

## BAB II TINJAUAN PUSTAKA

### A. Tanaman Pepaya



**Gambar 1. Tanaman Pepaya (*Carica pepaya* L.)**

(Sumber: Dokumentasi pribadi)

Pepaya adalah tanaman buah dari famili Caricaceae yang terdapat di Amerika Tengah dan Hindia Barat bahkan sampai sekitar Meksiko dan Costa Rica. Tanaman pepaya banyak ditanam di daerah tropis maupun subtropis, di daerah kering maupun basah ataupun di dataran dan pegunungan sampai 1000 meter di atas permukaan laut (mdpl). Buah pepaya merupakan buah meja berkualitas dan mengandung gizi tinggi (Kharisma, 2017).

#### 1. Klasifikasi Tanaman Pepaya

Pada sistematika (taksonomi) tumbuh-tumbuhan, tanaman pepaya diklasifikasikan sebagai berikut ini (Septiningsih, 2008):

Kingdom : Plantae  
Subkingdom : Tracheobionta  
Superdivisio : Spermatophyta  
Divisio : Magnoliophyta  
Kelas : Magnoliopsida  
Subkelas : Dilleniidae  
Ordo : Violales  
Famili : Caricaceae  
Genus : *Carica* L.  
Spesies : *Carica pepaya* L.

Tumbuhan ini mempunyai nama lain adalah kates (Sunda, Nusa Tenggara), telo gantung, gandul (Jawa), dan gedang (Nusa Tenggara,

Sunda). Betic, Bala, Shi Kylo, Ralempaya, Pisang Katuka, Kaliki, Kayu Pundi (Sumatera), Pepaya (Sumatera, Sulawesi, Maluku), Tapaya (Maluku, Irian). Produk Alami Medung, Pisang Malaka, Produk Alami Hewani, Gula Manis, Manzan (Kalimantan). Kampaja, Kalujawa, Kapala, Panja (Nusa Tenggara). Kaliki, Sumoyori, Jawa Unti (Sulawesi). Sampain, asawa, menam, Siberia (Irian). Nama yang tidak asing lagi adalah papaw tree (Inggris), papayer (Prancis), dan melonenbaum (Jerman) (Kharisma, 2017).

## 2. Morfologi tanaman

Pohonnya tidak bercabang, berongga, batang bulat, ada benjolan bekas tangkai daun yang sudah jatuh, tidak berkayu. Daun terkumpul di ujung batang, berbagi menjari. Buah bentuknya bulat maupun memanjang tergantung jenis, dan buah tua berwarna kekuningan / jingga dan buah muda berwarna hijau, di tengah tengah mempunyai rongga besar; bertangkai buah pendek. Biji diselimuti lapisan tipis dan warnanya hitam (Septiningsih, 2008).

## 3. Kandungan Kimia

Bagian tanaman pepaya yang paling banyak dimanfaatkan adalah daunnya. Daun pepaya tidak hanya mengandung zat kimia yang biasa digunakan untuk melembutkan daging tetapi juga untuk menghindari terjadinya konstipasi, zat kalsiumnya yang tinggi untuk mengatasi penyakit encok, rematik, dan berbagai penyakit tulang lainnya (Bayu dan Novairi, 2013).

Zat yang terkandung dalam tanaman pepaya adalah senyawa alkaloid, flavonoid, saponin, dan tanin (Depkes RI, 1989). Afrianti *et al.*, (2014) mengemukakan bahwa daun pepaya memiliki kandungan kimia flavonoid. Ekstrak daun pepaya terkandung senyawa kimia diantaranya yaitu flavonoid, tanin, alkaloid karpain dan enzim papain (Eleazu *et al.*, 2012). Ekstrak etanol daun pepaya terdapat enzim papain, tannin, alkaloid, saponin dan flavonoid, selain itu daun serta akarnya juga mengandung polifenol dan bijinya mengandung saponin (Mahatriny, 2014). Isolasi senyawa alkaloid daun pepaya yang dimasukkan pelarut kloroform menunjukkan keberadaan senyawa alkaloid *carpaine* (Bulla *et al.*, 2020).

**3.1 Flavonoid.** Flavonoid adalah suatu sistem aromatik yang terkonjugasi, zat ini terdapat pada semua tumbuhan yang mempunyai pembuluh, terikat pada gula glikosida dan aglikon flavonoid yang terdapat pada beberapa kombinasi glikosida (Harbone, 1987).

Flavonoid mempunyai banyak pigmen dan terdapat pada semua tumbuhan. Flavonoid berperan penting dalam menjaga permeabilitas dan melebarkan pembuluh darah yang sempit. Menurut Wang (2019) flavonoid bekerja dengan menurunkan regulasi jalur KLF11/SIRT1-MAO-A, menghambat artikulasi dan aksi MAO-An, dan memperpanjang level sinaptik monoamina.

**3.2 Alkaloid.** Alkaloid adalah senyawa organik yang terdapat di alam bersifat basa atau alkali dan sifat basa ini disebabkan karena adanya atom N dalam molekul senyawa tersebut dalam struktur lingkaran heterosiklik atau aromatis, dan dalam dosis kecil dapat memberikan efek farmakologis pada manusia dan hewan. Selain itu ada beberapa pengecualian, dimana termasuk golongan alkaloid tapi atom N nya terdapat di dalam rantai lurus atau alifatis. Biasanya senyawa alkaloid dapat diperoleh dengan cara mengekstraksi bahan tumbuhan memakai air yang diasamkan yang melarutkan alkaloid sebagai garam atau bahan tumbuhan dapat dibasakan dengan natrium karbonat dan alkaloid basa dalam bentuk bebas diekstraksi dengan pelarut organik seperti kloroform atau eter (Robinson, 1995). Senyawa alkaloid memiliki aktivitas antidepresan dengan cara menurunkan kadar hormon adrenokortikotropik, menghambat enzim *monoamine oksidase* (MAO), berperan dalam peningkatan kadar serotonin dan BDNF di otak. Efek antidepresan dimiliki oleh polifenol dan flavonoid yang bekerja dengan meningkatkan hormon serotonin (5-HT), norepinefrin (NE), dan kadar BDNF otak. Selain itu, aktivitas *monoamine oksidase* (MAO) dapat diturunkan oleh senyawa flavonoid (Puspitasari, 2017).

**3.2.1 Alkaloid Karpain.** Daun pepaya mengandung bahan aktif alkaloid karpain. Alkaloid karpain adalah salah satu bahan aktif dari biji pepaya yang juga bersifat sebagai insektisida nabati (Kurnia *et al.*, 2012). Senyawa alkaloid karpain pada daun pepaya mempunyai potensi sebagai antidiare, antibakteri, antioksidan, serta bisa juga digunakan sebagai antidepresan alami. Menurut Burdick (2016), alkaloid karpain dapat larut dalam air. Hal tersebut dikarenakan senyawa alkaloid yang terkandung dalam daun pepaya merupakan senyawametabolit sekunder yang berfungsi sebagai antioksidan (Aini *et al.*, 2013), dan bersifat basa (Ningrum *et al.*, 2016)

**3.3 Tanin.** Tanin adalah senyawa fenol dengan berat molekul yang cukup tinggi, mengandung gugus hidroksil dan kelompok lain yang cocok (seperti karboksil) untuk membangun suatu bentuk

kompleks yang efektif dengan protein dan makro molekul yang lain dibawah kondisi lingkungan tertentu yang telah dipelajari. Tanin merupakan bentuk kompleks dari protein, pati, selulosa dan mineral (Horvath, 1981). Mekanisme tannin sebagai antidepresan adalah penurunan hiperaktivitas aksis *hipotalamus-pituitari-adrenal* (HPA), menurunkan respon inflamasi, pemulihan sistem monoaminergik melalui penghambatan enzim *monoamine oksidase* (MAO) dan modulasi monoamin melalui jaringan saraf pada aksis otak-pencernaan, serta memulihkan proses produksi serta perkembangan sel saraf (Syamsudin, 2017).

**3.4 Saponin.** Saponin adalah senyawa aktif permukaan yang dapat membentuk gelembung jika dikocok di air. Saponin memiliki sifat hemolisis, dan bila diinjeksikan langsung ke dalam aliran darah akan sangat beracun, akan tetapi tidak berbahaya jika menggunakan mulut, oleh itu saponin biasa digunakan sebagai penambah bahan dalam minuman non-alkohol/*beverages*. Saponin adalah senyawa stabil, tetapi lama kelamaan bisa berubah sebagian ke dalam zat yang tidak aktif (Evans, 2002). Saponin memiliki aktivitas antidepresan dengan mekanisme mengatur sistem serotonergik dan asetilkolin (Adelina, 2013).

## B. Simplisia

### 1. Pengertian simplisia

Simplisia adalah bahan alam yang dipakai untuk bahan obat dan belum mengalami pengolahan apapun dan juga berupa bahan yang telah dikeringkan. Simplisia diklarifikasikan menjadi simplisia nabati, simplisia hewan dan simplisia (mineral).

Simplisia nabati merupakan simplisia tumbuhan utuh, bagian tumbuhan atau eksudat tumbuhan. Eksudat tumbuhan adalah isi sel yang spontan keluar dari tumbuhan atau isi sel yang dengan cara tertentu dipisahkan dari tumbuhannya dan belum berupa senyawa kimia murni (Depkes RI, 2000).

### 2. Pembuatan simplisia

Tahapan dari pembuatan simplisia meliputi tahapan yang dimulai dengan pengumpulan bahan baku, sortasi basah, pencucian, pengepakan, penyimpanan perubahan bentuk, pengeringan, dan sortasi kering.

Simplisia yang dipakai ialah simplisia nabati dan bagian yang dipakai adalah batang. Pengambilan dilaksanakan saat tanaman mengalami perubahan pertumbuhan dari vegetatif ke generatif yaitu dengan mulai berbunganya tanaman atau mulai masakny buah. Pada saat menumpuknya senyawa aktif pada kondisi tinggi sehingga mempunyai mutu bagus (Gunawan, 2004).

### **3. Pencucian dan pengeringan simplisia**

Pencucian dilaksanakan untuk membersihkan tanah dan pengotor lainnya yang menempel dibahan simplisia. Pencucian menggunakan air bersih. Menurut Frazier *et al.* (1978), mengemukakan bahwa satu kali pencucian sayuran bisa menghilangkan 25% dari jumlah mikroba basal, dan bila tiga kali pencucian, maka jumlah mikroba yang tersisa hanya 42% dari jumlah mikroba basal.

Pengeringan simplisia bertujuan untuk mengambil simplisia yang tidak mudah rusak, dan dapat disimpan dalam jangka panjang. Dengan melakukan pengurangan kadar air dan menghentikan reaksi enzimatik akan mencegah menurunnya mutu atau rusaknya simplisia. Suhu yang digunakan dalam pengeringan biasanya antara 40-60°C dan untuk hasil yang bagus dari proses suatu pengeringan ialah simplisia yang mengandung kadar air kurang dari 10%. Waktu pengeringan yang digunakan juga banyak variasi, semua tergantung jenis bahan yang dikeringkan misalnya daun, kayu, rimpang, atau bunga. Hal yang perlu dipertimbangkan dalam suatu pengeringan adalah kebersihannya (khususnya pengeringan menggunakan sinar matahari), kelembapan suatu udara, aliran udara dan ketebalan suatu bahan dan tidak saling menumpuk (Ballitro, 2008).

### **4. Penyimpanan**

Penyimpanan simplisia harus dipastikan bahwa simplisia benar-benar kering atau kadar air harus kurang dari 10%. Menyimpan suatu simplisia harus dalam wadah yang tidak bersifat toksik dan tidak bereaksi dengan bahan lain, hindari dari cemaran mikroba, serangga, kotoran, sehingga tidak menimbulkan terjadinya suatu reaksi perubahan warna, bau hingga rasa pada simplisia, simplisia terlindungi dari penguapan kandungan aktif, pengaruh cahaya, oksigen maupun uap air, dan suhunya tergantung pada sifat suatu simplisia (Gunawan, 2004).

## C. Ekstrak

### 1. Penyimpanan

Dalam penyimpanan ekstrak, harus dalam keadaan benar-benar kering atau kadar air ekstrak kurang dari 10%. Ekstrak dapat disimpan dalam wadah yang tidak bersifat racun dan tidak dapat bereaksi dengan senyawa lain, terhindar dari cemaran mikroorganisme, pengotor, serangga sehingga tidak terjadinya reaksi perubahan warna, bau hingga rasa pada ekstrak (Gunawan, 2004).

### 2. Pengertian ekstrak

Ekstrak adalah zat pekat yang diperoleh dengan mengekstraksi zat aktif dari simplisia nabati atau simplisia hewani menggunakan pelarut yang sesuai kemudian semua atau hampir semua pelarut diuapkan dan massa atau serbuk yang tersisa diperlakukan sedemikian hingga memenuhi baku yang telah ditetapkan (Depkes RI, 1995).

Ekstrak adalah zat kering, kental, cair dibuat dengan penyaringan suatu simplisia nabati atau hewani dengan cara yang sesuai, dan tidak terpengaruh cahaya matahari secara langsung (Kemenkes, 2009). Ekstraksi merupakan suatu prosedur yang dilaksanakan untuk mendapat kandungan zat kimia dari jaringan tumbuhan atau hewan. Ekstrak adalah sediaan kering, kental atau cair didapatkan dengan menyari simplisia nabati atau hewani dengan cara sesuai, di luar pengaruh cahaya matahari langsung, ekstrak kering harus mudah digerus menjadi serbuk. Cairan penyari yang di gunakan adalah air, etanol, dan campuran dari air etanol (Depkes RI, 2000).

### 3. Metode ekstraksi

Salah satu metode yang digunakan untuk penemuan obat tradisional adalah metode ekstraksi. Pemilihan metode ekstraksi tergantung pada sifat bahan dan senyawa yang akan diisolasi. Sebelum memilih suatu metode, target ekstraksi perlu ditentukan terlebih dahulu (Sarker *et al.*, 2006). Ekstraksi serbuk kering jaringan tumbuhan dapat dilakukan secara maserasi, refluks, atau soxhletasi dengan menggunakan pelarut yang tingkat kepolarannya berbeda (Putra *et al.*, 2014).

**3.1 Maserasi.** Maserasi merupakan metode yang sederhana, tetapi masih digunakan secara luas. Prosedurnya dilakukan dengan merendam bahan tanaman (simplisia) dalam pelarut yang sesuai dalam wadah tertutup pada suhu kamar. Metode ini sesuai baik untuk ekstraksi pendahuluan konsentrasi metabolit dalam ekstrak dan dalam

bahan tanaman. Setelah ekstraksi, residu bahan tanaman (maserat) harus dipisahkan dari pelarut. Kelemahan utama dari maserasi adalah prosesnya cukup memakan waktu yang lama, dapat berlangsung beberapa jam sampai beberapa minggu. Ekstraksi secara menyeluruh juga dapat menghabiskan sejumlah besar volume pelarut dan berpotensi dapat hilangnya metabolit. Selain itu, beberapa senyawa tidak terekstraksi secara efisien jika kurang terlarut dalam temperatur kamar. Dilain pihak, dikarenakan ekstraksi dilakukan pada temperatur kamar, maserasi tidak menyebabkan degradasi dari metabolit yang tidak tahan panas, pengadukan sekali ataupun secara konstan (dengan menggunakan alat pengocok mekanik untuk menjamin kehomogenan) dapat meningkatkan ekstraksi (Ditjen POM, 2000).

**3.2 Perkolasi.** Istilah perkolasi berasal dari kata '*percolare*' yang artinya penetesan. Adalah ekstraksi yang dilakukan dengan meneteskan cairan penyari dalam wadah bulat dan berongga atau kerucut (perkolator), yang memiliki jalan masuk dan keluar. Bahan ekstraksi yang dimasukkan secara berkelanjutan dari atas mengalir pelan melintasi simplisia yang berupa serbuk kasar. Melalui pembaharuan terus-menerus bahan pelarut berlangsung sesuai suatu maserasi bertingkat. apabila pada maserasi sederhana suatu ekstraksi sempurna dari simplisia tidak terjadi, karena kesetimbangan konsentrasi antara cairan dengan larutan di dalam sel di sekelilingnya dapat diatur, maka pada perkolasi dengan memasukkan bahan pelarut yang ekstraksi total secara teori adalah saling berkaitan dengan perbedaan konsentrasi yang baru, secara perlakuan diperoleh sampai 96% bahan yang telah terekstraksi. Sebelum perkolasi dilaksanakan, simplisia harus direndam dahulu dengan memakai pelarut dan dibiarkan membesar agar pelarut mudah masuk ke dalam sel. Pembesaran ini nantinya dapat menyebabkan pecah wadah. Pada pengisian simplisia tidak boleh adanya ruang rongga. Karena akan mengganggu cairan yang tidak teratur dan menyebabkan hasil ekstraks berkurang, tapi pada pengisian yang kompak dapat menghambat aliran pelarut bahkan bisa menghentikannya (Voight, 1994). Proses perkolasi meliputi beberapa tahapan yaitu pengembangan bahan, tahap perendaman antara, tahap perkolasi sesungguhnya (penampungan/penetesan perkolat) hingga diperoleh ekstrak (Depkes RI, 2000).

**3.3 Refluks.** Refluks merupakan suatu ekstraksi menggunakan pelarut pada suhu titik didihnya dalam jangka waktu tertentu saat

pelarut akan terkondensasi menuju pendingin dan kembali ke labu. Ekstraksi menggunakan pelarut pada suhu titik didihnya selama waktu tertentu dan jumlah pelarut terbatas yang cukup konstan dengan adanya pendingin balik. Metode ini mempunyai kekurangan yaitu terdegradasinya komponen yang tidak tahan panas (Ditjen POM, 2000).

**3.4 Soxhletasi.** Soxhletasi merupakan ekstraksi terus menerus memakai alat soxhlet yang dimana pelarut tersebut akan terkondensasi dari labu menuju pendingin, dan jatuh membasahi sampel dan mengisi bagian tengah alat soxhlet. Tabung sifon berisi dengan larutan ekstraksi dan ketika mencapai bagian atas tabung sifon, larutan itu akan kembali lagi ke labu (Ditjen POM, 2000). Pada ekstraksi ini, bagian tanaman yang telah digiling halus dimasukkan ke dalam kantong berpori (*thimble*) yang terbuat dari kertas saring yang kuat dan dimasukkan ke dalam alat soxhlet untuk dilakukan ekstraksi. Pelarut yang ada dalam labu akan dipanasi dan uapnya akan terjadi embun pada kondensor. Embunan pelarut ini akan mengalir turun menuju kantong berpori yang berisi bagian tanaman yang akan diekstrak. Kontak antara embunan pelarut dan bagian tanaman ini menyebabkan bahan aktif terekstraksi. Ketika ketinggian cairan dalam tempat ekstraksi meningkat hingga mencapai puncak kapiler maka cairan dalam tempat ekstraksi akan tersedot mengalir ke labu selanjutnya. Proses ini akan berlangsung terus-menerus dan dijalankan sampai tetesan pelarut dari pipa kapiler tidak lagi meninggalkan residu ketika diuapkan. Keuntungan proses ini jika dibandingkan dengan proses lainnya yaitu dapat mengekstrak bahan aktif dengan lebih banyak walaupun menggunakan pelarut yang lebih sedikit (Endarini, 2016).

#### **4. Pelarut**

Pelarut yang digunakan dalam melarutkan zat – zat aktif harus memenuhi beberapa kriteria. Pelarut yang digunakan harus murah, mudah diperoleh (Ansel 1989), bersifat netral, selektif (dapat menarik zat berkhasiat yang diinginkan) dan tidak mempengaruhi zat berkhasiat (Depkes RI, 1986).

Cairan penyari yang digunakan dalam penelitian adalah etanol 96%. Etanol dipertimbangkan sebagai penyari karena lebih selektif, kapang dan kuman sulit tumbuh dalam etanol diatas 20%, tidak beracun, netral, absorpsinya baik, etanol dapat bercampur dengan air pada segala perbandingan, panas yang diperlukan untuk pemekatan lebih sedikit (Ansel, 1986). Etanol dapat melarutkan alkaloida basa,

minyak menguap, glikosida, kurkumin, antraknon, flavonoid, steroid, dammar, klorofil, lemak, malam, tanin, dan saponin. Etanol tidak menyebabkan pembengkakan sel dan memperbaiki stabilitas pelarut (Depkes RI, 1987).

Proses penyarian ini digunakan pelarut etanol karena mampu mengekstraksi senyawa polar maupun nonpolar, tidak toksik, tidak ditumbuhi mikroba, serta mudah diuapkan. Keuntungan lainnya adalah menghambat kerja enzim serta dihasilkan suatu bahan aktif yang optimal dimana bahan pengotornya sebagian kecil larut dalam cairan pengekstraksi (Voigt, 1994).

## D. Sistem Depresi

### 1. Pengertian

Penyakit depresi merupakan suatu gangguan mental yang menonjolkan perubahan *mood* sebagai masalah utama, dengan berbagai sorotan klinis yaitu gangguan episode depresi, gangguan distimia, gangguan depresi mayor dan gangguan depresi bipolar dan unipolar (Depkes RI, 2007). Depresi adalah bagian dari lima penyakit yang paling umum di dunia. Pada tahun 2020, depresi menjadi penyebab utama kedua kecacatan secara global. Depresi digambarkan sebagai turunya suasana hati, kesulitan dalam berpikir, kehilangan minat dan fisik keluhan seperti sakit kepala, tidur terganggu, kehilangan energi dan berubah dalam dorongan seks (Dwyer *et al.*, 2011). Depresi dapat berpengaruh pada tingkat kortikosteron. Kortikosteron adalah glukokortikoid yang diproduksi oleh *adrenal cortex* sebagai respon terhadap ACTH (*corticotropic* hormon) dan merupakan pendahulu untuk *aldosterone*. Oleh karena itu, produksi glukokortikoid meningkat di bawah berbagai tekanan (Goymann *et al.* 2002).

Patofisiologi depresi dapat dijelaskan dengan beberapa teori. Teori amina biogenik mengatakan bahwa depresi disebabkan karena kekurangan (defisiensi) senyawa monoamin terutama serotonin dan noradrenalin. Oleh karena itu, depresi dapat dikurangi oleh obat dengan meningkatkan kesediaan serotonin, dan noradrenalin, misalnya antidepresan trisiklik ataupun MAO inhibitor. Tapi teori ini tidak dapat menjelaskan fakta mengapa onset obat-obat antidepresan umumnya lama (> 4minggu setelah pemberian dosis), padahal obat-obat tadi bisa meningkatkan ketersediaan neurotransmitter secara cepat. Delapan hipotesis sensitivitas reseptor menjelaskan bahwa depresi merupakan

hasil perubahan patologis pada reseptor yang diakibatkan oleh terlalu kecilnya stimulasi oleh monoamine. Kemudian munculah suatu hipotesis sensitivitas reseptor. Syaraf post-sinapsis akan merespon sebagai kompensasi terhadap kecil besarnya stimulasi oleh neurotransmitter. Jika terjadi stimulasi yang berlebihan saraf akan menjadi kurang sensitif (*desensitivity*) atau jumlah reseptor akan berkurang (*downregulation*). Jika stimulasi terlalu kecil saraf menjadi lebih sensitif (*supersensitivity*) dan jumlah reseptor akan meningkat (*upregulation*) (Kando *et al.*, 2005).

Obat-obat antidepresan biasanya bekerja menaikkan neurotransmitter sehingga meningkatkan stimulasi saraf dan menormalkan kembali saraf yang supersensitif. Proses ini butuh waktu maka hal ini dapat menjelaskan mengapa reaksi obat antidepresan tidak terjadi secara cepat. Hipotesis disregulasi, gangguan psikiatik dan depresi diakibatkan oleh tidak aturnya neurotransmitter, antara lain gangguan pada ritmik sirkadian, gangguan regulasi mekanisme homeostasis, gangguan pada sistem regulasi sehingga terjadi penundaan level neurotransmitter untuk kembali ke base. Hipotesis permisif memberikan gambaran bahwa kontrol emosi didapatkan dari keseimbangan antara norepinefrin (NE). dan serotonin (5-HT). Serotonin (5-HT) memiliki fungsi regulasi terhadap norepinefrin (NE) sehingga dapat menentukan kondisi mood apakah terjadi depresi atau maniak. Hal ini mempostulatkan bahwa serotonin (5-HT) yang rendah dapat menyebabkan kadar norepinefrin (NE) menjadi tidak normal yang dapat menyebabkan gangguan emosi. Jika kadarnya tinggi akan terjadi manik dan jika kadar norepinefrin (NE) rendah akan terjadi depresi, Menurut teori ini meningkatkan kadar serotonin (5-HT) akan mengubah kondisi sehingga tidak terjadi gangguan *mood*.

Depresi mempunyai ciri-ciri yang dapat dilihat, yaitu terjadi perubahan pada kondisi emosi dan *mood* (merasa terpuruk, depresi, perasaan sedih ataupun muram). Meneteskan air mata atau menangis serta meningkatnya emosi (mudah tersinggung), gelisah atau hilangnya kesadaran. Depresi mengakibatkan menurunnya minat pada seks serta gagal untuk berespon pada pujian atau reward Depresi juga mengakibatkan terjadinya perubahan pada motivasi seseorang serta merasa tidak termotivasi atau sulit untuk memulai kegiatan pada pagi hari bahkan sulit bangun pagi, menurunnya tingkat partisipasi sosial masyarakat atau kurang peminatan pada kegiatan sosial serta hilangnya

kenikmatan atau minat dalam aktivitas yang menyenangkan. Perubahan fungsi kognitif maupun perilaku motorik, gejala-gejala motorik yang dominan dan penting dalam depresi adalah retardasi motor yakni perilaku motorik yang berkurang atau lambat, bergerak atau berbicara dengan lebih perlahan dari biasanya. Depresi juga dapat mengakibatkan berubahnya kebiasaan tidur seperti tidur terlalu banyak ataupun terlalu sedikit, bangun lebih awal dari semestinya dan merasa kesulitan untuk tidur lagi, perubahan dalam selera dan pola makan (makan terlalu banyak ataupun terlalu sedikit), perubahan dalam berat badan (bertambah atau kehilangan berat badan). Depresi juga mengakibatkan energiktivitas menurun dari pada biasanya, seseorang yang mengalami depresi biasanya sering duduk dengan sikap yang merenung dan tatapan yang kosong tanpa emosi atau ekspresi, sulit untuk konsentrasi dan berpikir jernih, berpikiran negatif dengan diri sendiri serta masa depan, perasaan bersalah ataupun menyesal tentang kesalahan di masa lampau, kurangnya *self-esteem* atau merasa tidak adekuat serta memikirkan bunuh diri (Kematian) (Nevid *et al.*, 2003).

## **2. Jenis-jenis Depresi**

Menurut Lubis (2009) jenis-jenis depresi berdasarkan arah penyakitnya adalah sebagai berikut:

**2.1 Depresi Unipolar.** Gangguan depresi yang memiliki ciri yaitu suasana suatu perasaan yang depresif saja. Penderita dalam jangka waktu yang panjang hanya akan mengalami perasaan sedih yang berlarut larut.

**2.2 Depresi Bipolar.** Gangguan depresi ini biasa disebut dengan depresif manik. Berbeda dengan gangguan depresif yang lainnya, gangguan bipolar meliputi lingkaran depresi dengan perasaan senang berlebihan (maniak). Terkadang suasana perasaan tersebut berubah secara drastis dan cepat, tetapi sebagian besar berlangsung secara gradual.

## **3. Pencetus Depresi**

Berdasarkan perkiraan pencetus depresi menurut Katzung (2010) adalah sebagai berikut:

**3.1 Depresi reaktif atau sekunder singkat.** Terjadi sebagai respon terhadap rangsangan yang nyata, seperti kesedihan, penyakit, dll.

**3.2 Depresi melankolik berulang.** Suatu gangguan biokimiawi berdasarkan genetik yang ditandai dengan ketidakmampuan seseorang menikmati hidup atau menghadapi masalah sehari-hari.

#### **4. Tingkat Keparahan Depresi**

Berdasarkan tingkat penyakitnya menurut WHO (*World Health Organization*) (2016), adalah sebagai berikut:

**4.1 *Mild Depression / Minor Depression dan Dysthymic Disorder.*** Dalam depresi ringan, mood yang rendah bisa datang dan pergi serta penyakit datang setelah kejadian stress yang cukup spesifik. Berubahnya gaya hidup biasanya digunakan untuk mengurangi depresi jenis ini. Bentuk depresi yang kurang parah biasanya sering disebut distimia. Depresi ini mengakibatkan gangguan mood ringan dalam jangka waktu yang panjang sehingga seseorang tidak dapat bekerja secara maksimal.

**4.2 *Moderate Depression.*** Pada depresi dengan mood rendah dan berlangsung terus menerus serta suatu individu mengalami simtom fisik juga walaupun berbeda-beda setiap orangnya. Bantuan dari orang lain diperlukan untuk mengatasinya karena perubahan gaya hidup saja tidak cukup.

**4.3 *Severe Depression / Major Depression.*** Pada depresi berat suatu individu akan mengalami gangguan (penyakit) saat melakukan pekerjaan, tidur, minum makan, serta menikmati hal yang menyenangkan. Sangat diperlukan untuk mendapatkan bantuan medis segera mungkin.

#### **5. Indikasi klinis**

Indikasi utama antidepresan adalah untuk mengurangi kondisi depresi, dari berbagai uji klinis maupun uji terkontrol, dan juga kegunaan lainnya dari antidepresan (Katzung, 2000).

**5.1 Depresi Mayor.** Indikasi ini sudah disalahartikan terlalu luas untuk berbagai macam depresi, karena bukti kliniks yang ada memperlihatkan bahwa obat ini hanya digunakan untuk episode depresi mayor. Episode depresi mayor terutama didiaognosis berdasarkan derajat dan kualitas hilangnya mood, kesenangan serta minat, melakukan kebanyakan aktivitas yang persisten, biasanya disertai dengan gangguan tidur, nafsu makan, gairah seksual, gangguan dan kemampuan untuk berkonsentrasi. Diagnosis depresi mayor tidak terlalu jelas pada pasien tertentu sehingga kelainan ini sering kali terlewatkan dan tidak segera diobati. Fase depresi dalam gangguan

bipolar harus diterapi menggunakan terapi farmakologik karena tingginya angka bunuh diri pada pasien.

**5.2 Panik, Ansietas umum dan fobia sosial.** Imipramine pertama kali dibuktikan berguna untuk penanganan episode ansietas akut, suatu gangguan yang biasa dikenal sebagai serangan panik. SSRI, *Venlafaxine* dan *Duloxetine* juga terbukti efektif mengurangi panik, *generalized anxiety disorder* (GAD), dan fobia sosial, tapi obat-obat ini perlu dikasih selama 6-8 minggu. Karenanya terdapat komorbiditas yang lebih besar antara gangguan ansietas dan depresi, dan akan bermanfaat bagi beberapa besar pasien untuk mendapatkan terapi yang dapat mengatasi kedua kondisi tersebut. Di beberapa situasi, karena ditoleransi dengan baik serta efek dari klinisnya muncul begitu cepat, benzodiazepine tetap menjadi obat pilihan untuk gangguan ansietas meskipun penggunaan jangka lama mengakibatkan ketergantungan fisiologis.

## E. Antidepresan

Antidepresan merupakan suatu hal yang dipakai untuk mengobati depresi. Antidepresan banyak dipakai untuk mengobati depresi, gangguan obsesif-kompulsif, gangguan ansietas menyeluruh, gangguan panik, gangguan fobik pada kasus tertentu, enuresis nokturnal dan bulimia nervosa (Katzung, 2010). Berikut adalah jenis antidepresan yang sering digunakan:

### 1. *Selective Serotonin Reuptake Inhibitors* (SSRIs)

Mekanisme kerja dari SSRI ialah menghambat pengambilan 5-HT ke dalam neuron presinaptik. Sering dipakai sebagai lini pertama karena efek samping yang cenderung aman (Santarsieri dan Schwartz, 2014). Jenis obat ini memiliki afinitas tinggi terhadap reseptor monoamine tetapi tidak memiliki afinitas terhadap adreno reseptor  $\alpha$ , histamin, muskarinik atau asetilkolin yang terdapat juga pada obat antidepresan trisiklik (Katzung *et al.*, 2012). Beberapa contoh obat yang termasuk ke dalam golongan SSRI adalah *citalopram*, *fluvoxamine*, *paroxetine*, *fluoxetine*, *sertraline* (Kauffman, 2009). Efek samping dari SSRI adalah sakit kepala, insomnia, kelelahan, kecemasan, disfungsi seksual, peningkatan berat badan (Santarsieri dan Schawrtz, 2014). SSRI dilaporkan berinteraksi dengan 40 obat lainnya menyebabkan serotonin sindrom. Ciri ciri dari sindrom ini adalah kekakuan, tremor, demam, kebingungan, atau agitasi. SNRI juga dapat

menyebabkan sindrom serotonin. Namun, obat trisiklik tidak memiliki efek samping tersebut kecuali amitriptilin. Penelitian terbaru menyebutkan terdapat obat golongan SSRI yaitu vortiooksetin yang dapat ditoleransi dengan baik dan prevalensi efek samping kecil. Vortiooksetin dapat meningkatkan kualitas hidup pasien yang menderita depresi dengan signifikan (Dziwota dan Olajossy, 2016).

## **2. Serotonine Norepinephrine Reuptake Inhibitors (SNRIs)**

SNRI bekerja dengan melakukan pengangkutan serotonin dan norepinefrin. Pengangkutan norepinefrin secara struktur mirip dengan pengangkutan serotonin. Pengangkutan norepinefrin memiliki afinitas ringan terhadap dopamin. Afinitas sebagian besar SNRI cenderung lebih besar untuk pengangkut serotonin daripada norepinefrin (Tjay dan Rahardja, 2010). Beberapa contoh obat yang termasuk ke dalam golongan SNRI adalah *venlafaxine*, *duloxetine*, *desvenlafaxine*, *milnacipran*, *levomilnacipran* (Sansone, 2014).

## **3. Monoamine Oxidase Inhibitors (MAOIs)**

Secara umum, monoamine oxidase (MAO) merupakan enzim yang memiliki fungsi menghancurkan serotonin, dopamin, dan norepinefrin. *Monoamine Oxidase Inhibitors* bekerja dengan mekanisme menaikkan konsentrasi norepinefrin, 5-HT, dan dopamin dalam neuron sinaps melalui penghambatan sistem enzim *monoamine oxidase* (MAO) (Wells *et al.*, 2009). Monoamin oksidase dalam tubuh memiliki fungsi deaminasi oksidatif katekolamin di mitokondria. Proses ini dihambat oleh MAOI karena terbentuknya suatu kompleks antara MAOI dan MAO sehingga menyebabkan terjadinya peningkatan kadar norepinefrin, serotonin, dan epinefrin, MAOI tidak hanya menghambat MAO tetapi menghambat juga enzim lain yang mengakibatkan terganggunya metabolisme obat di hati (Tjay *et al.*, 2010). Penggunaan obat golongan MAOI sudah sangat jarang dikarenakan efek toksik. Efek samping yang sering terjadi adalah hipotensi dan hipertensi. Contoh obat MAOI adalah *isocarboxazid*, *phenelzine*, *tranylcypromine*, *selegiline* (Santarsieri *et al.*, 2015). MAOI bekerja dengan meningkatkan jumlah senyawa kimia tertentu di otak yang berperan dalam mengatur emosi dan kemampuan berpikir seseorang. Dengan begitu, gejala-gejala depresi dapat berkurang.

## **4. Tetrasiklik dan Unisiklik Antidepresan**

Golongan obat tetrasiklik adalah kelompok obat yang memiliki struktur kimia dengan empat cincin dan unisiklik memiliki struktur

kimia dengan satu cincin. Tetrasiklik mempunyai kesamaan struktur kimia dan efek samping yang sebanding dengan TCAs, mekanisme kerja obat-obat tetrasiklik yaitu antagonis pada reseptor alfa 2-adrenergik sehingga meningkatkan aktivitas nonadrenergik dan seratonergik. Unisiklik memiliki mekanisme kerja yaitu menghambat reuptake dopamine dan norepinefrin tetapi tidak langsung berefek pada sistem serotonin. Contoh obat tetrasiklik dan unisiklik yaitu mirtazapine dan bupropion.

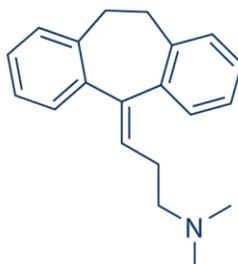
### 5. Antagonis 5-HT<sub>2</sub>

Bekerja dengan menghambat aktivitas reseptor serotonin 5-HT<sub>2</sub> di otak dan sistem saraf pusat. Aktivitas antagonis 5-HT<sub>2</sub> dapat mempengaruhi sistem neurotransmitter selain serotonin yaitu berikatan dengan reseptor dopamine dalam sistem saraf pusat sehingga dapat mempengaruhi keseimbangan neurotransmisi dan menghasilkan efek yang bervariasi pada berbagai kondisi neuropsikiatrik. Contoh obat golongan antagonis 5HT-2 yaitu trazodone dan nefazodone (Quesseveur *et al.* 2012).

### 6. *Tricyclic Antidepressants* (TCAs)

*Tricyclic Antidepressants* adalah kelompok obat yang digunakan dalam pengobatan depresi. Mekanisme kerja TCAs yaitu menghambat reuptake serotonin, norepinefrin dan dopamine secara tidak selektif. TCA telah digunakan dalam pengobatan depresi selama beberapa dekade, terbukti efektif dalam mengurangi gejala depresi pada banyak pasien. TCA juga dapat digunakan dalam pengobatan gangguan kecemasan, gangguan tidur, dan beberapa kondisi nyeri kronis. TCAs umumnya memiliki indeks terapeutik yang sempit sehingga rentan menyebabkan keracunan jika terjadi overdosis. Contoh obat yang termasuk ke dalam golongan ini adalah amitriptilin, klomipramin dan trimipramin (Jordan, 2023).

#### F. Amitriptilin



**Gambar 2. Rumus struktur Amitriptilin**

(Sumber: Pubchem NCBI)

Amitriptilin derivate dibenzosikloheptadin adalah antidepresan klasik yang karena struktur kimianya disebut sebagai antidepresan trisiklik. Obat ini termasuk salah satu obat yang paling banyak digunakan sebagai terapi depresi dan digunakan sebagai pengganti *monoamine oxidase inhibitor* yang tidak banyak digunakan lagi. Obat ini bekerja dengan menghambat ambilan kembali neurotransmitter di otak, dimana terjadi hambatan *re-uptake* dari noradrenalin dan serotonin di otak. Perbaikan berwujud sebagai perbaikan suasana perasaan (*mood*), bertambahnya aktivitas fisik, kewaspadaan mental, perbaikan nafsu makan, dan pola tidur yang lebih baik (Syarif *et al.*, 2011).

Amitriptilin memiliki efek antihistasmin dan antikolinergis, juga sedatif kuat, sehingga baik diberikan pada pasien agresif. Pada manusia normal amitriptilin menimbulkan rasa lelah, obat tidak meningkatkan alam perasaan (*elevation of mood*), dan meningkatkan rasa cemas disertai gejala yang menyerupai efek atropine. Pemberian berulang selama beberapa hari akan memperberat gejala ini dan menimbulkan kesukaran konsentrasi dan berfikir. Sebaliknya bila obat diberikan untuk jangka lama pada pasien depresi, terjadi peningkatan alam perasaan. Amitriptyline memengaruhi saraf otonom dimana memperlihatkan efek antimuskarinik, sehingga dapat mengakibatkan penglihatan kabur, mulut kering, obtipasi, dan retensi urin. Amitriptilin juga sering menimbulkan hipotensi ortostatik. Resorpsi amitriptilin dari usus cepat dengan bioavailabilitas 40% dan persentase pengikat protein diatas 90%,  $t_{1/2}$  nya rata-rata 15 jam. Dalam hati Sebagian besar zat didemetilasi menjadi metabolite aktif dengan daya sedatif lebih ringan, yang memiliki waktu paruh  $t_{1/2}$  rata-rata 36 jam. Eksresinya berlangsung terutama lewat saluran kemih. Dosis yang biasa di berikan pada depresi yaitu 3 kali sehari 25 mg, bila perlu dinaikan berangsur-angsur sampai 150-300 mg. intramuskular/intravena 4 kali sehari 20-30 mg (Syarif *et al.*, 2011).

### **G. Hewan Percobaan**

Dalam melakukan penelitian, peneliti harus membuat dan menyesuaikan protokol dengan standar yang tertera secara ilmiah dan etik penelitian kesehatan. Etik penelitian kesehatan secara umum tercantum dalam *World Medical Association*, yaitu: *respect* (menghormati hak dan martabat makhluk hidup, kebebasan memilih

dan berkeinginan, serta bertanggungjawab terhadap dirinya, termasuk di dalamnya hewan coba), *beneficiary* (bermanfaat bagi manusia dan makhluk lain, manfaat yang didapatkan harus lebih besar dibandingkan dengan resiko yang diterima), dan *justice* (bersikap adil dalam memanfaatkan hewan percobaan) (Ridwan, 2013).

### 1. Klasifikasi mencit

Klasifikasi mencit (Itis, 2015), sebagai berikut:

Kingdom	: Animalia
Subkingdom	: Bilateria
Infrakingdom	: Deuterostomia
Phylum	: Chordata
Subphylum	: Vertebrata
Infraphylum	: Gnathostomata
Superclass	: Tetrapoda
Class	: Mamalia
Subclass	: Theria
Infraclass	: Eutheria
Order	: Rodentia
Suborder	: Myomorpha
Family	: Muridae
Subfamily	: Muridae
Genus	: Mus
Species	: <i>Mus musculus</i>

### 2. Deskripsi Mencit

Mencit laboratorium adalah turunan dari mencit liar yang telah mengalami pembiakan secara selektif. Mencit dikelompokkan ke dalam kingdom animalia, phylum chordata. Hewan ini termasuk hewan yang menyusui dan bertulang belakang dan sehingga dimasukkan ke dalam subphylum vertebrata dan kelas mamalia. Selain itu hewan ini juga memiliki kebiasaan mengerat (ordo rodentia), dan merupakan famili muridae, dengan nama genus Mus serta memiliki nama spesies *Mus musculus* L (Priyambodo, 2003).

### 3. Karakteristik utama mencit

Berat badan mencit bervariasi, umumnya pada umur empat minggu berat badannya mencapai 18-20 g. Mencit liar dewasa beratnya antara 30-40 g pada umur 6 bulan atau lebih. Mencit laboratorium mempunyai berat badan yang hampir sama dengan mencit liar, tetapi setelah diternakkan secara selektif selama dua puluh tahun. Saat ini

terdapat berbagai warna bulu dan timbul banyak galur dengan warna yang berbeda-beda (Smith dan Mangkoewidjojo, 1988). Karakteristik dari keutamaan dari mencit antara lain pembauannya sangat peka yang memiliki fungsi untuk mendeteksi pakan, deteksi signal dan deteksi predator (feromon). Penglihatannya jelek karena sel conus sedikit sehingga tidak dapat melihat warna, sistem sosial nya bersifat soliter atau berkelompok dan tingkah laku nya untuk jantan dewasa dengan jantan dewasa akan berkelahi, betina dewasa dengan jantan dewasa bersifat damai dan betina dewasa dengan betina dewasa bersifat damai (Rasyaf, 1990).

#### **4. Kondisi ruang dan pemeliharaan hewan uji**

Menempatkan hewan pengerat di laboratorium sesuai dengan lingkungannya akan mengoptimalkan kesejahteraan hewan dan merupakan hal penting yang perlu dipertimbangkan. Pengaturan perkandangan yang ideal harus mempertimbangkan aspek sosial, alat gerak, fisiologis, dan persyaratan perilaku spesies tertentu. Suhu ruangan untuk pemeliharaan mencit berkisar antara 20-25°C, dengan kelembaban berkisar 79%. Secara teori mencit dapat dipelihara dengan baik pada suhu 70-80°F setara 21,11-26,67°C. Kelembaban ruangan berkisar 45-55% (Marbawati dan Ikawati 2008).

Pertumbuhan sangat dipengaruhi oleh zat-zat makanan yang terkandung dalam makanan (nutrisi) hal ini terbukti bahwa apabila seekor hewan kekurangan nutrisi atau mengalami defisiensi suatu zat makanan maka laju pertumbuhan hewan tersebut akan terhambat. Menurut Rasyaf (1990), pertumbuhan berjalan normal apabila ransum yang diberikan mengandung zat-zat makanan dalam kualitas dan kuantitas yang baik.

#### **5. Cara Pemberian obat**

Cara pemberian senyawa pada hewan coba yang lazim adalah per-oral, namun yang paling tepat adalah mempertimbangkan kemungkinan cara pemberian senyawa tersebut pada manusia. Pemberian zat kimia melalui oral secara cepat akan diabsorpsi oleh saluran cerna, zat kimia akan dimetabolisme di hati sesuai dengan kadar yang tertelan dan hal ini tidak terjadi pada jalur pemberian lainnya. Cairan obat diberikan menggunakan sonde oral. Sonde oral ditempelkan pada langit-langit mulut atas mencit, kemudian perlahan dimasukkan sampai ke eksofagus dan cairan obat dimasukkan (Danneman *et al.*, 2013).

## 6. *Forced swim test*

Pengukuran waktu imobilitas dilakukan dengan mengamati aktivitas motorik mencit yang ditempatkan di bejana air. Sebuah silinder kaca berdiameter 25 cm, tinggi 23 cm, diisi air hingga ketinggian 12 cm, suhu air  $23 \pm 1^{\circ}\text{C}$ . Setiap mencit disuntik sekali dengan dosis masing-masing suspensi ekstrak atau suspensi. Tiga puluh menit kemudian, mencit dilakukan uji. Pengukuran dilakukan selama enam menit; dua menit pertama hewan diizinkan untuk menyesuaikan diri dengan kondisi baru, setelah dua menit tersebut, waktu imobilitas yang bergantian dengan kondisi aktivitas motorik diukur. Waktu imobilitas diukur dengan stopwatch untuk empat menit selanjutnya. Waktu imobilitas adalah waktu dimana binatang mengapung di permukaan dengan kaki depan bersama-sama dan hanya membuat gerakan-gerakan yang diperlukan untuk tetap bertahan (Bach, 2004).

## 7. *Tail suspension test (TST)*

Batang dengan panjang 60 cm diletakkan secara horisontal pada permukaan meja atau ujung kayu yang berdiri. Kemudian ekor mencit digantung dengan menggunakan perekat atau alat khusus (kira-kira 1 cm dari ujung ekor) antar ekor dan ujung kayu. Perlakuan ini dilakukan 60 menit setelah pemberian dosis terakhir. Durasi pengamatan selama 6 menit, dan diamati waktu *immobility* (IT) (Tan dan Halijah, 2011).

## H. Landasan Teori

Pepaya merupakan tanaman buah dari famili Caricaceae yang berasal dari Amerika Tengah dan Hindia Barat bahkan kawasan sekitar Meksiko dan Costa Rica. Ekstrak etanol daun pepaya juga mengandung enzim papain, tannin, alkaloid, saponin dan flavonoid, disamping itu daun dan akar juga mengandung polifenol dan bijinya mengandung saponin (Mahatrinny, 2014). Isolasi senyawa alkaloid daun pepaya dengan menggunakan pelarut kloroform menunjukkan keberadaan senyawa alkaloid karpain (Bulla *et al.*, 2020). Menurut Wang (2019) flavonoid bekerja dengan menurunkan regulasi jalur KLF11/SIRT1-MAO-A, menghambat ekspresi dan aktivitas MAO-A dan meningkatkan level neurotransmitter monoamina. Penelitian yang dilakukan oleh Masnunah (2020) menyatakan bahwa daun pepaya dapat menurunkan persentase kerusakan sel pyramidal di hipokampus. Penelitian lain ekstrak daun pepaya berpengaruh signifikan terhadap efek sedatif pada mencit dengan dosis 8 mg/10 g BB (Sari *et al.*, 2016).

Dari beberapa senyawa dalam daun pepaya yang mempunyai efek farmakologi salah satunya adalah karpain. Karpain memiliki aktivitas antidepresan dengan cara menurunkan kadar hormon adrenokortikotropik, menghambat enzim monoamine oksidase (MAO), berperan dalam peningkatan kadar serotonin dan BDNF di otak. Efek antidepresan dimiliki oleh polifenol dan flavonoid yang bekerja dengan meningkatkan hormon serotonin (5-HT), norepinefrin (NE), dan kadar BDNF otak. Selain itu, aktivitas monoamine oksidase (MAO) dapat diturunkan oleh senyawa flavonoid (Puspitasari, 2017).

Cairan penyari yang digunakan adalah etanol 96%. Pemakaian etanol 96% sebagai pelarut karena etanol 96% dapat melarutkan senyawa organik dalam tumbuhan baik dalam yang bersifat polar maupun non polar, tidak beracun, tidak mudah ditumbuhi kapang dan kuman, dan pemanasan yang diperlukan untuk pemekatan lebih sedikit (Anonim, 2000). Etanol tidak menyebabkan pembengkakan sel dan memperbaiki stabilitas pelarut (Depkes 1987). Etanol dapat menarik senyawa alkaloid, tannin, dan flavonoid. Flavonoid bekerja dengan menurunkan regulasi jalur KLF11/SIRT1-MAO-A, menghambat ekspresi dan aktivitas MAO-A dan meningkatkan level neurotransmitter monoamina (Ardhiasari, 2023).

Aktifitas antidepresan dari ekstrak etanol daun pepaya (*Carica pepaya* L.) akan diuji pada tikus putih jantan dengan metode *forced swim test* dan *tail suspension test*. *Forced swim test* dan *Tail suspension test* adalah suatu metode dalam mendeteksi efek suatu obat antidepresan pada hewan coba. *Forced swim test* diketahui mempunyai validasi yang lebih tinggi berdasarkan peeliiian secara empiris terutama pada antidepresan golongan MAO-I dan trisiklik (TCA) yang aktif. Pengukuran waktu imobilitas dilakukan dengan mengamati aktivitas motorik mencit yang ditempatkan di bejana air. Sebuah silinder kaca berdiameter 25 cm, tinggi 23 cm, diisi air hingga ketinggian 12 cm, suhu air  $23 \pm 10C$  (Bach, 2004).

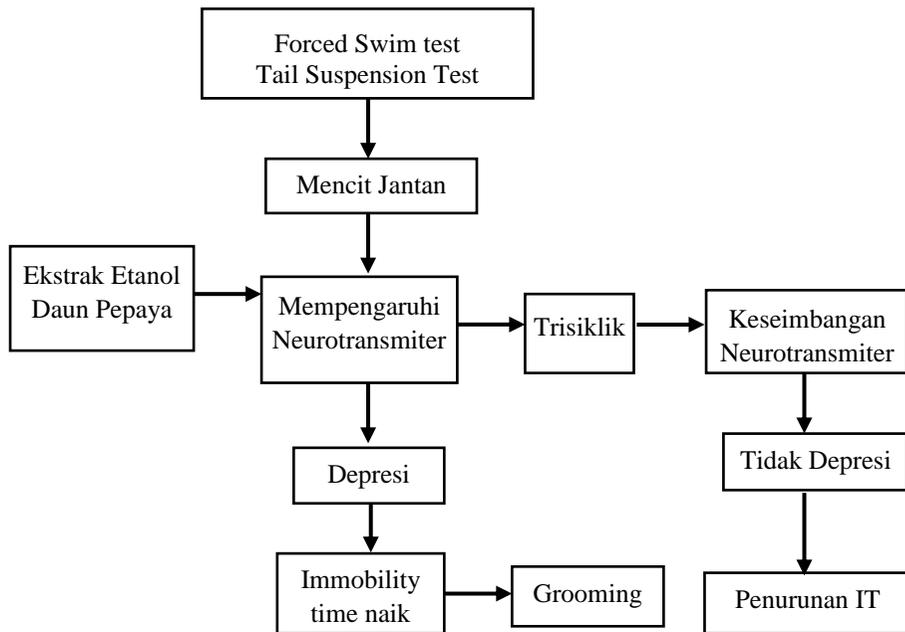
## I. Hipotesis

Berdasarkan permasalahan yang ada dalam penelitian ini dapat disusun hipotesa sebagai berikut:

Pertama, pemberian ekstrak etanol daun pepaya memiliki aktivitas antidepresan melalui penurunan waktu imobilitas terhadap mencit depresi dengan metode *Forced swim test*.

Kedua, pemberian ekstrak etanol daun pepaya memiliki dosis efektif yaitu 350 mg/kg BB mencit sebagai antidepresan pada mencit depresi dengan metode *Forced swim test* yang diinduksi dengan *Tail Suspension Test* (TST).

### J. Kerangka Konsep Penelitian



Gambar 3. Skema kerangka konsep penelitian