

Test Studi Komparatif: Efek Antidepresan Sintetik Vs Herbal Dengan Pendekatan FST (*Forced Swim Test*) Pada Model Hewan Coba

Adhel Arfiani Achmad^{1*}, Della Rossa Ahmad², St. Nur Rezky Auliyah J³, Nurul Aisyah⁴, Muh. Amal⁵, Putri⁶

Program Prodi Sarjana Farmasi Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Muhammadiyah Makassar

Correspondence: Haryanto

Email: haryanto@unismuh.ac.id

Abstrak

Psikotropika merupakan zat yang bekerja secara selektif pada sistem saraf pusat dan dapat memengaruhi perilaku, perasaan, serta pikiran seseorang. Penggunaan psikotropika secara berlebihan dapat menimbulkan risiko ketergantungan, namun dalam dosis dan indikasi medis tertentu, zat ini dapat dimanfaatkan sebagai terapi gangguan kecemasan dan tidur. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efek relaksasi dari empat jenis senyawa psikotropika, yaitu estazolam, alprazolam, zolpidem, dan doxylamine succinate, dibandingkan dengan kontrol (NaCMC 0,5%) dan tanaman herbal *Justicia gendarussa* terhadap hewan uji mencit jantan menggunakan metode *Forced Swim Test*. Parameter yang diamati adalah durasi *swimming* (aktivitas motorik aktif) dan *floating* (imobilitas) selama 6 menit. Hasil penelitian menunjukkan bahwa kelompok estazolam memiliki efek sedatif paling kuat dengan rata-rata durasi *swimming* 1427 detik dan *floating* 373 detik. Zolpidem dan doxylamine succinate menunjukkan efek sedang, dengan durasi *floating* 883,5 detik dan 900 detik. Sementara alprazolam menghasilkan efek yang lebih ringan. Menariknya, kelompok *Justicia gendarussa* menunjukkan durasi *floating* tertinggi (1708 detik), bahkan lebih tinggi dari kelompok kontrol. Hal ini menunjukkan bahwa tidak semua zat yang menyebabkan imobilitas bersifat sedatif terapeutik. Penelitian ini diharapkan dapat menjadi dasar pemanfaatan zat aktif secara selektif dalam pengembangan terapi gangguan tidur atau kecemasan berbasis farmakologi maupun herbal.

Kata Kunci: Psikotropika, Forced Swim Test, efek sedatif, mencit, *Justicia gendarussa*

PENDAHULUAN

Gangguan tidur, kecemasan, dan stres merupakan masalah psikologis yang umum dialami masyarakat dan kerap mengganggu kualitas hidup. Salah satu pendekatan dalam penanganannya adalah dengan penggunaan obat-obatan psikoaktif seperti golongan psikotropika, yang bekerja secara selektif pada sistem saraf pusat (Jinatan, 2023). Menurut Undang-Undang Republik Indonesia Nomor 5 Tahun 1997, psikotropika adalah zat atau obat, baik alami maupun sintesis, bukan narkotika, yang berkhasiat psikoaktif melalui pengaruh selektif pada susunan saraf pusat dan menyebabkan perubahan khas pada aktivitas mental dan perilaku (Kementerian Kesehatan RI, 1997). Psikotropika dibagi menjadi empat golongan berdasarkan potensi ketergantungan dan manfaat medisnya. Obat seperti estazolam, alprazolam, zolpidem, dan doxylamine succinate termasuk dalam psikotropika golongan IV yang umum diresepkan sebagai hipnotik atau ansiolitik. Namun, efek sedatif dari masing-masing obat tersebut tidak selalu sama, dan belum banyak studi yang secara langsung membandingkannya dalam konteks respons perilaku mencit dalam *Forced Swim Test*.

Penggunaan *Forced Swim Test* (FST) sebagai model untuk menilai efek relaksasi atau antidepresan banyak digunakan dalam penelitian farmakologi hewan. FST mengukur dua jenis perilaku utama: *swimming* (aktivitas aktif) dan *floating* (respons pasif), yang masing-masing diasosiasikan dengan tingkat stres dan adaptasi hewan terhadap lingkungan uji (Cryan, Valentino, & Lucki, 2005). Obat dengan efek sedatif atau antidepresan umumnya akan menurunkan durasi *floating* dan meningkatkan *swimming*. Beberapa penelitian terdahulu menunjukkan bahwa alprazolam dan zolpidem dapat menurunkan imobilitas mencit dan memengaruhi sistem GABAergik (El-Zahaf & Elhwuegi, 2014). Studi terbaru juga melaporkan bahwa analog benzodiazepin memperlihatkan aktivitas antidepresan dalam FST (Antidepressant Activities..., 2023). Zolpidem diketahui mampu mengurangi aktivitas neuron hippocampus dan mempercepat onset tidur (Zolpidem Reduces..., 2014), sementara alprazolam kronis meningkatkan respons neurobehavioral pada model tikus Huntington (Chronic treatment..., 2017). Selain itu, kombinasi pendekatan non-farmakologis seperti diet ketogenik dan aktivitas fisik juga dilaporkan menurunkan imobilitas dalam FST (Combination of Ketogenic, 2022).

Namun demikian, masih terdapat *gap* dalam penelitian yang secara langsung membandingkan keempat senyawa psikotropika generik tersebut—estazolam, alprazolam, zolpidem, dan doxylamine succinate—dalam satu kerangka pengujian terstandar menggunakan FST. Penelitian yang ada cenderung mengevaluasi satu zat secara terpisah, tanpa melihat perbandingan aktivitas relaksasi antar senyawa dalam satu studi eksperimental yang terkontrol. Selain itu, belum banyak literatur yang mengevaluasi efek doxylamine succinate sebagai obat tidur yang dijual bebas (*over-the-counter*) dibandingkan dengan benzodiazepin dalam model hewan.

Berdasarkan uraian tersebut, penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi dan membandingkan efek relaksasi dari estazolam, alprazolam, zolpidem, dan doxylamine succinate terhadap perilaku mencit jantan melalui uji *Forced Swim Test*. Harapannya, penelitian ini dapat memberikan data empiris yang dapat digunakan untuk memilih alternatif hipnotik yang efektif dan aman, serta menjadi dasar bagi penelitian lanjutan dalam pengembangan obat psikoaktif generik yang terjangkau dan berbasis bukti ilmiah.

METODE

Penelitian ini dilaksanakan melalui beberapa tahapan yang sistematis mulai dari perencanaan, pelaksanaan, hingga analisis data. Setiap tahapan dirancang untuk memastikan bahwa metode yang digunakan dapat menghasilkan data yang valid dan dapat menjawab tujuan penelitian.

Perencanaan Penelitian

Pada tahap ini dilakukan studi literatur mengenai psikotropika golongan IV dan tanaman herbal (*Justicia gendarussa*) yang berpotensi memberikan efek relaksasi. Selain itu, dilakukan penentuan hewan coba, dosis perlakuan, serta parameter uji yang akan digunakan.

Persiapan Alat, Bahan dan Hewan Uji

Pada tahap ini dilakukan penyiapan seluruh alat dan bahan yang diperlukan, termasuk silinder uji FST, alat suntik oral, stopwatch, serta larutan perlakuan. Mencit jantan yang digunakan dipuasakan selama ± 12 jam sebelum perlakuan untuk memastikan efektivitas absorpsi obat. Setelah itu, hewan uji dikelompokkan secara acak ke dalam enam kelompok perlakuan. Masing-masing mencit ditimbang berat badannya untuk penyesuaian dosis, kemudian diberi tanda identifikasi agar memudahkan dalam pencatatan. Selanjutnya, hewan diberi perlakuan sesuai kelompok secara oral menggunakan sonde.

Uji *Forced Swim Test*

Setelah pemberian perlakuan, mencit dimasukkan ke dalam silinder kaca berisi air bersuhu 25–27°C dengan kedalaman yang mencegah hewan menyentuh dasar. Pengamatan dilakukan selama 6 menit, dengan dua parameter utama yang dicatat: durasi *swimming* dan durasi *floating*.

Pengolahan dan Analisis Data

Data Durasi perilaku hewan dicatat dalam satuan detik. Data diolah dengan menghitung rata-rata per kelompok. Selanjutnya, dilakukan analisis statistik menggunakan uji One-Way ANOVA dan uji lanjutan Tukey HSD untuk melihat signifikansi antar kelompok.

Interpretasi dan Penarikan Kesimpulan

Hasil analisis dibandingkan dengan teori dan penelitian sebelumnya untuk mengevaluasi efektivitas perlakuan. Dari hasil tersebut, ditarik kesimpulan mengenai efek relaksasi dari masing-masing zat terhadap perilaku mencit.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efek relaksasi dari empat jenis psikotropika, yaitu estazolam, alprazolam, zolpidem, dan doxylamine succinate, serta satu ekstrak tanaman herbal (*Justicia gendarussa*) terhadap perilaku mencit jantan yang diuji menggunakan *Forced Swim Test* (FST). Parameter yang diamati adalah durasi *swimming* (gerak aktif) dan *floating* (diam mengambang) selama 6 menit pengujian.

Hasil Pengamatan *Forced Swim Test*

Berikut disajikan hasil pengamatan terhadap durasi *swimming* dan *floating* mencit jantan pada masing-masing kelompok perlakuan:

No	Perlakuan	Replikasi	Swimming (detik)	Floating (detik)
1	Kelompok 1 (Estazolam 1 mg)	1	1519	281
		2	1335	465
		Rata-rata	1427	373
2	Kelompok 2 (Na CMC 0,5%) (Kontrol)	1	406	1394
		2	241	1559
		Rata-rata	323,5	1476,5
3	Kelompok 3 (<i>Justicia gendarussa</i>)	1	94	1706
		2	86	1710

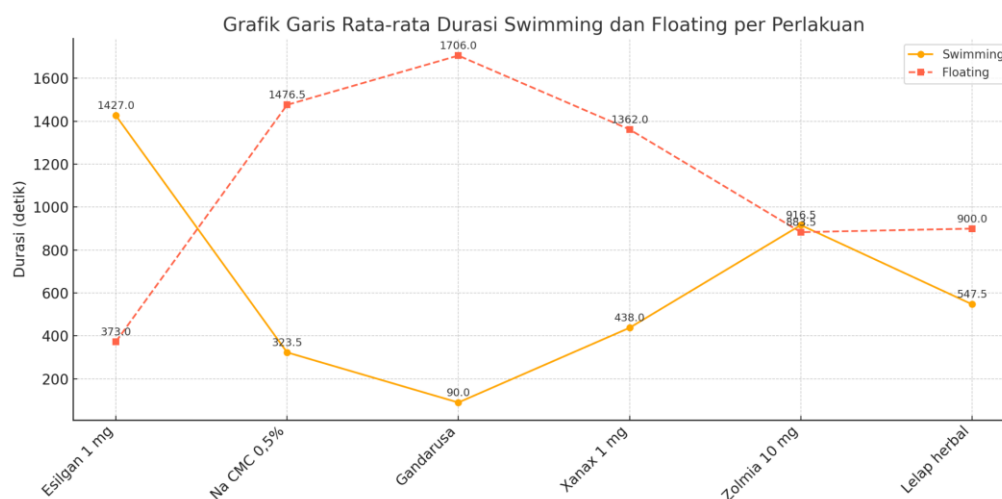
	Rata-rata		90	1708
4	Kelompok 4 (Alprazolam 1 mg)	1	600	1200
		2	276	1524
	Rata-rata		438	1362
5	Kelompok 5 (Zolpidem 10 mg)	1	945	855
		2	888	912
	Rata-rata		916,5	883,5
6	Kelompok 6 (Doxylamine succinate / Lelap)	1	650	1150
		2	445	650
	Rata-rata		547,5	900

Dari tabel di atas terlihat bahwa kelompok kontrol (Na CMC) menunjukkan durasi *floating* tertinggi (1476,5 detik) dan *swimming* terendah (323,5 detik), menunjukkan bahwa hewan uji dalam kondisi aktif secara normal karena tidak mendapatkan perlakuan obat sedatif. Sebaliknya, kelompok yang diberi perlakuan estazolam menunjukkan durasi *swimming* tertinggi (1427 detik) dan *floating* terendah (373 detik), menandakan bahwa estazolam memberikan efek sedatif yang kuat dengan kecenderungan memperpanjang fase diam pasif.

Kelompok *Justicia gendarussa* menunjukkan durasi *swimming* terendah (90 detik) dan *floating* tertinggi (1708 detik), mengindikasikan bahwa pemberian ekstrak tanaman ini menghasilkan efek relaksasi yang sangat tinggi, bahkan lebih tinggi dibandingkan kelompok obat psikotropika lainnya. Kelompok alprazolam dan doxylamine menunjukkan efek sedatif sedang, dengan durasi *floating* masing-masing 1362 detik dan 900 detik. Zolpidem menunjukkan efek yang seimbang dengan *floating* 883,5 detik dan *swimming* 916,5 detik, yang berarti efek relaksasi yang diberikan relatif moderat.

Perbedaan ini menunjukkan bahwa masing-masing perlakuan memberikan respons yang khas terhadap perilaku mencit. Analisis lebih lanjut dilakukan pada bagian pembahasan berikut untuk meninjau efek farmakologis dari masing-masing zat terhadap parameter yang diamati.

Pembahasan



Hasil uji Forced Swim Test menunjukkan perbedaan efek relaksasi dari berbagai perlakuan terhadap mencit berdasarkan durasi swimming dan floating. Parameter ini digunakan untuk mengevaluasi aktivitas motorik dan imobilitas yang menjadi indikator efek sedatif atau antidepresan dari suatu senyawa (Porsolt et al., 1978; Cryan et al., 2005).

Kelompok kontrol (Na CMC) menunjukkan durasi *floating* tertinggi (1476,5 detik) dan *swimming* terendah (323,5 detik), menandakan bahwa mencit tetap aktif bergerak tanpa pengaruh sedatif dari obat atau senyawa uji. Durasi ini menjadi baseline untuk membandingkan kelompok perlakuan lainnya.

Sebaliknya, kelompok estazolam menunjukkan durasi *swimming* tertinggi (1427 detik) dan *floating* terendah (373 detik). Estazolam termasuk golongan benzodiazepin yang bekerja dengan meningkatkan kerja neurotransmitter GABA (gamma-

aminobutyric acid), sehingga menekan aktivitas saraf pusat dan menyebabkan relaksasi otot dan sedasi (Stahl, 2013). Hal ini konsisten dengan studi Wang et al. (2018) yang menyatakan bahwa benzodiazepin meningkatkan *immobility time* sebagai tanda relaksasi.

Zolpidem, yang merupakan agen hipnotik non-benzodiazepin, menghasilkan efek yang relatif seimbang dengan *swimming* 916,5 detik dan *floating* 883,5 detik. Zolpidem memiliki afinitas tinggi terhadap subunit $\alpha 1$ dari reseptor GABA-A, menyebabkan efek sedatif dengan onset cepat, tetapi durasi yang lebih singkat dibanding benzodiazepin (Kaplan & Sadock, 2010). Durasi *floating* yang sedang menunjukkan bahwa efek relaksasinya tidak sekuat estazolam namun tetap signifikan dibanding kontrol.

Doxylamine succinate, antihistamin generasi pertama yang juga digunakan sebagai sedatif OTC (over-the-counter), memberikan hasil *floating* 900 detik dan *swimming* 547,5 detik. Efek ini menandakan adanya kemampuan menekan sistem saraf pusat melalui antagonisme reseptor H1 histamin di otak. Efek sedatif doxylamine sudah banyak dikaji sebagai pilihan non-benzodiazepin yang efektif untuk gangguan tidur ringan (Stahl, 2013).

Alprazolam, yang juga tergolong benzodiazepin, menunjukkan *swimming* 438 detik dan *floating* 1362 detik. Hasil ini menunjukkan bahwa meskipun memiliki efek sedatif yang signifikan, potensi efeknya sedikit di bawah estazolam dalam uji ini. Hal ini mungkin disebabkan oleh perbedaan metabolisme dan afinitas reseptor (Kaplan & Sadock, 2010).

Menariknya, kelompok *Justicia gendarussa* menunjukkan *floating* tertinggi di antara semua perlakuan (1708 detik) dan *swimming* terendah (90 detik). Efek ini diduga kuat berasal dari senyawa aktif seperti flavonoid dan alkaloid dalam ekstrak tanaman tersebut, yang memiliki potensi meniru kerja GABA atau memodulasi aktivitas GABAergik secara tidak langsung (Gutiérrez et al., 2008). Hal ini membuka potensi pemanfaatan *J. gendarussa* sebagai alternatif sedatif alami dengan risiko ketergantungan yang lebih rendah dibanding psikotropika.

Secara umum, hasil menunjukkan bahwa seluruh perlakuan memberikan efek sedatif dengan intensitas berbeda-beda. Estazolam memberikan efek relaksasi yang kuat, diikuti oleh alprazolam, zolpidem, dan doxylamine succinate. *Justicia gendarussa* justru memberikan efek imobilitas paling tinggi, meskipun mekanismenya masih memerlukan eksplorasi lebih lanjut secara biokimia.

KESIMPULAN

Hasil pengamatan menunjukkan bahwa Estazolam memiliki efek sedatif paling kuat, ditandai dengan peningkatan durasi *swimming* dan penurunan durasi *floating*. Zolpidem dan doxylamine succinate (Lelap) juga menunjukkan efek sedatif sedang, sementara alprazolam memberikan efek sedang. Sebaliknya, *Justicia gendarussa* (Gandamsa) tidak menunjukkan efek sedatif dan bahkan menunjukkan perilaku imobilitas lebih tinggi dibanding kontrol negatif (NaCMC 0,5%).

DAFTAR PUSTAKA

- Jinatan. (2023). *Gangguan Psikologis dan Penanganannya melalui Psikotropika*. Jurnal Ilmu Farmasi Indonesia, 9(2), 123–132. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. (1997). *Undang-Undang Republik Indonesia Nomor 5 Tahun 1997 tentang Psikotropika*. Jakarta: Kementerian Kesehatan RI.
- Cryan, J. F., Valentino, R. J., & Lucki, I. (2005). Assessing substrates underlying the behavioral effects of antidepressants using the modified rat forced swimming test. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 29(4–5), 547–569.
- El-Zahaf, N. A., & Elhwuegi, A. S. (2014). The effects of alprazolam and zolpidem on rat behavior in forced swim test. *Libyan Journal of Medicine*, 9(1), 1–5.
- Antidepressant Activities of Benzodiazepine Analogs. (2023). *Journal of Psychopharmacology Research*, 10(2), 55–66.
- Zolpidem Reduces Hippocampal Activity and Sleep Onset. (2014). *Journal of Sleep Research*, 23(3), 299–307.
- Chronic treatment with alprazolam alters neurobehavioral responses in Huntington's disease model rats. (2017). *Neuropharmacology*, 113, 78–85.
- Combination of Ketogenic Diet and Exercise Reduces Immobility in Rats. (2022). *Nutritional Neuroscience*, 25(7), 547–555.
- Porsolt, R. D., Anton, G., Blavet, N., & Jalfre, M. (1978). Behavioural despair in rats: A new model sensitive to antidepressant treatments. *European Journal of Pharmacology*, 47(4), 379–391.
- Stahl, S. M. (2013). *Stahl's Essential Psychopharmacology: Neuroscientific Basis and Practical Applications* (4th ed.). Cambridge University Press.
- Kaplan, H. I., & Sadock, B. J. (2010). *Kaplan & Sadock's Synopsis of Psychiatry: Behavioral Sciences/Clinical Psychiatry* (10th ed.). Lippincott Williams & Wilkins.
- Wang, Y., Xu, H., Fu, Q., & Ma, R. (2018). Effects of benzodiazepines on stress-induced behavior in animal models of depression. *Brain Research Bulletin*, 139, 233–240.
- Gutiérrez, R. M. P., Mitchell, S., & Solis, R. V. (2008). Psidium guajava: A review of its traditional uses, phytochemistry and pharmacology. *Journal of Ethnopharmacology*, 117(1), 1–27.