

UJI AKTIVITAS ANTIDEPRESAN EKSTRAK ETANOL BUAH CABE JAWA (*Piper retrovactum* Vahl) PADA MENCIT PUTIH JANTAN (*Mus musculus* L.) DENGAN METODE *Forced Swimming Test* (FST)

ANTIDEPRESSANT ACTIVITY TEST OF ETHANOL EXTRACT OF JAVANESE CHILI FRUIT (*Piper retrovactum* Vahl) ON MALE WHITE MICE (*Mus musculus* L.) USING THE FORCED SWIMMING TEST (FST) METHOD

Trias Durrotun Najiyah¹, Opstaria Saptarini¹, Santi Dwi Astuti^{1*}

¹Fakultas Farmasi, Universitas Setia Budi

*Korespondensi : 27216565a@mhs.setiabudi.ac.id

ABSTRAK

Depresi merupakan gangguan kesehatan mental yang disebabkan karena turunnya kadar neurotransmitter di dalam otak. Buah cabe jawa (*Piper retrovactum* Vahl) memiliki kandungan senyawa utama alkaloid piperidine (piperin) yang dapat digunakan sebagai antidepresan. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui aktivitas antidepresan dan dosis efektif ekstrak etanol buah cabe jawa (*Piper retrovactum* Vahl).

Penelitian ini menggunakan hewan uji yang terbagi dalam 5 kelompok, yaitu kelompok kontrol negatif Na CMC 0,5%; kontrol positif fluoxetine 1,3 mg/20gBB mencit; ekstrak etanol buah cabe jawa 200; 400; dan 800mg/20gBB mencit. Pengujian antidepresan menggunakan hewan uji mencit putih jantan (*Mus musculus* L.) dengan metode *Forced Swimming Test*. Buah cabe jawa sebagai bahan uji disokhletasi menggunakan pelarut etanol 95%. Hewan uji diinduksi depresi dengan renang paksa 5 menit setiap hari selama 7 hari, setelah itu diberi perlakuan sampai hari ke-14. Parameter yang diamati adalah *immobility time*. Data hasil penelitian dianalisis menggunakan *One way ANOVA*.

Hasil dari penelitian menunjukkan bahwa ekstrak etanol buah cabe jawa (*Piper retrovactum* Vahl) mempunyai aktivitas sebagai antidepresan yang dilihat dari penurunan *immobility time* dengan metode *forced swimming test*. Dosis yang paling efektif untuk menurunkan waktu imobilitas secara signifikan yaitu dosis 400 mg/kg BB mencit dengan % penurunan *immobility time* sebesar 57,15%. Ekstrak etanol buah cabe jawa (*Piper retrovactum* Vahl) dengan dosis 200; 400; dan 800 mg/20gBB mencit mempunyai aktivitas sebagai antidepresan.

Kata kunci : Antidepresan, buah cabe jawa, *forced swimming test*.

ABSTRACT

Depression is a mental health disorder caused by decreased levels of neurotransmitters in the brain. Javanese chili fruit (*Piper retrovactum* Vahl) contains the main compound piperidine alkaloid (piperine) which can be used as an antidepressant. The purpose of this study was to determine the antidepressant activity and effective dose of ethanol extract of Javanese chili fruit (*Piper retrovactum* Vahl).

This study used test animals divided into 5 groups, namely the negative control group Na CMC 0.5%; positive control fluoxetine 1.3 mg/20gBB mice; ethanol extract of Java chili fruit 200; 400; and 800mg/20gBB mice. Antidepressant testing using male white mice (*Mus musculus* L.) with Forced Swimming Test method. Javanese chili fruit as a test material was extracted using 95% ethanol solvent. Test animals were induced depression by forced swimming 5 minutes every day for 7 days, after which they were treated until day 14. The parameter observed was immobility time. Data from the study were analyzed using One way ANOVA.

The results of the study showed that the ethanol extract of Javanese chili fruit (*Piper retrovactum* Vahl) has antidepressant activity as seen from the decrease in immobility time using the forced swimming test method. The most effective dose to significantly reduce immobility time was a dose of 400 mg/kg of mouse body weight with a % decrease in immobility time of 57.15%. Ethanol extract of Javanese chili fruit (*Piper retrovactum* Vahl) with doses of 200; 400; and 800 mg/20g of mouse body weight has antidepressant activity.

Keywords: Antidepressant, Javanese chili fruit, *forced swimming test*.

PENDAHULUAN

Depresi adalah suatu kondisi di mana seseorang mengalami gangguan mental yang ditandai oleh penurunan atau hilangnya minat, berkurangnya nafsu makan, kesulitan tidur, perasaan bersalah, dan kurangnya konsentrasi. Tingkat yang paling parah, depresi dapat menyebabkan seseorang berisiko melakukan bunuh diri (Dianovinina, 2018). Depresi adalah penyebab utama kematian akibat bunuh diri, setiap tahunnya terjadi kasus bunuh diri sekitar 800.000 (Nurfahanum, 2022). Menurut informasi tambahan yang diberikan oleh Badan Pusat Statistik (2014), lebih dari 3,4 juta remaja berusia 10-19 tahun mengalami gangguan mental pada tahun 2013. Secara global, diperkirakan bahwa prevalensi depresi berat dikalangan remaja berkisar antara 14-20% dan mengalami peningkatan setiap tahunnya (Axelta dan Abidin, 2022). Diperkirakan 3,6% dari populasi di seluruh dunia menderita gangguan kecemasan, sedangkan 4,4% dari populasi menderita gangguan depresi (Nurfahanum, 2022).

Salah satu cara untuk mengobati depresi adalah dengan mengonsumsi obat antidepresan. Antidepresan adalah obat dengan efek meningkatkan suasana hati. Namun, salah satu efek samping dari penggunaan obat antidepresan adalah ketergantungan. Sebuah penelitian menunjukkan bahwa 20-40% pasien depresi mengalami respon yang buruk atau bahkan tidak merespon sama sekali terhadap obat antidepresan. Oleh karena itu, perlu adanya pengobatan alternatif yang aman untuk digunakan, seperti obat yang terbuat dari bahan-bahan alam (Hanifah dan Suzana, 2024).

Beberapa bahan alam yang dapat digunakan sebagai obat antidepresan, salah satunya adalah cabe jawa (*Piper retrovactum* Vahl). Cabe jawa (*Piper retrovactum* Vahl) termasuk ke dalam famili Piperaceae. Ada beberapa metabolit yang ditemukan dalam tanaman cabe jawa, seperti piperlonguminine, piperine, guineensine, dan methylpiperate telah terbukti memiliki aktivitas antidepresan. Kandungan utama cabe jawa yaitu piperine dapat menghambat aktivitas MAO-A dan MAO-B dalam otak tikus yang kompetitif. Guineansin dan methylpiperate dapat menghambat aktivitas MAO tetapi methylpiperate mampu menghambat MAO-B dengan cara yang lebih selektif sehingga terjadi peningkatan kadar serotonin dan norepinefrin pada otak yang dapat menimbulkan efek semangat dan suasana hati membaik (Novianty, 2020).

Fluoxetine merupakan jenis obat antidepresan golongan *Selective Serotonin Reuptake Inhibitors* (SSRI), yang digunakan untuk mengatasi depresi, gangguan disforik pramenstruasi, serangan panik, gangguan obsesif kompulsif (OCD), dan bulimia. Mekanisme kerja dari fluoxetine yaitu menghambat reuptake serotonin 5-HT secara selektif sehingga kadar serotonin pada celah sinaptik terjadi peningkatan. Hal ini mengakibatkan ikatan asetilkolin meningkat pada reseptor muskarinik dan pada kelenjar saliva yang mengakibatkan penurunan jumlah sekresi saliva (Satrio dkk., 2023).

Berdasarkan pernyataan diatas depresi merupakan masalah yang membutuhkan perhatian dan penanganan yang cermat agar kondisi depresi yang dialami dapat membaik. Penelitian ini berguna untuk membatasi penggunaan obat antidepresan kimia. Dari penelitian ini, diharapkan dapat memberikan wawasan yang lebih dalam mengenai potensi tanaman herbal dalam pengobatan tradisional serta mendorong pemanfaatannya secara berkelanjutan dalam masyarakat.

METODE PENELITIAN

Alat dan Bahan

Alat yang digunakan adalah timbangan neraca analitik, alat Soxhletasi, ayakan no. 60, oven, kertas saring, kaca arloji, bejana, wadah, *sterling-bidwell*, kaki tiga, bunsen, cawan, corong pisah, kertas saring, *rotary evaporator*, Erlenmeyer, Beaker glass, labu ukur, batang pengaduk, rak dan tabung reaksi, *stopwatch*, pipet tetes, spuit oral, spuit injeksi, bejana kromatografi, krus, plat silika gel GF₂₅₄, KLT, lampu UV 254 nm dan 366 nm. Alat yang digunakan untuk perlakuan hewan uji seperti tempat makan dan minum, kandang mencit, serta alat uji waktu imobilitas menggunakan metode *forced swimming test*.

Bahan yang digunakan adalah buah cabe jawa (*Piper retrovactum* Vahl), etanol 95%, aquadest, fluoxetine (kontrol positif), Na CMC 0,5% (kontrol negatif), HCl 2N, reagen Dragendorff, reaksi Mayer, HCl pekat, kloroform, FeCl₃, amil alcohol, etil asetat, toluene, H₂SO₄, serbuk magnesium, dan anisaldehyd-asam sulfat.

Determinasi Tanaman

Determinasi tanaman cabe jawa (*Piper retrovactum* Vahl) dilakukan di Balai Besar Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Tanaman Obat dan Obat Tradisional Tawangmangu, Karanganyar, Jawa Tengah.

Pengambilan Bahan

Buah cabe jawa diambil dari wilayah Plaosan, Magetan, Jawa Timur dengan cara memetik buah cabe jawa yang sudah masak atau berwarna merah, segar, bebas dari jamur, dan patogen.

Pembuatan Serbuk Buah Cabe Jawa

Buah cabe jawa segar dikumpulkan sebanyak 9 kg kemudian dicuci bersih dengan menggunakan air mengalir dan disortasi basah. Kemudian dijemur di bawah sinar matahari langsung yang ditutupi dengan kain hitam sekitar 4x24 jam atau sampai mongering. Buah cabe jawa yang sudah kering kemudian dilakukan sortasi kering. Setelah itu, buah cabe jawa dihaluskan dengan cara diblender dan diayak menggunakan ayakan mesh no. 60.

Penetapan Susut Pengerinan Serbuk

Pengujian susut pengerinan, serbuk diukur dengan menggunakan neraca kelembapan (*moisture balance*) pada suhu 105°C, sebanyak 2 g serbuk simplisia buah cabe jawa dimasukkan ke dalam alat dan ditunggu selama 4 sampai 5 menit hingga hasil pengukuran muncul dalam satuan % (Kemenkes, 2017).

Pembuatan Ekstrak Etanol Buah Cabe Jawa

Memasang alat soxhletasi, kemudian sebanyak 80 gram serbuk buah cabe jawa dibungkus dengan kertas saring, kemudian diikat dengan benang, dan dimasukkan ke dalam alat soxhletasi. Pelarut etanol 95% ditambahkan sebanyak 800 mL ke dalam labu Soxhlet, kemudian melakukan soxhletasi pada suhu 70°C sampai tetesan siklus tidak berwarna atau sekitar kurang lebih 7 jam. Ekstrak cair yang sudah diperoleh kemudian dipekatan dengan menggunakan *rotary evaporator* pada suhu 50°C (Kemenkes, 2017).

Penetapan Kadar Air Ekstrak Buah Cabe Jawa

Pengujian penetapan kadar air ini menggunakan alat *Sterling-Bidwell*. Sebanyak 100mL toluen dijenuhkan dengan 10mL aquadest dan dibiarkan hingga terpisah, kemudian lapisan air dibuang. Menimbang ekstrak sebanyak 10 gram, lalu memasukkannya ke dalam labu panas bulat *Sterling-Bidwell*, kemudian menambahkan toluen dan memanaskannya selama 15 menit. Toluene yang sudah mulai mendidih, kecepatan penyulingan diatur ± 2 tetes setiap detik hingga sebagian air tersuling, kemudian kecepatan ditingkatkan hingga ± 4 tetes setiap detik. Bagian dalam pendingin dibersihkan menggunakan toluen jenuh air setelah semua air tersuling dan proses penyulingan dilanjutkan selama 5 menit, kemudian catat volume air yang didapatkan setelah penyulingan (Kemenkes, 2017).

Identifikasi Kandungan Senyawa Kimia

Identifikasi kandungan senyawa serbuk dan ekstrak buah cabe jawa dilakukan menggunakan uji tabung. Identifikasi meliputi alkaloid, flavonoid, saponin, tanin, dan steroid.

Alkaloid

Sebanyak 1 mL larutan sampel dicampurkan dengan 1 mL kloroform dan 1 mL amoniak. Kemudian dikocok dan disaring. Filtrat yang dihasilkan dibagi menjadi tiga bagian yang sama dan ditambahkan 3 tetes H₂SO₄ pekat, dikocok, lalu dibiarkan beberapa menit hingga terbentuk dua lapisan. Lapisan atas dari setiap filtrat diambil, kemudian masing-masing ditambahkan dengan 1-2 tetes pereaksi Mayer, Wagner, dan Dragendorff. Hasil dianggap positif untuk alkaloid jika terjadi pembentukan endapan (endapan kuning pada pereaksi Mayer, endapan berwarna coklat hingga hitam, atau kuning kecoklatan pada pereaksi Dragendorff) (Parbuntari dkk, 2018).

Flavonoid

Sebanyak 3 mL etanol 70% ditambahkan ke dalam 1 mL larutan sampel. Sampel yang sudah ditambahkan etanol, sampel tersebut kemudian dikocok, dipanaskan, dan kemudian disaring. Filtrat yang dihasilkan kemudian diberi tambahan 2 mL HCl pekat dan 100 mg serbuk magnesium. Adanya flavonoid dapat dilihat dari terbentuknya warna merah, kuning, atau jingga pada lapisan amil alkohol (Parbuntari dkk., 2018).

Saponin

Sebanyak ± 1 mL larutan sampel dididihkan dalam aquades, kemudian dikocok dengan kuat selama sekitar lima menit. Adanya saponin ditandai dengan terbentuknya busa yang stabil (Parbuntari dkk, 2018).

Tanin

Sebanyak 1 mL larutan sampel dimasukkan ke dalam tabung reaksi, lalu ditambahkan 3 tetes FeCl₃ 1%. Adanya tanin ditandai dengan perubahan warna larutan menjadi biru atau hijau kehitaman (Makhawi dan Hamadnalla, 2019).

Steroid

Sekitar ± 1 mL larutan sampel dicampurkan dengan 3 mL etanol 70%, kemudian ditambahkan masing-masing 3 tetes asam asetat anhidrat dan H₂SO₄ pekat. Adanya steroid ditunjukkan dengan perubahan warna dari ungu menjadi biru (Sudira dkk, 2019).

Identifikasi Piperin Dengan KLT

Kromatografi Lapis Tipis (KLT) adalah metode yang digunakan untuk mengidentifikasi piperin. Fase diam yang digunakan adalah plat silika gel GF254, sedangkan fase gerak terdiri dari campuran toluene dan etil

asetat dalam perbandingan 70:30. Baku dan sampel ditotolkan pada plat, kemudian di elusi menggunakan fase gerak. Lempeng kemudian diangkat dan dikeringkan. Tahap terakhir adalah melakukan pengamatan menggunakan lampu UV pada panjang gelombang 254 nm dan 366 nm.

Pengelompokan perlakuan hewan uji

Berdasarkan surat *ethical clearance* Komisi Etik Penelitian Kesehatan RSUD Dr. Moewardi Nomor 1.947/VII/HREC/2024 hewan uji yang digunakan pada penelitian ini yaitu mencit jantan galur *swiss webster* dengan usia berkisar 2 - 3 bulan sebanyak 25 ekor. Mencit dibagi menjadi 5 kelompok perlakuan, setiap kelompok terdiri dari 5 ekor mencit putih jantan dan diberikan perlakuan sebagai berikut :

- Kelompok I : Kontrol negatif (CMC 0,5 %).
- Kelompok II : Kontrol positif (Fluoxetine 1,3 mg/kg BB).
- Kelompok III : Ekstrak etanol buah cabe jawa (dosis 200 mg/kg BB).
- Kelompok IV : Ekstrak etanol buah cabe jawa (dosis 400 mg/kg BB).
- Kelompok V : Ekstrak etanol buah cabe jawa (dosis 800 mg/kg BB).

Prosedur uji

Pengujian antidepresan dilakukan dengan menggunakan metode *forced swimming test*. Mencit sebelumnya diadaptasikan selama 7 hari dengan diberi pakan standar dan air minum. Selanjutnya mencit diinduksi depresi selama 7 hari dengan cara direnangkan selama 5 menit setiap hari dan diamati perubahan perilaku pada mencit. Mencit dikatakan mengalami depresi ditandai dengan mulai mengeluarkan kotoran yang lembek, tidak bergerak aktif, dan menyendiri. Kemudian hewan uji diberi perlakuan sesuai dengan kelompoknya selama 7 hari. Setelah pemberian perlakuan, mencit diuji menggunakan metode *forced swimming test* selama 8 menit dengan mengamati *immobility time*. *Immobolity time* yaitu jumlah satuan waktu yang menandakan efek depresif pada mencit. Efek depresif tersebut ditandai ketika mencit tidak berenang atau bahkan tidak bergerak dalam air, mencit hanya akan membuat gerakan yang diperlukan untuk menjaga supaya kepalanya tetap berada di atas air (Hanifah dan Suzana, 2024). Pengamatan *immobility time* dilakukan antara menit ke 2 hingga 8, dengan mencatat pada menit ke berapa mencit mulai tenggelam di dalam air. Fluoxetine 10 mg digunakan sebagai kontrol positif pada penelitian ini yang merupakan obat antidepresan golongan *selective serotonin reuptake inhibitor* (SSRI) dengan mekanisme kerja menghambat reuptake serotonin 5-HT secara selektif sehingga kadar serotonin pada celah sinaptik mengalami peningkatan (Satrio dkk., 2023). CMC 0,5% sebagai kontrol negatif diberikan secara peroral. Dosis yang digunakan pada penelitian ini adalah 200 mg/KgBB; 400 mg/KgBB; dan 800 mg/kgBB. Data *immobility time* diambil sebelum induksi depresi, setelah induksi depresi, dan setelah perlakuan dengan kontrol negatif, positif, dan bahan uji.

Analisis data

Data *immobility time* pada mencit yang diperoleh akan dianalisis menggunakan SPSS. Data yang digunakan yaitu data T0 (sebelum induksi depresi), T1 (setelah induksi depresi), dan T2 (setelah pemberian perlakuan antidepresan). Data *immobility time* digunakan untuk menghitung persentase aktivitas antidepresan ekstrak etanol buah cabe jawa terhadap kontrol positif fluoxetine 10 mg. Data yang diperoleh kemudian dihitung rata-rata \pm SD pada setiap kelompok dan selanjutnya dilakukan analisis statistik dengan SPSS 25.0 for windows menggunakan uji *one way ANOVA* untuk mengetahui adanya perbedaan secara signifikan antar kelompok perlakuan.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Bahan alam yang digunakan pada penelitian ini adalah buah cabe jawa yang didapat dalam keadaan segar dari wilayah Plaosan, Magetan, Jawa Timur. Pembuatan ekstrak menggunakan metode soxhletasi dengan pelarut 95% dan serbuk buah cabe jawa sebanyak 480 g, didapatkan rendemen ekstrak buah cabe jawa sebesar 17,08%. Rendemen dinyatakan memenuhi syarat jika tidak kurang dari 8,3% (Kemenkes RI, 2017). Hasil rendemen dapat dilihat pada tabel I.

Tabel I. Rendemen ekstrak buah cabe jawa

Bobot serbuk (g)	Bobot ekstrak (g)	Rendemen (%)
480	82	17,08

Pada pengujian susut pengeringan didapatkan hasil sebesar 7,8% yang dinyatakan memenuhi syarat yaitu kurang dari 10% (Kemenkes RI, 2017). Hasil susut pengeringan dapat dilihat pada tabel II.

Tabel II. Penetapan uji susut pengeringan serbuk buah cabe jawa

Replikasi	Serbuk buah cabe jawa (g)	Susut pengeringan (%)
I	2	8,0
II	2	7,5
III	2	8,0
Rata – rata±SD		7,8±0,28

Pada hasil pengujian kadar air sebesar 11%, hal ini juga dinyatakan memenuhi syarat yaitu tidak lebih dari 15% (Kemenkes RI, 2017). Hasil pengujian kadar air dapat dilihat pada tabel III.

Tabel III. Pengujian kadar air ekstrak buah cabe jawa

Replikasi	Berat awal (g)	Volume air (ml)	Kadar air (%)
I	10	1	10,0
II	10	1,1	11,0
III	10	1,2	12,0
Rata-rata±SD			11±1

Berdasarkan hasil dari identifikasi kandungan senyawa serbuk dan ekstrak pada buah cabe jawa dinyatakan positif mengandung alkaloid, flavonoid, saponin, steroid, dan tanin. Hasil identifikasi kandungan senyawa kimia dapat dilihat pada tabel IV.

Tabel IV. Identifikasi senyawa kimia serbuk dan ekstrak buah cabe jawa

Golongan senyawa	Hasil serbuk	Hasil ekstrak	Tinjauan pustaka	Ket
Alkaloid	Mayer : Endapan berwarna putih	Mayer : Endapan berwarna putih	Tebentuknya endapan kuning pada Mayer, endapan warna coklat sampai hitam pada wagner, jingga atau kecoklatan pada Dragendorff (Parbuntari <i>et al.</i> , 2018).	+
	Wagner : Endapan berwarna coklat	Wagner : Endapan berwarna coklat		+
	Dragendorff : Endapan jingga coklat	Dragendorff : Endapan jingga coklat		+
Flavonoid	Terbentuk warna jingga pada amil alkohol	Terbentuk warna jingga pada amil alkohol	Terbentuknya warna merah, kuning, atau jingga pada lapisan amil alkohol (Parbuntari <i>et al.</i> , 2018).	+
Saponin	Terbentuk busa yang stabil	Terbentuk busa yang stabil	Terbentuknya busa yang stabil (Parbuntari <i>et al.</i> , 2018).	+
Steroid	Terbentuk warna hijau	Terbentuk warna hijau	Terbentuknya warna hijau (Sudira <i>et al.</i> , 2019).	+
Tanin	Terbentuk warna hijau kehitaman	Terbentuk warna hijau kehitaman	Terbentuknya warna biru atau hijau kehitaman (Makhawi dan Hamadnalla, 2019).	+

Identifikasi senyawa piperin dilakukan dengan menggunakan fase diam plat silika gel GF₂₅₄ yang dipanaskan menggunakan oven selama 5 menit pada suhu 105°C sebelum digunakan. Proses pemanasan pada fase diam plat silika gel GF₂₅₄ bertujuan untuk menghilangkan kelembapan air yang teradsorpsi dalam lempeng plat KLT (Mahdalena dkk, 2022). Senyawa alkaloid piperin dielusi melalui fase gerak toluene:etil asetat (70:30). Pada hasil identifikasi senyawa piperin dengan uji KLT dinyatakan positif. Hasil identifikasi senyawa piperin dapat dilihat pada tabel V.

Tabel V. Identifikasi senyawa piperin dengan uji KLT

Baku	Sampel	Warna noda			Keterangan
		Sinar tampak	UV 254 nm	UV 366 nm	
Piperin (Rf 0,56)	Ekstrak buah cabe jawa (Rf 0,56)	Kuning kecoklatan (sampel dan pembanding)	Meredam	Befluoresensi	Positif (+) Piperin

Berdasarkan hasil identifikasi senyawa piperin buah cabe jawa didapatkan nilai Rf baku pembanding alkaloid piperin adalah 0,56, sedangkan nilai Rf sampel adalah 0,56. Nilai Rf kedua sampel ini sama dengan standar baku yang digunakan, yang menunjukkan bahwa sampel tersebut positif mengandung alkaloid piperin. Hal ini sejalan dengan penelitian Harimurti dan Lestrari (2014) dengan didapatkan nilai Rf piperin sebesar 0,54.

Senyawa yang memiliki peran sebagai antidepresan dengan mekanisme kerja yang berbeda antara lain yaitu alkaloid, flavonoid, saponin, dan tanin (Bahramsoltani dkk., 2014). Senyawa alkaloid yang terdapat pada buah cabe jawa diketahui mempunyai aktivitas sebagai antidepresan dengan mekanisme kerja menghambat *reuptake* dari neurotransmitter serotonin. Kandungan senyawa piperine merupakan kandungan senyawa alkaloid utama pada buah cabe jawa (Faramayuda dkk., 2021). Senyawa piperine ini terbukti memiliki aktivitas antidepresan dengan mekanisme kerja menghambat MAO-A dan MAO-B (Adelina, 2013). Enzim MAO-A bekerja pada serotonin dan norepinefrin, sedangkan MAO-B bekerja pada dopamin. Dopamin merupakan substrat untuk MAO-B dan diketahui dapat memberikan peran antidepresan yang signifikan. Efek antidepresan dari piperine dapat diketahui melalui peningkatan transmisi serotonergik dan norepinefrinergik, serta transmisi dopaminergik (Lee dkk., 2005). Naiknya kadar ketiga senyawa tersebut dapat menyembuhkan depresi (Payne dan Crane-Godreau, 2013).

Pengujian aktivitas antidepresan menggunakan metode *forced swimming test* dengan parameter uji mengamati *immobility time*. *Immobility time* yaitu jumlah satuan waktu yang menandakan efek depresif pada mencit. Efek depresif tersebut ditandai ketika mencit tidak berenang atau bahkan tidak bergerak dalam air, mencit hanya akan membuat gerakan yang diperlukan untuk menjaga supaya kepalanya tetap berada di atas air (Hanifah dan Suzana, 2024). Hewan uji sebelumnya diinduksi depresi terlebih dahulu dengan cara direnangkan paksa selama 5 menit setiap hari selama 7 hari. Hasil rata-rata peningkatan dan penurunan *immobility time* pada mencit putih jantan pada tabel VI.

Tabel VI. *Immobility time* mencit putih jantan

Kelompok	Rata-rata±SD			Peningkatan <i>Immobility time</i> (%) (T1-T0)	Penurunan <i>Immobility time</i> (%) (T1-T2)
	T0	T1	T2		
Kontrol negatif (Na CMC 0,5%)	63,64±10,68	182,99±6,44	173,45±5,56	65,22±0,05	5,20±0,01 ^b
Kontrol positif (Fluoxetine 1,3 mg/kg BB)	62,84±5,70	190,80±5,72	73,87±3,69	67,06±0,03	61,28±0,35 ^{ac}
Ekstrak dosis 200 mg/kg BB	58,35±9,96	186,69±11,83	139,63±4,04	68,74±0,05	25,21±0,03 ^{ab}
Ekstrak dosis 400 mg/kg BB	59,85±6,81	183,16±7,52	79,08±3,15	67,32±0,04	57,15±0,58 ^{ac}
Ekstrak dosis 800 mg/kg BB	59,08±5,09	188,74±8,27	122,88±2,54	68,70±0,01	34,89±0,69 ^{ab}

Keterangan :

T0 = Rata-rata waktu mencit tidak berenang atau bahkan tidak bergerak dalam air sebelum induksi depresi

T1 = Rata-rata waktu mencit tidak berenang atau bahkan tidak bergerak dalam air setelah induksi depresi

T2 = Rata-rata waktu mencit tidak berenang atau bahkan tidak bergerak dalam air setelah perlakuan

a = Berbeda signifikan dengan kontrol negatif ($p < 0,05$)

b = berbeda signifikan dengan kontrol positif ($p < 0,05$)

c = tidak berbeda signifikan dengan kontrol positif ($p > 0,05$)

Perhitungan *immobility time* pada hewan uji dilakukan sebanyak 3 kali yaitu sebelum induksi depresi (T0), setelah induksi depresi (T1), dan setelah pemberian perlakuan antidepresan (T2). Berdasarkan data yang terdapat pada tabel VI menunjukkan adanya perbedaan antara sebelum dan setelah hewan uji diinduksi depresi dengan cara direnangkan paksa menggunakan metode *forced swimming test* yaitu terjadinya peningkatan *immobility time* pada T1, hal ini disebabkan karena hewan uji mengalami stress. Hewan uji yang telah mengalami depresi ditandai dengan sering buang air besar, kotorannya lembek, tidak bergerak aktif, dan suka menyendiri. Hal ini menunjukkan bahwa hewan uji telah mengalami penurunan aktivitas dan dianggap depresi, sehingga sudah bisa diberikan perlakuan.

Pemilihan fluoxetine sebagai kontrol positif yaitu karena fluoxetine merupakan antidepresan golongan SSRI (*Selective Serotonin Reuptake Inhibitor*) yang bekerja dengan meningkatkan serotonin di dalam otak dan golongan SSRI ini merupakan antidepresan lini pertama yang mempunyai efek samping dan toksisitas lebih rendah dibandingkan dengan antidepresan golongan lain (Puspitasari dan Angeline, 2019). Mekanisme kerja fluoxetine dimulai dengan penghambatan transporter serotonin (SERT) pada terminal presinaptik, yang menyebabkan peningkatan kadar serotonin (5-HT) di ruang sinaptik. Peningkatan kadar serotonin ini berkontribusi pada efek antidepresan, karena serotonin berperan penting dalam regulasi suasana hati dan emosi (Asqiyah dkk., 2023).

Hewan uji menerima perlakuan sediaan secara oral sesuai dengan kelompok perlakuan pada hari ke 8-14. Satu jam setelah perlakuan pada hari ke-14, mencit ditempatkan dalam chamber FST yang telah diisi air. Hewan uji dibiarkan berenang selama 8 menit, kemudian durasi *immobility* yang terjadi diamati. Pengamatan *immobility time* (T2) dilakukan selama 6 menit terakhir, karena 2 menit pertama dianggap sebagai *pretest*. Durasi *pretest* tidak dihitung atau diamati karena termasuk dalam perilaku pertahanan diri pada hewan uji mencit (Kartikasari dkk, 2019). Hal tersebut dilakukan supaya hasil yang diperoleh tidak bias karena 2 menit pertama merupakan proses adaptasi hewan uji mencit terhadap lingkungan di dalam chamber FST (Nurfalinda dkk, 2023).

Berdasarkan tabel VI di atas menunjukkan rata-rata durasi penurunan *immobility time* pada kelompok kontrol positif dengan nilai 61,28% merupakan hasil yang paling baik terutama jika dibandingkan dengan kontrol negatif Na CMC 0,5% dengan nilai persentase penurunan *immobility time* sebesar 5,20%. Ekstrak dengan dosis 200; 400; dan 800 mg/kgBB menunjukkan persentase penurunan *immobility time* dengan hasil 25,21%; 57,15%; dan 34,89%. Hasil yang paling efektif pada pengujian *immobility time* ekstrak etanol buah cabe jawa ditunjukkan pada kelompok dosis 400mg/kgBB dengan nilai persentase 57,15% yang paling mendekati nilai dari kontrol positif yaitu 61,28%.

Dosis ekstrak 800 mg/kgBB diketahui memiliki nilai persentase penurunan *immobility time* lebih rendah dibandingkan dengan dosis ekstrak 400 mg/kgBB. Menurut Clark pada tahun 1933 mengenai teori klasik reseptor menyatakan bahwa efek suatu obat terjadi setelah terbentuknya kompleks antara obat reseptor dan jumlah reseptor juga berpengaruh terhadap efek obat tersebut (Afriyeni dkk, 2023). Senyawa aktif pada dosis 400 mg/kgBB, diduga telah mengikat hampir semua reseptor, jika dosis ekstrak uji ditingkatkan, maka akan terjadi kejenuhan reseptor sehingga pada dosis 800 mg/kgBB tidak memberikan peningkatan efek antidepresan. Reseptor jenuh adalah jenis reseptor yang tidak dapat lagi merespon peningkatan konsentrasi ligan (molekul pengikat seperti neurotransmitter) setelah mencapai titik tertentu. Reseptor serotonin (5-HT) termasuk dalam karakteristik reseptor jenuh. Reseptor ini berikatan hingga mencapai kapasitas maksimum, setelah itu peningkatan konsentrasi neurotransmitter tidak akan meningkatkan respon lebih lanjut. Selain kejenuhan reseptor, hal lain yang menjelaskan mengenai kondisi di atas adalah bahwa pemberian dosis tinggi dapat menyebabkan toksisitas atau dapat dikatakan sebagai 'Sindrom Serotonin'. Sindrom serotonin merupakan kondisi toksik akibat kelebihan serotonin di system saraf pusat. Hal ini menyebabkan berbagai perubahan mental, neuromuskuler, otonom, dan hingga dapat mengancam jiwa (Tarigas., 2018). Dosis yang tinggi juga dapat mengakibatkan reaksi berlebihan pada system saraf, mengganggu fungsi organ vital, atau menimbulkan efek samping. Pada penelitian yang dilakukan oleh Dewanti dkk (2023) mengenai uji toksisitas akut pada hewan uji dikatakan bahwa pada dosis 800 mg terjadi 20% kematian hewan uji dengan gejala toksik yaitu berupa kegelisahan pada hewan uji.

Hasil data *immobility time* yang diperoleh kemudian dianalisis menggunakan SPSS 25. Hasil uji normalitas dengan *Shapiro wilk* menunjukkan nilai sig >0,05 yang berarti seluruh data terdistribusi normal. Data kemudian diuji homogenitas, hasil dari analisis *homogeneity of variances* menunjukkan bahwa seluruh data homogen ($p > 0,05$) atau mempunyai varian yang sama dengan nilai signifikan artinya H_0 diterima dan dapat dilanjutkan dengan uji *One Way ANOVA*. Hasil analisis ANOVA menunjukkan nilai signifikan yaitu 0,000 ($p < 0,05$) yang artinya terdapat perbedaan signifikan pada tiap perlakuan berdasarkan durasi *immobility*

time dan dilanjutkan dengan uji *post hoc tukey*. Hasil uji *post hoc tukey* menunjukkan bahwa kontrol negatif berbeda signifikan dengan kontrol positif, ekstrak etanol buah cabe jawa dosis 200; 400; dan 800 mg/kgBB ($p < 0,05$). Ekstrak etanol buah cabe jawa dengan dosis 400 mg/kgBB tidak berbeda signifikan dengan kontrol positif.

KESIMPULAN

Ekstrak etanol buah cabe jawa (*Piper retrofractum* Vahl) memiliki efek antidepresan dalam dosis 200; 400; 800 mg/kgBB pada mencit dengan metode *forced swimming test*. Dosis ekstrak etanol buah cabe jawa (*Piper retrofractum* Vahl) yang memiliki efek antidepresan paling efektif adalah 400 mg/kgBB mencit karena setara dengan kontrol positif.

DAFTAR PUSTAKA

- Adelina, R. 2013. Kajian Tanaman Obat Indonesia yang Berpotensi sebagai Antidepresan. *Jurnal Kefarmasian Indonesia*. 3(1): 9–18.
- Afriyeni, H., Putri, N.I. dan Rizal, R. 2023. Pengaruh Pemberian Ekstrak Etanol Daun Sisik Naga (*Pyrrhosia Piloselloides* L.) terhadap Penurunan Kadar Kolesterol Total Mencit Hiperkolesterolemia. *Jurnal Sains dan Kesehatan*. 5(4): 528–534. Available at: <https://doi.org/10.25026/jsk.v5i4.1582>.
- Asqiya, A.I., Ningrum, W.A., Muthoharoh, A., Permadi, Y.W., 2023. Pengaruh Penggunaan Obat Pada Pasien Depresi Terhadap Keberhasilan Obat Secara Subyektif Di RPSBM Kota Pekalongan. *Prosiding Seminar Nasional UNIMUS*. 6: 646–655.
- Axelta, A. dan Abidin, F.A. 2022. Depresi Pada Remaja: Perbedaan Berdasarkan Faktor Biomedis Dan Psikososial. *Jurnal Kesmas (Kesehatan Masyarakat) Khatulistiwa*. 9(1): 34. Available at: <https://doi.org/10.29406/jkkm.v9i1.3207>.
- Badan Pusat Statistik. 2014. *Statistik Indonesia Statistical Yearbook of Indonesia, Sustainability*. Jakarta: Badan Pusat Statistik
- Bahramsoltani, R., Farzaei, M. H., dan Rahimi, R. 2014. Medicinal plants and their natural components as future drugs for the treatment of burn wounds: An integrative review. *Archives of Dermatological Research*. 306(7): 601–617. <https://doi.org/10.1007/s00403-014-1474-6>
- Dewanti, S.P., Iswandi, I. dan Sasangka, N.A.D. 2023. Uji Toksisitas Akut Ekstrak Etanol Daun Salam (*Syzygium polyanthum*) pada Mencit Jantan (*Mus musculus*). *Borneo Journal of Pharmascientech*. 7(2): 46–51. Available at: <https://doi.org/10.51817/bjp.v7i2.470>.
- Dianovinina, K. 2018. Depresi pada Remaja: Gejala dan Permasalahannya. *Journal Psikogenesis*. 6(1): 69–78. Available at: <https://doi.org/10.24854/jps.v6i1.634>.
- Faramayuda, F., Arifin, S.Z., Syam, A.K., Elfahmi. 2021. Penggunaan Tradisional, Fitokimia dan Aktivitas Farmakolo. *Perspektif, Review Penelitian Tanaman Industri*. 20(1): 26–34.
- Hanifah dan Suzana, D. 2024. Uji Aktivitas Antidepresan Ekstrak Buah Pare (*Momordica Charantia* L) Dengan Metode *Tail Suspension Test* (Tst) Dan *Forced Swimming Test* (Fst). *Jurnal Farmasi dan Farmakoinformatika*. 2(1): 39–52. Available at: <https://doi.org/10.35760/jff.2024.v2i1.9702>.
- Harimurti, S. dan Lestrari, I. 2014. Isolasi Piperin Buah Cabe Jawa Menggunakan Metode Ekstraksi Sokletasi Dan Maserasi. *Paper Knowledge . Toward a Media History of Documents*. 7(2): 107–15.
- Kartikasari, D., Hairunisa, H. dan Natasha, E.N. 2019. Uji Aktivitas Antidepresan Perasan Rimpang Temulawak (*Curcuma xanthorrhiza*, Roxb) Terhadap Mencit Putih Jantan (*Mus musculus*). *JIFFK : Jurnal Ilmu Farmasi dan Farmasi Klinik*. 16(01): 59. Available at: <https://doi.org/10.31942/jiffk.v16i01.2930>.
- Kemenkes, 2017. *Farmakope Herbal Indonesia*. Jakarta : Kementerian Kesehatan Republik Indonesia: 213–218.
- Lee, S.A., Hong, S.S., Han, X.H., Hwang, J.S., Oh, G.J., Lee, K.S., Lee, M.K., Hwang B.Y., Ro, J.S. 2005. Piperine from the fruits of *Piper longum* with inhibitory effect on monoamine oxidase and antidepressant-like activity. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*. 53(7): 832–835. Available at: <https://doi.org/10.1248/cpb.53.832>.
- Mahdalena, Hakim, R.A., Darsono, dan P.V. 2022. Penetapan Kadar Flavonoid Total Fraksi N-Butanol Dengan Metode Spektrofotometri UV-Vis Terhadap Ekstrak Daun Sukun. *Sains Medina*. 1(1): 1–8.
- Makhawi, A. M. dan Hamadnalla, H. 2019. Phytochemical Screening of Leaves and Roots of *Stylochiton Borumensis*: A Medicinal Plant, *Earth & Environmental Science Research & Reviews*. 2(1).
- Novianty, R. 2020. Analisis ADME Senyawa Aktif Cabai Jawa (*Piper longum* BI) secara In Silico Sebagai Kandidat Obat Antidepresan. *Turast: Jurnal Penelitian dan Pengabdian*. 8(2): 120–128.

- Nurfahanum, R. 2022. Gambaran Penggunaan Obat Antidepresan Pada Pasien Depresi Di RSUD Embung Fatimah Kota Batam Periode Januari - Desember 2020. *Jurnal Health Sains*. 3(3):477–487. Available at: <https://doi.org/10.46799/jhs.v3i3.446>.
- Nurfalinda, S., Sirwati, F dan Advinda, F., 2023. Bio Sains : Jurnal Ilmiah Biologi. *Bio Sains Jurnal Ilmiah Biologi*. 2(2): 62–66.
- Parbuntari, H., Prestica, Y., Gunawan, R., Nurman, M. N., dan Adella, F. 2018. Preliminary Phytochemical Screening (Qualitative Analysis) of Cacao Leaves (*Theobroma cacao* L.). *EKSAKTA: Berkala Ilmiah Bidang MIPA*. 19(2): 40–45. <https://doi.org/10.24036/eksakta/vol19-iss2/142>
- Payne, P. dan Crane-Godreau, M.A. 2013. Meditative movement for depression and anxiety. *Frontiers in Psychiatry*. 4: 1–15. Available at: <https://doi.org/10.3389/fpsy.2013.00071>.
- Puspitasari, A.W. dan Angeline, L. 2019. Analisis Potensi Interaksi Obat Golongan Antidepresan pada Pasien Skizofrenia di Rumah Sakit Jiwa Dr. Soeharto Heerdjan Tahun 2016. *Pharmaceutical Sciences and Research*. 6(1): 13–20. Available at: <https://doi.org/10.7454/psr.v6i1.4196>.
- Satrio, R., Hadiyatma, A., Tunggadewi, A., Riyadi, W. 2023. Xerostomia yang diinduksi obat pada Pasien dengan gangguan kecemasan : Laporan Kasus. *STOMATOGNATIC - Jurnal Kedokteran Gigi*. 20(2): 86. Available at: <https://doi.org/10.19184/stoma.v20i2.44004>.
- Sudira, W., Merdana, M., Winaya, I.B.O., Parnayasa, I.K., 2019. Perubahan Histopatologi Ginjal Tikus Putih yang diberikan Ekstrak Sarang Semut diinduksi Parasetamol Dosis Toksik. *Bul. Vet. Udayana*. 136.
- Tarigas J., U.E.K. 2018. Analysis of the Potential for Serotonin Syndrome in the Use of, *Mahasiswa Farmasi Fakultas Kedokteran Universitas Tanjungpura*. 1–8.