

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Menurut *National Institute of Mental Health* (NIH) kecemasan adalah bagian normal dari kehidupan. Banyak orang mengkhawatirkan hal-hal seperti kesehatan, uang, atau masalah keluarga, tetapi gangguan kecemasan melibatkan lebih dari sekadar kekhawatiran atau ketakutan sementara. Bagi orang dengan gangguan kecemasan, hal ini tidak akan hilang dan bisa bertambah buruk seiring waktu. Gejalanya dapat mengganggu aktivitas sehari-hari seperti kinerja pekerjaan, tugas sekolah, dan hubungan. Kecemasan sering timbul ketika suatu individu menghadapi hal baru dan belum diketahui. Banyak faktor yang berkontribusi terhadap perkembangan gangguan ansietas. Faktor risiko tersebut meliputi riwayat keluarga, kejadian yang menegangkan, khawatir yang berlebihan, over protektif, wanita yang tidak menikah atau bekerja, serta kesehatan fisik dan mental yang buruk (Fahmi *et al.*, 2019).

Pada masa remaja akhir (usia 15 tahun) sampai dengan dewasa awal (usia 25 tahun), prevalensi kumulatif gangguan kecemasan berkisar antara 20% sampai 30%. Dan di masa dewasa, 10% sampai 14% dari populasi memenuhi kriteria *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder* (DSM). Prevalensi gangguan kecemasan satu tahun tertinggi pada usia antara 18 tahun dan 25 tahun (Penninx *et al.*, 2021).

Gangguan kecemasan termasuk salah satu gangguan mental yang seringkali tidak terdiagnosis dengan baik dan tidak diobati (Melton and Kirkwood, 2020). Hal ini didukung dengan tidak adanya pemeriksaan dengan darah, genetik, atau *biomarker*, sehingga diagnosis hanya didasarkan pada riwayat dan pemeriksaan status mental, yang harus

dipantau oleh setiap praktisi klinis (Penninx *et al.*, 2021). Menurut *National Institute of Mental Health* (NIH) gangguan kecemasan dapat diobati juga dengan psikoterapi, obat-obatan, atau keduanya. Obat-obatan tidak menyembuhkan gangguan kecemasan, tetapi mereka membantu meringankan gejala.

Mekanisme penyebab gangguan kecemasan belum diketahui secara pasti. Namun diduga adanya aktivitas sistem serotonin yang terlalu rendah dan sistem noradrenergik yang tinggi dapat menimbulkan perasaan cemas. Sama halnya dengan gangguan depresi, aktivitas serotonin yang terlalu rendah juga menjadi salah satu penyebabnya. Oleh karena itu, obat yang sering digunakan sebagai terapi pilihan pertama dalam menangani gangguan cemas adalah antidepresan (Menkes RI, 2021; Melton and Kirkwood, 2020)

Antidepresan yang sering digunakan untuk mengobati gangguan kecemasan yaitu *selective serotonin reuptake inhibitor* (SSRI) (sertraline, fluoksetin, fluvoxamin, paroksetin, escitalopram) dan *serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor* (SNRI) (venlafaksin, desvenlafaxine, duloksetin). Selain itu obat anti ansietas yang sering digunakan yaitu benzodiazepin (diazepam, lorazepam, alprazolam, klobazam), nonbenzodiazepin (buspiron, zolpidem), gliserol (meprobamate), dan barbiturat (fenobarbital) (Menkes RI, 2021).

Golongan obat yang sering digunakan sebagai terapi utama ini memiliki efek samping yang tidak diinginkan seperti gangguan pada sistem saraf pusat, gejala psikis (gelisah dan delirium), dan efek ketergantungan terhadap obat. Selain itu terkait biaya, jangka waktu penggunaan obat yang panjang dan adanya penurunan dosis dalam penggunaannya membuat pengobatan komplementer dan alternatif (*complementary and alternative medicines*) lebih diminati (Menkes RI, 2021; Lakhani and Vieira, 2010). Selain itu penelitian yang dilakukan oleh Papakostas *et al.* (2012)

membuktikan bahwa pengobatan menggunakan nutrasetikal memberikan efek perbaikan terhadap gangguan mental yang resisten terhadap golongan antidepresan.

Nutrasetikal merupakan zat yang memberikan manfaat medis atau kesehatan, termasuk pencegahan dan pengobatan terhadap penyakit (Golla, 2018). Jenis nutrasetikal yang bisa digunakan untuk mengatasi gangguan mental yaitu vitamin B, inositol, kolin, kava, asam lemak omega-3, valerian, lavender, melatonin, *passion flower*, hop, *lemon balm*, *black cohosh*, ginkgo biloba, ekstrak kulit Magnolia dan, asam *gamma aminobutyric* (GABA), *theanine*, *tryptophan*, dan *5-hydroxytryptophan* (5-HTP) (Lakhan dan Vieira, 2010).

Sistem noradrenergik, serotonergik, dan neurotransmitter lainnya tampaknya berperan dalam respons tubuh terhadap stres. Sistem serotonin dan sistem noradrenergik adalah jalur umum yang terlibat dalam kecemasan, maka pengobatan ansietas dapat menggunakan prekursor serotonin yaitu triptofan (TRP) dan 5-hidroksitriptofan (5-HTP). Serotonin (*5-hydroxytryptamine*, 5-HT) merupakan neurotransmitter monoamine yang berperan dalam mengatur suasana hati, kognisi, memori, tidur dan proses fisiologis lainnya. Serotonin (5-HT) diperoleh dari hasil sintesis triptofan yang dihidroksilasi oleh triptofan hidroksilase (TPH) menjadi 5-hidroksitriptofan (5-HTP). Selanjutnya 5-hidroksitriptofan didekarboksilasi oleh asam amino aromatik dekarboksilase (AADC) menjadi serotonin (5-HT) (Penninx *et al.*, 2021; Maffei, 2020).

Dalam penggunaannya triptofan dan 5-hidroksitriptofan diduga memberikan efek samping yang ditandai dengan nyeri otot yang parah dan *eosinophilia* yaitu jumlah eosinofil lebih besar dari $1.000/\text{mm}^3$. Efek samping ini dikenal dengan sebutan *eosinophilia myalgia syndrome* (EMS). EMS ini terjadi sekitar tahun 1989, yang dicurigai karena adanya hubungan

dengan konsumsi triptofan. Hal ini membuat *food and drug administration* (FDA) mengeluarkan peringatan untuk menghentikan penggunaan triptofan dan melakukan penarikan kembali terhadap semua suplemen makanan yang dijual bebas yang mengandung triptofan (Belongia, Mayeno and Osterholm, 1992). Namun setelah dilakukan penyelidikan ditemukan bahwa kemunculan EMS tidak dipicu oleh triptofan, melainkan oleh paparan kontaminan dalam sintesis triptofan yang diproduksi oleh suatu Perusahaan Showa Denka Jepang. Akhirnya pada tahun 2001 peringatan yang dikeluarkan oleh FDA akhirnya dicabut (Belongia, Mayeno and Osterholm, 1992; Richard *et al.*, 2009).

Untuk melihat efek dari konsumsi triptofan dan 5-hidroksitriptofan terhadap tingkat kecemasan maka perlu dilakukan pengujian. Berdasarkan hasil *systematic review* yang dilakukan oleh Kikuchi, Tanabe dan Iwahori (2020) untuk melihat efek suplemen L-triptofan pada suasana hati dan fungsi emosional. Dua *randomized controlled trial* (RCT) menunjukkan hasil yang berbeda dari asupan triptofan, dimana yang dilakukan oleh Lindseth, Helland dan Caspers (2015), menunjukkan bahwa triptofan yang dikonsumsi dalam dosis tinggi (10 mg/kg berat badan/hari) mampu menurunkan tingkat kecemasan dibandingkan dengan dosis rendah (<5 mg/kg berat badan/hari), namun sumber triptofan yang diperoleh dalam pengujian ini berasal dari makanan, sedangkan kandungan triptofan dalam makanan sangat bervariasi. Kemudian yang dilakukan oleh Murphy *et al.* (2008) menunjukkan bahwa suplemen triptofan yang dikonsumsi sebanyak 1 g, 3 kali sehari selama 14 hari menunjukkan tidak adanya dampak signifikan terhadap kecemasan.

Berdasarkan penelitian terdahulu yang dilakukan pada hewan coba tikus oleh Hansen *et al.* (2011) untuk melihat efek perbaikan dari triptofan yang diberikan secara per oral (50 mg/kg, 5 mL/kg) terhadap tingkat

kecemasan menunjukkan hasil yaitu, triptofan tidak mengubah perilaku kecemasan atau tidak memberikan efek perbaikan. Selanjutnya penelitian yang dilakukan oleh Saleem *et al.* (2018), memberikan hasil yang berbeda dimana pengujian dengan hewan coba tikus yang diberikan triptofan secara oral dengan dosis 50 atau 100 mg/kg selama lima minggu memberikan hasil yang signifikan ($p < 0,05$), dimana triptofan mampu mengubah perilaku kecemasan atau memberikan efek perbaikan terhadap tingkat kecemasan.

Berdasarkan hasil pengujian terdahulu terhadap penggunaan suplemen triptofan maupun 5-hidroksitriptofan belum diketahui secara pasti apakah memiliki efek untuk menurunkan tingkat kecemasan atau sebaliknya, oleh karena itu perlu dilakukan penelitian untuk mengetahui aktivitas dan efektivitas dari kedua terapi tersebut pada hewan coba tikus putih (*Rattus norvegicus*) dengan menggunakan metode *Light Dark Activity* (LDA). Pemilihan hewan coba tikus dengan metode LDA sering digunakan karena, didasarkan pada ketidakinginan alami dari tikus terhadap area yang terang benderang dan pada perilaku eksplorasi spontan mereka di lingkungan yang baru. Sehingga untuk melihat keberhasilan terapi dengan kedua obat tersebut, maka akan dilihat aktivitas tikus di dalam *chamber* LDA dan di bandingkan dengan tikus yang diberi alprazolam (Takao and Miyakawa, 2006).

1.2 Rumusan Masalah

- 1) Apakah triptofan yang digunakan pada uji ansietas akut dengan tikus putih (*Rattus norvegicus*) menggunakan metode *light dark activity* memiliki aktivitas anti ansietas?
- 2) Apakah 5-hidroksitriptofan yang digunakan pada uji ansietas akut dengan tikus putih (*Rattus norvegicus*) menggunakan metode *light dark activity* memiliki aktivitas anti ansietas?

1.3 Tujuan Penelitian

Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui :

- 1) Mengetahui triptofan yang digunakan untuk uji ansietas akut menggunakan metode *light dark activity* memiliki aktivitas anti ansietas pada tikus putih (*Rattus norvegicus*).
- 2) Mengetahui 5-hidroksitriptofan yang digunakan untuk uji ansietas akut menggunakan metode *light dark activity* memiliki aktivitas anti ansietas pada tikus putih (*Rattus norvegicus*).

1.4 Hipotesis Penelitian

- 1) Triptofan memiliki aktivitas anti ansietas pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) yang diuji menggunakan metode *light dark activity*.
- 2) 5-HTP memiliki aktivitas anti ansietas pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) yang diuji menggunakan metode *light dark activity*.

1.5 Manfaat Penelitian

Manfaat yang diharapkan dari penelitian ini adalah mampu memberikan informasi terkait efektivitas dari penggunaan triptofan dan 5-hidroksitriptofan sebagai anti ansietas.