

# Uji Aktivitas Minyak Ikan sebagai Antidepresan pada Depresi Kronik secara In Vivo

## (In Vivo Antidepressant Activity of Fish Oil in Chronic Depression)

Ana Khusnul Faizah, Yanu Andhiarto, Nani Wijayanti  
Farmasi, Universitas Hang Tuah

### ABSTRAK

**Latar Belakang:** Antidepresan memiliki efek terapi setelah digunakan dalam jangka lama dan memberikan efek samping yang tidak diinginkan. Kandungan omega-3 dalam minyak ikan berperan sebagai antidepresan. Efek antidepresan diamati immobility time dari metode Forced Swimming Test (FST). **Tujuan:** Penelitian bertujuan analisis efek antidepresan minyak ikan pada mencit putih jantan dengan metode Forced Swimming Test (FST). **Metode:** Penelitian dilakukan secara eksperimental dibagi secara random 4 kelompok mencit jantan. Kelompok terbagi menjadi kontrol negatif (span dan tween 5%), positif (fluoxetin 20 mg/Kg BB), minyak ikan 250 mg/Kg BB dan 500 mg/Kg BB. **Hasil:** Minyak ikan dosis 250 mg/Kg BB dan 500 mg/Kg BB memiliki efek antidepresan dibandingkan kelompok kontrol negatif pada mencit putih jantan ( $P < 0,05$ ). **Kesimpulan:** Minyak ikan memberikan efek antidepresan pada mencit putih jantan dengan metode Forced Swimming Test.

**Kata kunci:** minyak ikan, antidepresan, depresi kronik, uji aktivitas

### ABSTRACT

**Background:** Effect antidepressant will show after taking drug for long time. The unwanted effects of antidepressant were a concern. **Objective:** The objective of this study is to investigate antidepressant effect of fish oil in mice. **Method:** This study was performed by post test experimental in 4 groups of mice. Male mice were randomly grouped and orally treated for 15 days with span and tween 5% (control negative); fluoxetine 20 mg/Kg (control positive), fish oil 250 mg/Kg and 500 mg/Kg. An hour post treatment on the day 15th, mice were forced to swim. **Result:** Fish oil 250 mg/Kg and 500 mg/Kg have significant effect in immobility time compared with control negative ( $P < 0,05$ ). **Conclusion:** Fish oil has antidepressant activity in mice by forced swimming test method.

**Keywords:** fish oil, antidepressant, chronic depression, activity

### PENDAHULUAN

Depresi merupakan penyakit yang ditandai dengan kesedihan terus-menerus, kehilangan minat dalam kegiatan yang biasa dijalani disertai dengan ketidakmampuan untuk melakukan kegiatan sehari-hari selama kurang lebih dua minggu.<sup>1</sup> Gangguan depresi merupakan gangguan medik yang memengaruhi kerja otak dan menimbulkan perasaan murung atau sedih dalam beberapa hari. Depresi dapat terjadi karena kekurangan kadar neurotransmitter (norepinefrin, dopamin dan serotonin) pada otak.<sup>2</sup>

Tujuan terapi farmakologi depresi adalah mengatasi gejala yang timbul (remisi) dan mencegah kekambuhan gejala depresi.<sup>3</sup> Antidepresan dapat meningkatkan suasana hati sehingga pasien lebih mudah diterapi dengan psikoterapi dan dapat menurunkan gejala dengan cepat.<sup>4</sup> Antidepresan terdiri dari beberapa macam golongan antara lain trisiklik (TCAs), *Selective and Serotonin Antidepressants* (SSRI), *Serotonin-norepinefrin reuptake inhibitors* (SNRIs), *Mono Amin Oksidase Inhibitor* (MAOI), 5-HT<sub>2</sub> receptor antagonist dan heterosiklik.<sup>5</sup> Beberapa hal yang perlu diperhatikan pada pasien yang

mendapatkan antidepresan, antara lain sindrom serotonin, toksisitas dan interaksi obat terutama golongan MAOI, krisis hipertensi dan risiko bunuh diri. Berdasarkan data yang ada menyebutkan bahwa bunuh diri meningkat pada usia 18–20 tahun.<sup>6</sup>

Minyak ikan mengandung asam lemak kaya manfaat karena mengandung sekitar 25% asam lemak jenuh dan 75% asam lemak tak jenuh. Kandungan minyak di dalam ikan ditentukan beberapa faktor, yaitu jenis ikan, jenis kelamin, umur (tingkat kematangan), musim, siklus bertelur, letak geografis perairan dan jenis makanan yang dikonsumsi ikan tersebut.<sup>7</sup> Minyak ikan berasal dari jaringan pada jenis ikan tertentu yang berminyak seperti ikan salmon.<sup>8</sup>

Omega-3 merupakan salah satu asam lemak tak jenuh yang terkandung dalam minyak ikan dan memiliki peran penting bagi tubuh. Omega-3 bermanfaat secara klinis pada pasien dengan penyakit gagal jantung, kolesterol serta aritmia.<sup>9</sup> Omega-3 yang paling dominan pada minyak ikan adalah EPA dan DHA. EPA dan DHA ini tidak diproduksi oleh ikan, melainkan oleh tumbuhan laut seperti alga. Kandungan EPA dan DHA dalam ikan disebabkan karena ikan tersebut mengonsumsi alga yang mengandung kedua asam lemak tersebut.<sup>10</sup>

Berdasarkan uraian diatas terkait efek yang tidak diinginkan pada penggunaan antidepresan dan kelebihan dari minyak ikan maka penelitian ini dilaksanakan bertujuan untuk mengetahui efek antidepresan minyak ikan secara *in vivo* pada mencit putih jantan galur BALB/C (*Mus musculus*) yang diinduksi depresi kronik dengan metode *Forced Swimming Test* (FST).

## METODE PENELITIAN

Penelitian dilaksanakan di Laboratorium Fitokimia Prodi Farmasi Fakultas Kedokteran Universitas Hang Tuah pada bulan Mei sampai Juli 2018. Penelitian sudah mendapat keterangan layak etik yang dikeluarkan oleh Komite Etik Penelitian Universitas Hang Tuah Surabaya dengan nomor 04.F.2/HC/EC/KEPUHT/2018.

Hewan coba yang digunakan pada penelitian adalah mencit putih jantan galur Balb/C yang dibagi ke dalam 4 kelompok dengan masing-masing kelompok terdapat 5 ekor mencit. Kelompok hewan coba terdiri dari kelompok kontrol negatif (emulsi span dan tween 5% secara P.O); kontrol positif (fluoxetin 20 mg secara intraperitoneal); dosis 1 (minyak ikan 250 mg/Kg BB secara P.O) dan dosis 2 (minyak ikan 500 mg/kg BB secara P.O). Perlakuan diberikan selama 15 hari dan dilakukan pengamatan dengan metode *Forced Swimming Test* pada hari ke-15.

Alat yang digunakan pada penelitian ini adalah gelas beaker, batang pengaduk, gelas ukur, timbangan analitik, spuit 1 ml, sonde, kamera dan tangki air. Bahan yang digunakan antara lain span, tween, minyak ikan Fluoxetin dan aquadest.

Efek antidepresan dilihat dari *immobility time* yang diperoleh dari metode *Forced Swimming Test* (FST). Setelah satu jam mendapat perlakuan, mencit dimasukkan ke dalam tangki air berdiameter 20 cm dan tinggi 30 cm berisi air (25°C) dengan ketinggian 15 cm. Mencit direnangkan selama 5 menit dan diamati *immobility time*. *Immobility time* adalah jumlah waktu tidak bergerak dari seluruh tubuh mencit yang diamati dengan metode *Forced Swimming Test* (FST). Setelah diamati dalam tangki air, mencit dikeluarkan, selanjutnya dikeringkan dengan handuk dan diletakkan di tempat hangat sebelum dikembalikan ke kandang.

Data *immobility time* yang diperoleh akan dianalisis menggunakan statistika untuk melihat normalitas data, perbedaan antar kelompok dengan ANOVA dan dilanjutkan LSD untuk melihat kelompok mana yang memiliki perbedaan.

## HASIL PENELITIAN

Pengamatan *immobility time* dari 4 kelompok pada penelitian ini dapat dilihat pada Tabel 1 dibawah ini. Hasil analisis Kolmogorov-Sirnov menunjukkan distribusi data yang normal ( $P > 0,05$ ). *Immobility time* tiap kelompok kontrol negatif, kontrol positif, minyak ikan 250 mg/Kg BB dan minyak ikan 500 mg/Kg BB memiliki perbedaan bermakna dengan nilai  $P < 0,05$ .

Berdasarkan statistika LSD data *immobility time* menunjukkan perbedaan antar kelompok kontrol negatif dengan kelompok minyak ikan dosis 250 mg/Kg BB dan 500 mg/Kg BB ( $P < 0,05$ ). Hal yang sama juga diperoleh dari data kelompok kontrol positif dengan kelompok minyak ikan dosis 250 mg/Kg BB dan 500 mg/Kg BB ( $P < 0,05$ ).

## PEMBAHASAN

Kelompok kontrol negatif, kontrol positif, minyak ikan dosis 250 mg/Kg BB dan 500 mg/Kg BB memiliki perbedaan secara signifikan berdasarkan hasil analisis statistika ANOVA ( $F = 110,11$ ;  $P < 0,05$ ). Hasil penelitian ini sebanding dengan penelitian sebelumnya yang melihat efek antidepresan minyak ikan pada tikus dengan metode FST.<sup>7</sup> Hasil ini juga didukung oleh penelitian yang dilakukan pada mencit dengan perlakuan minyak ikan 0,05 ml dan 0,1 ml selama 28 hari.<sup>11</sup>

Pada penelitian ini menunjukkan minyak ikan memiliki efek antidepresan pada mencit yang diinduksi stress dengan metode *Forced Swimming Test* (FST). Hasil penelitian ini didukung oleh meta analisis dari uji klinis yang menyimpulkan penggunaan EPA dan DHA efektif terhadap perbaikan gejala depresi primer.<sup>12</sup> Meta analisis lain juga mendukung bahwa EPA berperan pada pasien dengan depresi.<sup>13</sup> Hasil penelitian ini bertentangan dengan penelitian yang dilakukan pada tikus stres kronis

**Tabel 1.** Data *Immobility Time*

Kelompok	<i>Immobility Time</i> (Detik)	Standar Deviasi
Kontrol Negatif	150,6	2,88
Kontrol Positif	98,8	8,43
Minyak Ikan 250 mg/kg BB	136,2	2,77
Minyak Ikan 500 mg/Kg BB	116	2,55

yang membandingkan efek omega 3 dari minyak ikan dengan asam lemak fosfat tidak berpengaruh terhadap stress kronis pada tikus.<sup>14</sup>

Patofisiologi depresi menunjukkan penurunan neurotransmitter serotonin dan noradrenergik. Kondisi depresi menunjukkan kadar EPA dan DHA rendah.<sup>15</sup> Kandungan asam lemak omega-3 yang terdapat dalam minyak ikan berperan dalam transduksi sinyal di sinap.<sup>16</sup> Omega-3 meningkatkan neurogenesis, mengatur transduksi sinyal dengan meningkatkan transduksi sinyal protein G, protein kinase C dan memengaruhi membran yang terikat (Na / K-ATPase).<sup>17, 18</sup> Perubahan membran yang disebabkan omega-3 dapat memengaruhi jumlah neurotransmitter dopaminergik dan serotonergik, yang tidak seimbang pada pasien depresi.<sup>19</sup>

Minyak ikan belum dapat dibuktikan memberikan efek antidepresan, sehingga tidak dapat digunakan sebagai pengganti antidepresan yang sudah ada.<sup>20,21</sup> Minyak ikan dapat digunakan sebagai suplemen tambahan pada pasien depresi, sehingga dapat meningkatkan efektivitas antidepresan. Beberapa keuntungan suplemen minyak ikan antara lain keamanan karena beberapa produk suplemen minyak ikan bebas merkuri yang biasanya kita temukan dalam ikan segar yang tercemar, sudah terdapat jumlah EPA dan DHA yang tinggi sehingga tidak perlu konsumsi ikan dalam jumlah besar. Penelitian selanjutnya perlu dilakukan dosis minyak ikan lebih tinggi untuk melihat apakah dapat memberikan efek antidepresan lebih baik.

## SIMPULAN

Minyak ikan dapat memberikan efek antidepresan pada mencit putih jantan galur Balb/C dengan metode *Forced Swimming Test*.

## DAFTAR PUSTAKA

- [<http://www.who.int/campaigns/world-health-day/2017/handouts-depression/what-you-should-know-01.pdf?ua=1>] Diakses pada tanggal 2 Oktober 2018.
- Harvey RA, Clark MA, Finke, R, **Lippincott Illustrated Reviews Series: Pharmacology**. 5<sup>th</sup> ed., Lippincott Williams Wilkins 2011: 141–6.
- Dipiro JT, Talbert RL, Yee GC, Matzke GR, Wella BG, Posey LM, **Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach**. 8th ed, McGraw-Hill Education 2011: 712–6.
- Direktorat Bina Farmasi Komunitas dan Klinik, Pharmaceutical Care Untuk Penderita Gangguan Depresif. Jakarta; Ditjen Bina Kefarmasian dan Alat Kesehatan Departemen Kesehatan 2007: 20–2.
- Trevor AJ, Katzung BG, Kruidering-Hall MM, Masters SB, **Katzung & Trevor's Pharmacology: Examination & Board Review**, 10ed, McGraw-Hill 2013: 244–8.
- Hamilton BE, Minino AM, Martin JA, Kochanek KD, Strobino DM, Guyeret B. **Annual summery of vital statistics**, Pediatrics, 2005: 119: 345–60.
- Ackman RG, **Fatty Acid Composition in Fish Oil**, Academic Press, London 1982.
- Ikhrawan, **Minyak Ikan dan Omega-3**, Jakarta: Cakrawala 2004.
- Weitz D, Weintraub H, Fisher E, Schwartzbard AZ. **Fish Oil for the Treatment of Cardiovascular Disease**. *Cardiology in review*. 2010; 18(5): 258–263. doi:10.1097/CRD.0b013e3181ea0de0.
- Haris WS, **Review: fish oil supplementation: evidence for health benefits**, Cleveland Clinic J. of Medicine, 2004; 71(3): 208–19
- Lakhwani, Lalit KT, Sudheer SP, Veerendra PA, Rajendra N, Prem P, Pradeep, **Omega-3 fatty acids have antidepressant activity in forced swimming test in Wistar rats**. *Acta poloniae pharmaceutica*, 2007: 64: 271–6
- Martins JG. EPA but not DHA appears to be responsible for the efficacy of omega-3 long chain polyunsaturated fatty acid supplementation in depression: evidence from a meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of the American College of Nutrition* 2009; 28(5): 525–42
- Sublette ME, Ellis SP, Geant AP, Mann JJ. Meta analysis of the effects of Eicosapentaenoic Acid (EPA) in clinical trials in depression. *Journal of Clinical Psychiatry* 2011; 72(12): 1577–84.
- Haberka M, Mizia-Stec K, Mizia M, Gieszczyk K, Chmiel A, Sitnik-Warchulska K, et al. Effects of n-3 polyunsaturated fatty acids on depressive symptoms, anxiety and emotional state in patients with acute myocardial infarction. *Pharmacol Rep* 2013; 65: 59–68
- Al-Araimi T, Al Bulushi YM, Ali BH, Essa MM, Al-Adawi S. **Antidepressant-like activity of fish oil, with and without fluoxetine, in two behavioral despair paradigms in experimental mice**. *Current Pharmacogenomics and Personalized Medicine*, 2015; 13(2): 84–9
- Popoli M, Brunello N, Perez J, Racagni G. **J. Second messenger-regulated protein kinases in the brain: their functional role and the action of antidepressant drugs**, *Neurochem*, 2000: 74: 21–33
- McNamara RK, **Role of Omega-3 fatty acids in the etiology, treatment, and prevention of depression: Current status and future directions**, *Journal of Nutrition & Intermediary Metabolism*, 2016: 5: 96–106
- Grosso G, Galvano F, Marventano S, et al. Omega-3 Fatty Acids and Depression: Scientific Evidence and Biological Mechanisms. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2014; 2014: 313570. doi:10.1155/2014/313570.
- Wani AL, Bhat SA, Ara A. Omega-3 fatty acids and the treatment of depression: a review of scientific evidence. *Integr med res* 2015; 4: 132–41.
- Marangell LB, Martinez JM, Zboyan HA, Kertz B, Kim HF, Puryear LJ. A double-blind, placebo-controlled study of the omega-3 fatty acid docosahexaenoic acid in the treatment of major depression. *Am J Psychiatry* 2003; 160: 996–8.
- Parker G, Gibson N, Brotchie H, Heruc G, Rees A, Hadzi-Pavlovic D. Omega-3 fatty acids and mood disorders. *Am J Psychiatry* 2006; 163: 969–78.