan hemoglobin dari serangan oksidasi oleh H $_2$ O $_2$. Sedangkan reaksi enzim katalase dengan H $_2$ O $_2$ diuraikan menjadi air (H $_2$ O) dan oksigen (O $_2$). H $_2$ O $_2$ yang tidak dikonversi menjadi H $_2$ O dan bereaksi dengan ion logam transisi (Fe $^{2+}$ atau Cu $^{+}$) dapat membentuk radikal hidroksil reaktif (OH \cdot). Sifat OH \cdot lebih reaktif sehingga dapat mengakibatkan kerusakan pada sel melalui proses peroksidasi lipid, protein, dan

DNA. Di sisi lain, tubuh manusia tidak memiliki enzim yang mampu mengubah OH⁻ menjadi molekul yang tidak berbahaya bagi sel (Siti Aisyah et al., 2022).

Aktivitas antioksidan dari ekstrak jahe merah juga dinyatakan sebagai nilai *Inhibition Concentration 50%* (IC50) dengan menggunakan pelarut etanol 70% 96% dan air. Atas dasar pentingnya kandungan antioksidan yang terdapat didalam jahe yang memiliki potensi melawan radikal bebas terutama pada seseorang yang mengalami depresi. Maka peneliti tertarik melakukan penelitian ini dengan membandingkan komposisi antioksidan pada jahe merah dengan menggunakan pelarut etanol.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang yang telah dijelaskan diatas, maka dirumuskan masalah sebagai berikut:

Apakah terdapat perbandingan kadar antioksidan pada ekstrak jahe merah dengan menggunakan pelarut etanol 70% 96% dan air yang berpotensi sebagai antidepresan?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Membandingkan kadar antioksidan pada ekstrak jahe merah dengan menggunakan pelarut etanol.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui nilai IC50 pada ekstrak etanol 70% pada ekstrak jahe merah
2. Mengetahui nilai IC50 pada ekstrak etanol 96% pada ekstrak jahe merah
3. Mengetahui nilai IC50 pada ekstrak air pada ekstrak jahe merah
4. Perbandingan kadar IC50 dalam ekstrak etanol jahe merah yang berpotensi sebagai antidepresan.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Teoritis

Hasil penelitian ini dilakukan diharapkan dapat memberikan informasi baru, wawasan dan pengetahuan yang dapat memperbanyak perkembangan ilmu kedokteran, khususnya mengenai perbandingan kadar antioksidan pada ekstrak jahe merah dengan menggunakan pelarut etanol.

1.4.2 Manfaat Praktis

1. Bagi Penulis

Untuk menambah wawasan ilmu pengetahuan dan pengalaman dalam penulisan karya ilmiah.

2. Bagi Mahasiswa

Hasil penelitian ini diharapkan dapat menambah ilmu pengetahuan dan manfaat ekstrak jahe merah yang berpotensi sebagai antidepresan.

3. Bagi Masyarakat

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan manfaat bagi masyarakat bahwa kandungan antioksidan didalam ekstrak jahe merah yang berpotensi sebagai antidepresan, sehingga bermanfaat bagi kesehatan tubuh manusia.

4. Bagi Peneliti Lain

Hasil penelitian ini diharapkan dapat bermanfaat bagi orang lain dan menjadi sumber rujukan bagi peneliti lain.

BAB II

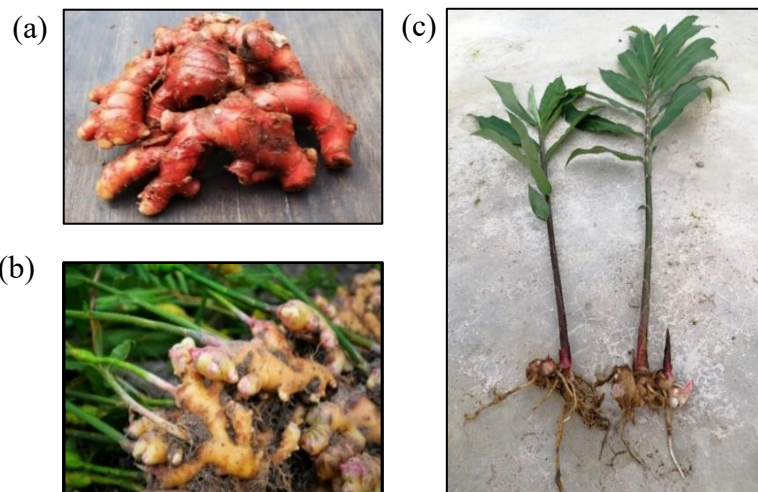
TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Jahe Merah (*Zingiber officinale* var *rubrum rhizoma*)

2.1.1 Klasifikasi Jahe Merah (*Zingiber officinale* var *rubrum rhizoma*)

Tanaman jahe merah (*Zingiber officinale* var *rubrum rhizoma*) dalam sistem taksonomi tumbuhan memiliki klasifikasi sebagai berikut : (S. Zhang et al., 2022)

Kingdom	: Plantae
Sub kingdom	: Tracheobionta
Divisi Super	: Spermatophyta
Divisi	: Magnoliophyta
Kelas	: Liliopsida
Subkelas	: Commelinidae
Ordo	: Zingiberales
Famili	: Zingiberaceae
Genus	: Zingiber
Spesies	: Zingiber officinale
Variasi	: Zingiber officinale var. rubrum



Gambar 2.1 (a) Jahe merah (*Zingiber officinale* var *rubrum rhizoma*), (b) jahe biasa (*Zingiber officinale*), dan (c) tanaman jahe merah (*Zingiber officinale* var *rubrum rhizoma*) (S. Zhang et al., 2022)

2.1.2 Morfologi Jahe Merah (*Zingiber officinale var rubrum rhizoma*)

Zingiber officinale var rubrum adalah tanaman tahunan yang dapat tumbuh hingga setinggi 50-100 cm. Daunnya berbentuk lanset dengan panjang 5-25 cm dan lebar 1,5-2 cm, ujung daunnya runcing dan membungkus batangnya dengan pelepah yang panjang. Batang tumbuh tegak lurus dan membulat pipih, tidak bercabang. Bunga majemuk dan berbentuk bulat telur dengan panjang tangkai 10-25 cm berbentuk lonjong dan mahkota bunga berwarna ungu berukuran 2-2,5 cm (Daud Supu et al., 2018).

Kelopak bunga kecil berbentuk tabung dan bergerigi tiga. Rimpang yang berdaging tebal dan berwarna coklat kemerahan dan kulit rimpang berwarna merah. Akar tunggal semakin banyak semakin besar seiring dengan bertambahnya usia, untuk membentuk rimpang dan tunas yang akan tumbuh menjadi tanaman baru. Akar tumbuh dari bagian bawah rimpang, sedangkan tunas akan tumbuh dari bagian atas rimpang (Daud Supu et al., 2018).

2.1.3 Manfaat Jahe Merah (*Zingiber officinale var rubrum rhizoma*)

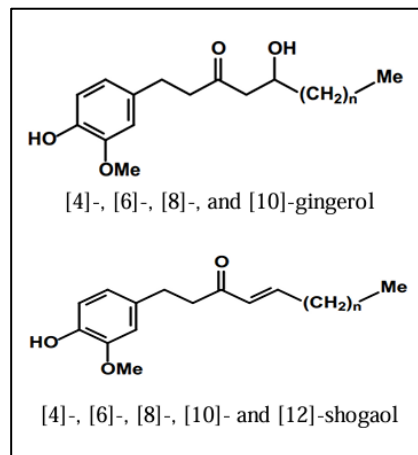
Jahe merah (*Zingiber officinale var. Rubrum*) merupakan tanaman rempah-rempah yang berfungsi sebagai bahan masakan dan obat tradisional di Indonesia. salah satu senyawa yang ditemukan didalam jahe merah adalah senyawa fenolik. Senyawa fenolik yang terdapat pada jahe merah berpotensi untuk mencegah dan menghambat reaksi oksidasi radikal bebas dalam tubuh (Rukhayyah et al., 2022). Selain itu, khasiat jahe merah telah banyak diteliti sebagai antibakteri, anti inflamasi dan antiemetik (Hendra et al., 2022).

2.1.4 Kandungan Jahe Merah (*Zingiber officinale var rubrum rhizoma*)

Jahe Merah (*Zingiber officinale var rubrum rhizoma*) mengandung sekitar 169 senyawa kimiawi. Senyawa kimia termasuk *monoterpen*, *sesquiterpen*, *diterpen*, *vanilloid*, *flavonoid*, dan *tanin*. Aktivitas biologis jahe merah disebabkan oleh efek sinergis atau aditif dari senyawa-senyawa ini. Selain itu, jahe merah mengandung asam amino, vitamin, dan zat gizi mikro seperti besi, tembaga, mangan, seng, kromium, nikel, strontium, dll. Jumlah total fenolik dan flavonoid dalam jahe merah lebih tinggi daripada jahe biasa dengan menggunakan *gas chromatography-mass spectrometry* (GC-MS), mengidentifikasi komposisi kimia

minyak jahe merah mengandung tiga *monoterpen* utama *kamfena* sekitar 14,5%, *geranial* sekitar 14,3%, dan *geranyl asetat* sekitar 13,7% dan 47 *seskuiterpen* (S. Zhang et al., 2022).

Senyawa bioaktif utama dalam jahe merah adalah *vanilloid* yang mengandung gugus *3-metoksi-4-hidroksifenil* (vanilil). Konsentrasi *vanilloid* lebih tinggi pada jahe merah daripada jahe biasa. Berdasarkan senyawa kimiawi rantai pada *vanilloid*, terbagi menjadi *gingerol*, *shogaol*, *paradol*, *zingeron*, *gingerdiones*, dan *gingerdiol*. *Oleoresin* jahe merah mengandung 80,06% *gingerol* dan 8,02% *shogaol*. *Vanilloid* berkontribusi pada kepedasan jahe merah, di mana 6-*gingerol* dan 6-*shogaol* adalah yang paling banyak. *Gingerol* [4]-, [6]-, [8]-, dan [10]-*gingerol* dominan pada jahe segar, sedangkan *shogaol* [4]-, [6]-, [8]-, [10]- dan [12]-*shogaol* dominan pada jahe kering. *Oleoresin* pada ekstraksi jahe merah yang efektif terdapat kandungan 6-*gingerol* dan 6-*shogaol* yang tinggi (S. Zhang et al., 2022).



Gambar 2.2 Struktur kimia gingerol dan shogaol (Daud Supu et al., 2018)

Rimpang jahe mengandung senyawa metabolit sekunder terutama dari golongan *flavonoid*, *fenol*, *terpenoid*, dan minyak atsiri. *Gingerol* yaitu senyawa yang memiliki aktivitas antioksidan, antibakteri, antiinflamasi, antikarsinogenik, antimutagenik, dan antitumor (Rukhayyah et al., 2022).

2.2 Fitofarmaka

2.2.1 Defenisi Fitofarmaka

Fitofarmaka merupakan sediaan obat bahan alam yang telah dibuktikan keamanan dan khasiatnya secara ilmiah dengan uji praklinik dan uji klinik serta bahan baku dan produk jadinya telah distandarisasi. Bahan baku fitofarmaka dapat berupa simplisia atau sediaan sarian (galenik) yang harus memenuhi persyaratan yang tertera dalam Farmakope Indonesia, Esktrak Farmakope Indonesia, dan Materia Medika Indonesia (Farmakope Herbal Indonesia, 2017).

2.2.2 Pengembangan Obat Bahan Alam Indonesia Menjadi Fitofarmaka

Dalam upaya pembangunan di bidang kesehatan maka obat bahan alam Indonesia perlu dikembangkan secara tepat sehingga dapat dimanfaatkan pada pelayanan kesehatan. Hal tersebut menjadi dasar pertimbangan dikeluarkannya Peraturan Menteri Kesehatan (PERMENKES) Republik Indonesia No. 760/MENKES/PER/IX/1992 tentang Fitofarmaka. Untuk penjabaran lebih lanjut dari peraturan ini telah diterbitkan keputusan Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan (BPOM) Republik Indonesia nomor: HK.00.05.4-2411 tanggal 17 Mei 2004 tentang ketentuan pokok pengelompokan dan penandaan obat bahan alam Indonesia, maka obat bahan alam dikelompokkan menjadi tiga yaitu jamu/obat tradisional, obat herbal terstandar (OHT), dan fitofarmaka (Farmakope Herbal Indonesia, 2017).

Indonesia memiliki berjuta ragam tanaman obat yang berpotensi dikembangkan untuk menambah nilai industri obat berbahan herbal seperti, jamu, obat herbal terstandar (OHT), dan fitofarmaka yang jauh lebih besar dibanding negara lain. Sebagai negara yang memiliki sekitar 30.000 spesies tumbuhan maupun sumber daya laut, Indonesia menjadi pengeksport produk obat herbal terbesar di dunia. Sekitar 9.600 spesies tanaman dan hewan yang diketahui memiliki khasiat sebagai obat herbal (Badan POM, 2020). Penggunaan obat-obatan tradisional bertujuan untuk menjaga kesehatan, pencegahan, dan pengobatan terutama terhadap penyakit kronis (Hartanti & Budipramana, 2020).

2.3 Depresi

2.3.1 Defenisi Depresi

Depresi adalah gangguan mental yang ditandai dengan perasaan sedih yang terjadi terus menerus dalam jangka panjang yang dapat mengganggu kondisi fisik dan kehidupan sosial. Seseorang yang menderita depresi biasanya akan menunjukkan gejala yang khas, seperti suasana hati yang memburuk, kecemasan, sulit tidur, kehilangan minat dan kesenangan, penurunan kinerja berbagai fungsi psikis dan kognitif, dan berkeinginan untuk bunuh diri (Liu et al., 2020).

2.3.2 Etiologi Depresi

Etiologi depresi bersifat multifaktorial dan kompleks, yang disebabkan oleh interaksi berbagai faktor, diantaranya kerentanan biologis dan faktor lingkungan. Beberapa faktor yang berperan dalam kejadian depresi terdiri dari:

1. Faktor Keturunan

Faktor keturunan atau heritabilitas merupakan faktor risiko utama dalam perkembangan masalah kesehatan mental, termasuk depresi, antara usia 13-35 tahun. Seseorang dengan riwayat depresi dalam keluarga lebih sering mengalami kondisi tersebut, dengan peningkatan risiko 2 hingga 4 kali lipat dibandingkan dengan individu yang tidak memiliki riwayat depresi dalam keluarga. Peningkatan risiko ini berasal dari interaksi antara kecenderungan genetik dan faktor lingkungan, di mana genetik mempengaruhi kerentanan seseorang terhadap efek buruk dari stresor lingkungan (Alsaad & Azhar, 2023).

2. Faktor Lingkungan dan Psikososial

Peristiwa-peristiwa dalam hidup yang berperan sebagai pemicu stres memang dapat menyebabkan muncul atau kambuhnya gejala depresi pada seseorang. Contoh stresor yang berperan seperti kehilangan, penganiayaan, putus cinta, perundungan, dan konflik orang tua-anak (Alsaad & Azhar, 2023).

3. Faktor Kognitif

Seseorang yang mengalami depresi memiliki bias perhatian dan bias memori. Seseorang yang depresi mengingat lebih banyak kata-kata negatif dan lebih sedikit kata-kata positif dibandingkan orang yang tidak depresi. Seseorang yang depresi juga memiliki pandangan negatif tentang diri mereka sendiri, dunia, dan masa

depan. *Self-esteem* yang rendah, perasaan tidak berharga, dan ketidakmampuan yang dirasakan merupakan beberapa hasil dari distorsi kognitif. Kognisi tentang *self-esteem* dan *self-efficacy* telah ditemukan menjadi mediator dari hal-hal dalam kehidupan yang penuh tekanan sehingga terjadi depresi. Kombinasi peristiwa dalam kehidupan yang penuh tekanan dan konsep diri yang negatif telah terbukti menjadi prediksi depresi pada masa muda (Alsaad & Azhar, 2023).

4. Faktor Lainnya

- a. Gangguan tidur
- b. Penyakit komorbid seperti epilepsi, *multiple sclerosis*, diabetes, dan lainnya
- c. Penyakit mental seperti *anxiety disorder*, *obsessive compulsive disorder* (OCD), *post traumatic stress disorder* (PTSD), dan lainnya
- d. Reaksi obat seperti kortikosteroid, interferon, meflokuin, KB progestin, dan propranolol
- e. Penggunaan alkohol

2.3.3 Patofisiologi Depresi

Depresi adalah gangguan mental yang kompleks dan patogenesisnya melibatkan interaksi banyak faktor (Chen et al., 2024). Beberapa patofisiologi depresi, antara lain adalah :

1. Kelainan sistem *monoamine neurotransmitters* (Dong et al., 2022).

Berdasarkan “*monoamine hypothesis*” penurunan tingkat *monoamine neurotransmitters*, terutama *serotonin* (5-hydroxytryptamine, 5HT), *norepinephrine* (NA), dan *dopamine* (DA) di celah sinaps berperan sebagai patogenesis utama depresi (B. Zhang et al., 2019). *Monoamine neurotransmitters* memainkan peran penting dalam mengatur suasana hati, emosi, dan perilaku. *Monoamine neurotransmitters* mengirimkan sinyal antara neuron di otak, yang memengaruhi berbagai aspek fungsi mental (Jiang et al., 2022).

- a. *Serotonin* dikenal sebagai “hormon kebahagiaan” karena memiliki peran dalam suasana hati, tidur, nafsu makan, dan pencernaan. Gejala depresi termasuk kesedihan, kelelahan, dan kehilangan minat dalam beraktivitas berkaitan dengan rendahnya kadar serotonin (Chávez-Castillo et al., 2019).

- b. *Norepinephrine*, yang juga disebut sebagai noradrenalin, memiliki peran dalam mengendalikan motivasi, gairah, dan kewaspadaan. Gejala depresi termasuk kelelahan, sulit fokus, dan energi yang rendah dapat disebabkan oleh kekurangan norepinefrin (Carandini et al., 2021).
 - c. *Dopamine* berperan dalam pemrosesan hadiah, motivasi, dan gerakan. Kelainan pada pensinyalan dopamin telah dikaitkan dengan berbagai aspek depresi, termasuk anhedonia (hilangnya rasa senang), apatis, dan keterbelakangan psikomotorik (gerakan dan bicara yang melambat) (Cheng & Bahar, 2019).
2. Gangguan depresi dapat menyebabkan disbiosis yang mempengaruhi sumbu *hypothalamus-pituitary-adrenal axis* (HPA) dan perubahan dalam komposisi mikrobiota usus.

Sekresi *neurotransmitters*, peptida usus, dan aktivasi sistem kekebalan tubuh bertanggung jawab atas interaksi ini. Hubungan antara mikrobiota otak dan usus dapat secara signifikan memengaruhi stres, kecemasan, kognisi, dan neuropsikiatri seperti depresi, gangguan bipolar, skizofrenia, dan gangguan kecemasan (Młynarska et al., 2022).

Mikrobiota usus manusia terdiri dari beberapa jenis mikroba antara lain bakteri, archaea, eukarya, virus, dan parasit yang beratnya ± 1 kg yang melindungi sistem gastrointestinal (GI) seperti, menjaga motilitas usus yang normal, mencerna makanan, menyerap nutrisi, dan menjaga integritas usus. Lingkungan mikro usus mendukung pertumbuhan bakteri dari tujuh divisi utama seperti, *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria*, *Fusobacteria*, *Proteobacteria*, *Verrucomicrobia*, dan *Cyanobacteria*. Diantaranya, $\geq 90\%$ total populasi terdiri dari *Bacteroidetes* dan *Firmicutes*. Pada manusia, mikrobiota usus memiliki mikroorganisme dalam jumlah terbesar, dan jumlah spesies terbanyak dibandingkan dengan mikroorganisme lainnya (Młynarska et al., 2022).

Stres yang terus-menerus dapat mempengaruhi rasio bakteri yang berguna di dalam usus manusia. Komposisi mikrobiota usus bisa berdampak pada usus, sekresi peptida berperan menjaga keseimbangan dalam sistem endokrin. Ekskresi yang berlebihan dari faktor pro-inflamasi (sitokin) memiliki peran dalam perubahan mikrobioma usus karena sitokin memengaruhi peptida usus, yang diserap melalui

sawar usus yang dimodifikasi permeabilitasnya. Hal ini kemudian menyebabkan ketidakseimbangan jumlah peptida yang dikirim ke otak. Sehingga menjadi faktor pemicu perubahan mikrobioma, yang kemudian dapat menyebabkan depresi (Młynarska et al., 2022).

Beberapa faktor lain yaitu, molekul spesifik seperti metabolit dan *neurotransmitters* yang diproduksi oleh mikroorganisme *lipopolysaccharide* (LPS), yang ketika disekresikan dapat mengakses reseptor otak secara instan. Namun, peptida usus dan hipersensitivitas imun yang disebabkan oleh stres hanyalah dua diantara banyak faktor yang dapat mempengaruhi mikrobiota usus secara dua arah, sehingga berpotensi terhadap terjadinya depresi (Młynarska et al., 2022).

Beberapa peneliti menyatakan bahwa fungsi sumbu HPA yang diaktifkan secara tidak normal karena pelepasan kortisol yang tinggi adalah penyebab dari *major depressive disorder* (MDD). Sistem saraf pusat yang lebih spesifiknya yaitu, disfungsi korteks prefrontal diketahui terganggu pada seseorang yang menderita MDD. Disfungsi korteks prefrontal pada manusia meliputi hiperaktif di ventral-medial dan hipoaktif di daerah dorsolateral. (Młynarska et al., 2022).

2.3.4 Gejala Depresi

Depresi ditandai dengan perasaan sedih, hampa, atau mudah tersinggung, disertai dengan perubahan tubuh dan kognitif yang berlangsung selama setidaknya 2 minggu yang secara signifikan mempengaruhi kondisi seseorang (Villaruel & Terlizzi, 2019). Aktivitas fisik adalah salah satu perilaku kesehatan yang dapat dimodifikasi dengan berpotensi meringankan gejala depresi secara klinis dan sub-klinis. Hubungan antara gejala depresi dan aktifitas fisik ada beberapa faktor antara lain: biologis (misalnya, peradangan dan kesehatan fisik), sosial (misalnya, hubungan sosial), dan psikologis (misalnya, harga diri dan efikasi diri)(Soini et al., 2024).

2.4 Antidepresan

2.4.1 Jenis-Jenis Antidepresan

Ada sekitar tiga puluh jenis antidepresan, menurut *Royal College of Psychiatrists* di Inggris, yang dapat dikelompokkan menjadi lima kategori: (Haque et al., 2023).

1. *Monoamine Oxidase Inhibitors* (MAOIs)

Antidepresan yang menekan aksi monoamine oksidase, enzim otak, dikenal sebagai *monoamine oksidase inhibitor*. *Monoamine oksidase* membantu pemecahan neurotransmitter seperti serotonin. Jika lebih sedikit serotonin yang dipecah, suasana hati pasien akan lebih stabil dan kecemasan akan berkurang. Karena *Monoamine Oxidase Inhibitors* (MAOI) berinteraksi dengan sejumlah besar obat dan makanan lain, dokter biasanya menggunakannya jika SSRI tidak berhasil. *Monoamine Oxidase Inhibitors* (MAOI) memiliki kemungkinan efek samping sebagai berikut: penglihatan kabur, ruam, kejang, edema, penurunan berat badan, penambahan berat badan, disfungsi seksual, diare, mual, sembelit, kecemasan, insomnia, mengantuk, sakit kepala, pusing, aritmia, pingsan, merasa pingsan saat berdiri (postural hipotensi), dan hipertensi (Haque et al., 2023).

Contoh:

- a. *Phenelzine* (*Nardil*)
- b. *Tranylcypromine* (*Parnate*)
- c. *Isocarboxazid* (*Marplan*)
- d. *Selegiline* (*EMSAM, Eldepryl*)

2. *Noradrenaline and Specific Serotonergic Antidepressants* (NASSAs)

Senyawa yang digunakan dalam pengobatan gangguan kecemasan, beberapa gangguan kepribadian, dan depresi. Sembelit, mulut kering, penambahan berat badan, kantuk, sedasi, penglihatan kabur, dan pusing adalah efek samping yang mungkin terjadi efek dari *Noradrenaline and Specific Serotonergic Antidepressants* (NASSAs). Kejang, penurunan sel darah putih, pingsan, dan respons alergi adalah beberapa di antara yang lebih signifikan efek samping (Haque et al., 2023).

Contoh:

- a. *Mianserin* (*Tolvon*)
 - b. *Mirtazapine* (*Remeron, Avanza, Zispin*)
- ### 3. *Serotonin and Noradrenaline Reuptake Inhibitors* (SANRIs)

Serotonin and Noradrenaline Reuptake Inhibitors (SANRIs) adalah kelas obat yang digunakan untuk mengobati depresi serius, gangguan suasana hati tetapi lebih jarang. Gangguan obsesif-kompulsif, gangguan kecemasan, gejala menopause, fibromyalgia, dan nyeri neuropatik yang menetap nyeri neuropatik adalah contoh-contoh gangguan kompulsif. Serotonin dan norepinefrin, dua neurotransmitter di otak, ditingkatkan oleh *Serotonin and Noradrenaline Reuptake Inhibitors* (SANRIs) (Haque et al., 2023).

Contoh:

- a. *Duloxetine* (*Cymbalta*)
- b. *Venlafaxine* (*Effexor*)
- c. *Desvenlafaxine* (*Pristig*)
4. *Selective Serotonin Reuptake Inhibitors* (SSRIs)

Antidepresan yang paling sering diresepkan adalah *Selective Serotonin Reuptake Inhibitors* (SSRIs). Menurut para ahli, *Selective Serotonin Reuptake Inhibitors* (SSRIs) tidak hanya membantu mengobati depresi, tetapi juga memiliki efek samping yang lebih sedikit daripada obat lain. SSRI membantu otak sel menerima dan mengirim pesan dengan memblokir pengambilan kembali serotonin. Hal ini menghasilkan suasana hati yang lebih baik dan lebih stabil. Mereka adalah disebut "selektif" karena tampaknya hanya mempengaruhi serotonin dan bukan neurotransmitter lainnya. *Selective Serotonin Reuptake Inhibitors* (SSRIs) dan *Serotonin and Noradrenaline Reuptake Inhibitors* (SANRIs) mungkin memiliki efek samping berikut: hipoglikemia, rendahnya natrium dalam tubuh, mual, ruam, mulut kering, sembelit, diare, penurunan berat badan, berkeringat, tremor, sedasi, disfungsi seksual, insomnia, sakit kepala, pusing, cemas, gelisah, agitasi, dan pemikiran yang tidak normal (Haque et al., 2023).

Contoh:

- a. *Italoipram* (*Celexa*)
- b. *Escitalopram* (*Lexapro*)
- c. *Fluoxetine* (*Prozac, Sarafem*)
- d. *Fluvoxamine* (*Luvox*)
- e. *Paroxetine* (*Paxil*)

f. *Sertraline (Zoloft)*.

5. *Tricyclic Antidepressants (TCAs)*

Trisiklik mendapatkan namanya dari fakta bahwa struktur kimianya memiliki tiga cincin. Kelas obat ini digunakan untuk mengobati depresi, serta beberapa jenis kecemasan, fibromyalgia, dan manajemen nyeri kronis, kejang, sulit tidur, kecemasan, aritmia, hipertensi, ruam, mual, muntah, kram perut, penurunan berat badan, sembelit, retensi urin, peningkatan tekanan mata, dan disfungsi seksual adalah efek samping yang mungkin terjadi dari trisiklik (Haque et al., 2023).

Contoh:

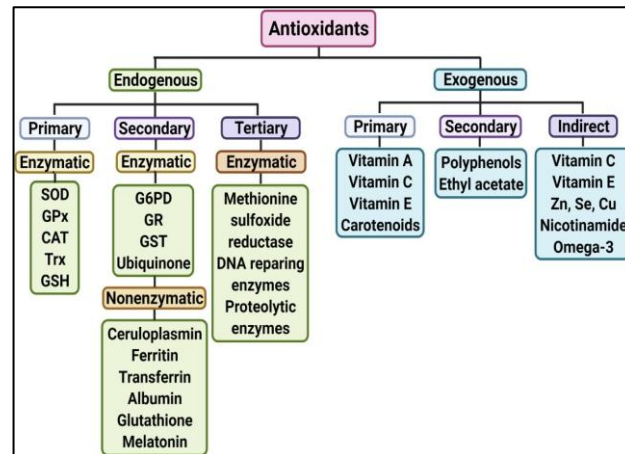
- a. *Amitriptyline (Elavil)*
- b. *Amoxapine Clomipramine (Anafranil)*
- c. *Desipramine (Norpramin)*
- d. *Doxepin (Sinequan)*
- e. *Imipramine (Tofrani)*
- f. *Nortriptyline (Pamelor)*
- g. *Protriptyline (Vivactil)*
- h. *Trimipramine (Sumontil)*

Antidepresan berbeda dalam mekanisme kerjanya yang mengubah *neurotransmitters*, cara pemberiannya, dan efek samping atau obat apa interaksi yang ditimbulkannya. Seorang pasien mungkin tidak merespons satu jenis antidepresan tetapi mendapat manfaat dari yang lain, sementara pasien lain dengan penyakit yang sama mungkin merespons dengan arah yang berlawanan (Dai, W et al., 2022).

2.5 Hubungan Antioksidan dan Depresi

Antioksidan merupakan senyawa yang dapat menghambat radikal bebas sehingga dapat mencegah penyakit yang disebabkan oleh radikal bebas tersebut. Depresi terjadi ketika stres dan disfungsi regulasi sistem aksis hipotalamus-hipofisis. Peran antioksidan dapat mencegah dan membantu pengobatan depresi. Kerusakan oksidatif adalah konsekuensi dari ketergantungan oksigen pada metabolisme sel. Keberadaan oksigen dalam media internal, di satu sisi, sangat penting untuk kelangsungan hidup di sisi lain, ini adalah ancaman yang

menghasilkan kerusakan oksidatif melalui generasi spesies radikal bebas yang harus diatasi dengan adanya enzimatik yang kuat dan antioksidan non-enzimatik yang kuat. Molekul-molekul ini merupakan bagian dari sistem yang kompleks komponen fungsional yang beragam yang terdiri dari antioksidan endogen dan eksogen molekul (Riveros et al., 2022).

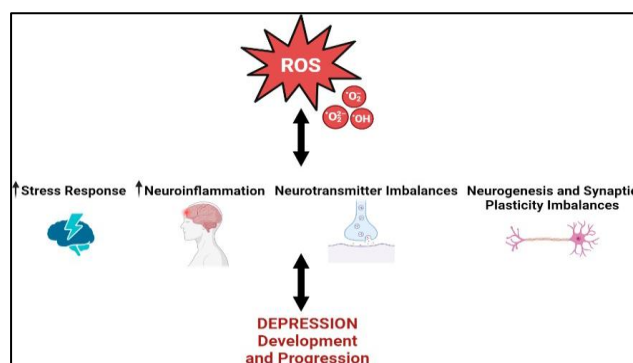


Gambar 2.3 Komponen fungsional endogen dan eksogen dari sistem antioksidan pada manusia (Riveros et al., 2022)

Fungsi mitokondria berkaitan erat dengan stres oksidatif. Transportasi elektron rantai di mitokondria digabungkan dengan produksi radikal superoksida mirip ROS dan hydrogen peroxide (H_2O_2), selain keberadaannya di membran luar mitokondria enzim seperti monoamine oxidase, yang juga menghasilkan ROS. Di sisi lain, molekul mangan superoxide dismutase (SOD) dan glutathione (GSH) di dalam mitokondria bertindak sebagai mekanisme antioksidan. Di luar mitokondria, H_2O_2 didegradasi secara enzimatik oleh catalase (CAT), glutathione peroksidase (GPx), dan peroxiredoxin (Prx). Namun demikian, produksi ROS berlebih disebabkan oleh disfungsi mitokondria dalam pertahanan antioksidan dapat menyebabkan kerusakan oksidatif, terutama di otak tempat mitokondria. Kelebihan produksi ROS terlibat dalam penyakit psikiatri dan neurodegeneratif (Riveros et al., 2022).

Menurut penelitian yang dilakukan oleh Correia (2023) *reactive oxygen species* (ROS) berperan dalam penderita depresi. ROS yang berlebihan dan kurang efisien respon antioksidan memicu proses seperti peradangan, degenerasi saraf,

kerusakan jaringan, dan kematian sel. Dengan demikian, stres oksidatif berkorelasi dengan patogenesis dan perkembangan depresi. Tingkat peroksidasi lipid otak yang tinggi dan parameter lain seperti oksida nitrat dan aktivitas *cicloxygenase-2* (COX-2), tingginya tingkat ROS dengan respon stres, peradangan saraf, ketidakseimbangan neurotransmitter, dan neurogenesis/plastisitas sinaptik yang merupakan patogenesis penyakit depresi (Correia et al., 2023).



Gambar 2.4 Kadar ROS yang tinggi mendorong dan dipicu oleh respons stres, peradangan saraf, dan ketidakseimbangan dalam jalur yang berhubungan dengan neurotransmitter dan neurogenesis/plastisitas sinaptik (Correia et al., 2023)

ROS mewakili sekelompok molekul dengan peran pensinyalan yang terlibat dalam mengatur proliferasi dan diferensiasi sel manusia. Peningkatan konsentrasi ROS sering dikaitkan dengan oksidasi nonspesifik lokal makromolekul biologis, terutama protein dan lipid. *Malondialdehyde* (MDA) adalah produk akhir dari *lipid peroxidation*, yaitu proses kerusakan lipid yang disebabkan oleh ROS. Ketika ROS bereaksi dengan asam lemak tak jenuh dalam membran sel, akan terbentuk radikal lipid yang kemudian bereaksi lebih lanjut membentuk MDA. MDA sering digunakan sebagai *biomarkers* untuk mengukur tingkat kerusakan oksidatif dalam tubuh. Tingkat MDA yang tinggi menunjukkan adanya stres oksidatif yang signifikan (Prasad et al., 2022).

Antioksidan alami dari tanaman obat adalah pilihan yang baik untuk mengendalikan stres oksidatif. Karena berasal dari alam, senyawa ini biasanya tidak beracun. Antioksidan saat berinteraksi dengan radikal *1,1-diphenyl-2-picrylhydrazyl* (DPPH) mentransfer proton ke radikal DPPH dengan abstraksi langsung atom H-

fenol dan proses transfer elektron, sehingga menetralkan karakter radikal bebasnya, yang menghasilkan DPPH, yaitu DPPH dengan reaktivitas lebih sedikit. Metode DPPH merupakan salah satu metode yang sederhana dengan tingkat sensitivitas DPPH sebagai senyawa radikal bebas cukup tinggi (Rukhayyah et al., 2022).

(*Inhibition Concentration 50%*) nilai IC₅₀ digunakan untuk mengukur aktivitas antioksidan dalam menghambat suatu proses tertentu, dalam hal ini biasanya adalah kemampuan suatu senyawa untuk menangkap radikal bebas. Nilai IC₅₀ ekstrak jahe adalah konsentrasi ekstrak jahe yang memiliki aktivitas antioksidan paling tinggi, dinyatakan dalam persentase (Ezez, 2020).

Tabel 2.1 Tingkat kekuatan antioksidan dengan metode 2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl (DPPH)

No	Intensitas	Nilai IC ₅₀
1	Sangat kuat	<50 ppm
2	Kuat	51-100 ppm
3	Sedang	101-150 ppm
4	Lemah	>150 ppm

Sumber : (Rukhayyah et al., 2022)

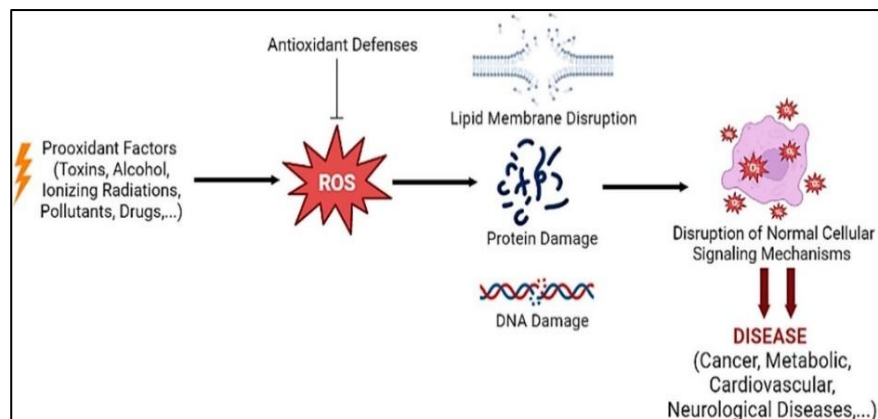
2.6 Hubungan Stres Oksidatif dan Radikal bebas

Stres oksidatif adalah mekanisme biologis yang disebabkan oleh gangguan keseimbangan antara produksi radikal bebas (khususnya *reactive oxygen species*) dan pertahanan antioksidan, penting untuk mempertahankan produksi normal radikal bebas dengan mendetoksifikasi spesies reaktif ini, yang diproduksi dalam beberapa reaksi metabolik yang mungkin ditingkatkan oleh paparan stresor lingkungan seperti merokok atau ultraviolet (UV). *Reactive oxygen species* (ROS), *superoxide radicals* ($O_2^{\cdot-}$), *hydrogen per oxide* (H_2O_2), *hydroxyl radicals* (OH^{\cdot}), dan *singlet oxygen* (1O_2) yang dihasilkan melalui proses seperti imunitas, apoptosis, fosforilasi protein, dan proses seluler lainnya (Correia et al., 2023).

Di dalam tubuh manusia, ROS terutama diproduksi di mitokondria, peroksisom, dan retikulum endoplasma, yang terus-menerus dihasilkan secara enzimatik reaksi yang melibatkan siklooksigenase, *nicotinamide adenine dinucleotide phosphate* (NADPH), *xanthine oxidases*, dan *lipoxygenases* melalui reaksi Fenton. Pada jumlah yang rendah, ROS penting untuk menjaga homeostasis dan proses seluler. Namun, ketika produksi spesies ini meningkat sebagai respons terhadap beberapa rangsangan seperti polutan dan obat-obatan, efek negatif terjadi pada struktur dan proses seluler. Protein, lipid, asam nukleat, enzim, pembelahan sel, dan metabolisme sel sangat terpengaruh dengan perkembangan beberapa penyakit, seperti depresi. Paparan oksidan yang intens mempengaruhi target yang tidak spesifik, mendorong ketidakseimbangan dalam jalur adaptif seperti *nuclear factor- κ B* (NF- κ B) dan *nuclear factor erythroid 2-related factor 2* (Nrf-2), menyatu menjadi kondisi patologis (Correia et al., 2023).

Melindungi dari efek berbahaya ROS tingkat tinggi, sel memiliki antioksidan defenses, khususnya sistem enzimatik seperti *superoxide dismutase* (SOD), *catalase* (CAT), dan *glutathione peroksidase* (GPx). Faktanya, antioksidan endogen dan eksogen berperan penting dalam pemeliharaan organisme yang sehat untuk menjaga ROS homeostasis. Produksi ROS harus diimbangi dengan tingkat konsumsi antioksidan yang sama. Namun, pada kondisi patologis, produksi ROS melebihi jumlah normal kemampuan antioksidan organisme, menyebabkan ketidakseimbangan yang menyebabkan efek berbahaya pada sel/jaringan, mendorong perkembangan penyakit (Correia et al., 2023).

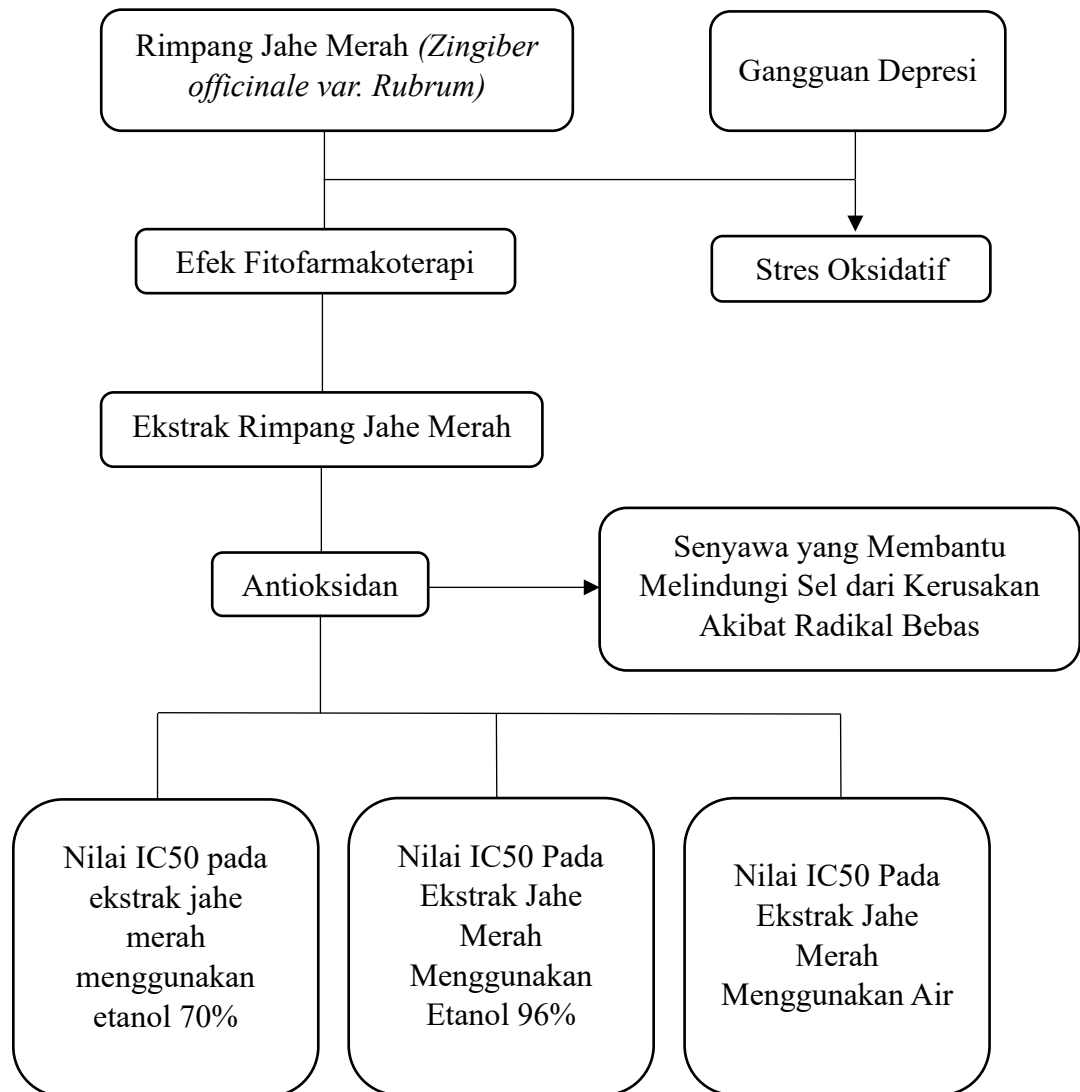
Beberapa penyakit seperti kanker, diabetes, dan patologi kardiovaskular dan neurologis berasal dari ketidakseimbangan homeostasis oksidatif. Dengan demikian, penyakit akut, kronis, atau degeneratif dapat dipercepat atau disebabkan oleh tingkat stres oksidatif yang tidak teratasi (Correia et al., 2023).



Gambar 2.5 Faktor prooksidan seperti racun dan polutan meningkatkan produksi ROS tingkat tinggi yang dijaga pada tingkat rendah oleh pertahanan antioksidan (Correia et al., 2023)

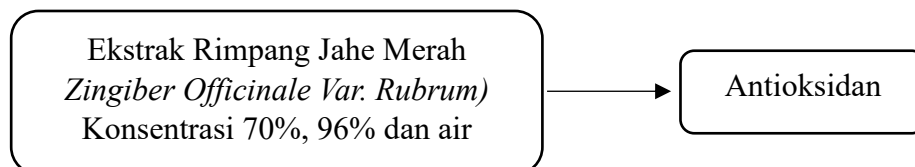
Gangguan neurologis seperti *parkinson's disease* (PD), *alzheimer's disease* (AD), *huntington's disease*, *amyotrophic lateral sclerosis*, dan depresi juga terkait dengan stres oksidatif. Kehilangan neuron dopaminergik juga dikaitkan dengan peningkatan kadar stres oksidatif. Pertahanan antioksidan penting untuk melawan efek oksidatif. Beberapa contoh pertahanan antioksidan adalah vitamin C, vitamin E, karotenoid, *catalase*, dan *glutathione peroksidase* (Correia et al., 2023).

2.7 Kerangka Teori



Gambar 2.6 Kerangka Teori

2.8 Kerangka Konsep Penelitian



Gambar 2.7 Kerangka Konsep