

ORIGINAL ARTIKEL

EVALUASI AKTIVITAS ANTIDEPRESAN DARI FRAKSI EKSTRAK ETANOL BIJI PEPAYA (*Carica papaya* L.) MELALUI UJI OPEN FIELD TEST PADA TIKUS PUTIH JANTAN

Novia Delita¹ · Hadi Sunaryo² · Alya Novianti³ ·

¹Departemen Biologi Farmasi Fakultas Farmasi dan Sains Universitas Muhammadiyah Prof. Dr. HAMKA, Jakarta Timur, DKI Jakarta, Indonesia

²Departemen Farmakologi Fakultas Farmasi dan Sains Universitas Muhammadiyah Prof. Dr. HAMKA, Jakarta Timur, DKI Jakarta, Indonesia

³Program Studi Farmasi Fakultas Farmasi dan Sains Universitas Muhammadiyah Prof. Dr. HAMKA, Jakarta Timur, DKI Jakarta, Indonesia

Received: 31 Oktober 2025 YYYY | Accepted: 28 November 20225 | Published online: 20 Desember 2025
UPT Publication and Journal Management Uniska-JST 2025

Abstrak

Biji buah pepaya (*Carica papaya* L.) adalah bagian dari buah pepaya yang memiliki kandungan metabolit sekunder seperti flavonoid, saponin, antrakuinon, dan antosianin. Dalam penelitian sebelumnya, diketahui bahwa ekstrak etanol dari biji pepaya memiliki aktivitas antidepresan, terlihat dari penurunan waktu *immobility* pada hewan uji. Dalam penelitian ini, dilakukan pengujian aktivitas dari fraksi n-heksan, fraksi etil asetat, dan fraksi air yang berasal dari ekstrak etanol 70% biji pepaya. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui efek antidepresan dari ketiga fraksi tersebut pada tikus putih jantan dengan metode peningkatan jumlah *line crossing*. Hasil uji statistik ANOVA satu arah menunjukkan bahwa setelah 7 hari perlakuan diperoleh $p < 0,05$ yang berarti terdapat perbedaan antara kelompok perlakuan. Kesimpulan yang didapat bahwa semua kelompok uji fraksi air, fraksi n-heksan dan fraksi etil asetat memiliki efek antidepresan karena berbeda bermakna dengan kontrol negatif ($p < 0,05$). Fraksi air dosis 2299 mg/kgBB memberikan aktivitas antidepresan yang sebanding dengan *fluoxetine* sebagai kontrol positif.

Keywords Biji pepaya (*Carica papaya* L.). Fraksi. *Line crossing*. Antidepresan



This is an open-access article under a Creative Commons Attribution 4.0 International (CC-BY 4.0) License. Copyright © year 2025.

✉ noviadelita@uhamka.ac.id

Pendahuluan

Depresi adalah gangguan mental yang sering terjadi, yang ditunjukkan dengan perasaan sedih, kehilangan ketertarikan pada hal-hal yang sebelumnya disukai, rasa lelah, perasaan bersalah atau tidak percaya diri, kesulitan tidur atau berubahnya nafsu makan, serta sulit berkonsentrasi. Kondisi ini bisa berlangsung lama dan berulang, serta memengaruhi kemampuan seseorang dalam melakukan tugas-

tugas sehari-hari. Dalam kasus yang sangat parah, depresi bisa memicu tindakan bunuh diri (Kamalah *et.al.*, 2023). Menurut penelitian tentang kesehatan mental dari *The Conversation* UI, 95,4% orang mengalami gejala kecemasan, dan 88% mengalami gangguan psikomotor, seperti perasaan sedih yang berlangsung 2-3 minggu atau bahkan dapat bertambah parah. Depresi dapat diatasi dengan penggunaan obat antidepresan, yang berfungsi untuk

meningkatkan suasana hati. Namun, obat antidepresan dapat menyebabkan efek samping berupa ketergantungan, karena banyak diantaranya termasuk dalam kategori psikotropika. Sebagai alternatif, penggunaan obat-obatan berbahan alami menjadi metode pengobatan yang lebih aman untuk dipertimbangkan (Pebriyana *et al.*, 2023).

Pemanfaatan tanaman sebagai obat alami untuk mendukung kesehatan sudah banyak dikenal di berbagai negara. Salah satu tanaman yang menyimpan banyak khasiat dan potensi dalam kesehatan adalah pepaya. Pepaya sering digunakan mulai dari bagian daun, buah, hingga bijinya. Biji pepaya merupakan bagian dari buah pepaya yang biasanya dianggap sebagai limbah dan memiliki nilai ekonomi yang rendah. Banyak orang tidak menyadari bahwa biji pepaya kaya akan senyawa metabolit sekunder yang melimpah dan memiliki manfaat yang signifikan. Biji pepaya mengandung senyawa seperti flavonoid, tanin, saponin, antrakuinon, dan antosianin (Sandhiutami *et al.*, 2016). Flavonoid dapat memengaruhi jalur sinyal *Brain-Derived Neurotrophic Factor* (BDNF), yang dapat meningkatkan kadar serotonin, dopamin, norepinefrin, serta meningkatkan kadar *monoamine*.

Penelitian sebelumnya memanfaatkan dua jenis ekstrak biji pepaya, yaitu etanol dan metanol, dalam bentuk ekstrak kental yang diperoleh melalui metode ekstraksi Soxhlet. Hasilnya menunjukkan bahwa ekstrak etanol memiliki aktivitas antidepresan dengan adanya penurunan waktu immobility ($P < 0,000$ $5,11 \pm 0,593$ detik pada hari ke-30), sedangkan pada ekstrak methanol penurunan waktu immobility ($P < 0,000$ $15,16 \pm 0,519$ detik pada hari ke-30) (Naveed *et al.*, 2023) dengan dosis ekstrak kental 570 mg/kgBB.

Dalam penelitian ini, metode yang digunakan untuk pengujian adalah *open field test*. Metode tersebut digunakan karena mampu mengevaluasi perilaku eksplorasi serta aktivitas fisik hewan yang dijadikan subjek, sekaligus memberi wawasan mengenai tingkat kecemasan yang berhubungan dengan keadaan depresi. Di samping itu, *open field test* bertindak sebagai pengujian kontrol untuk memastikan bahwa perubahan perilaku yang teramati tidak disebabkan oleh gangguan aktivitas fisik yang

diakibatkan oleh perlakuan yang diberikan. Teknik ini juga mudah, tidak mengganggu, dan dapat mendeteksi efek samping seperti sedasi atau stimulasi, sehingga memperkuat keabsahan hasil penelitian. Parameter yang diamati mencakup tingkat kecemasan hewan uji, aktivitas motorik, dan perilaku eksplorasi. Aktivitas antidepresan dari zat yang diuji akan tercermin dari peningkatan jumlah *line crossing* pada hewan uji yang berada dalam kondisi normal.

Bahan dan Metode

A. Alat

Alat yang digunakan dalam penelitian ini meliputi kandang untuk tikus yang dilengkapi dengan wadah makanan dan air, sebuah kotak terbuka berukuran 40x40 cm dengan tinggi 40 cm, ayakan nomor 40, lumping dan alu, kain lap, alat pengaduk, sonde untuk tikus, *stopwatch*, corong pisah (*Duran Schot*), corong, pipet tetes, kaca arloji, botol vial, spatula, statif, tabung reaksi (*Iwaki*), kertas saring, oven (*Memmert*), *hot plate* (*Corning*), *water bath* (*Digital Thermostatic Water Bath H-WBE-8L*), tanur (*Thermolyne*), krus, deksikator, *vacum rotary evaporator* (*Eyela*), *ultrasonic extraction bath*, dan timbangan analitik (Ohaus).

B. Bahan

Biji buah pepaya segar 3,6 kg, Etanol 70%, n-heksana, etil asetat, Na-CMC, HCl (PT. Nitra Kimia), FeCl_3 (PT. Nitra Kimia), H_2SO_4 (PT. Nitra Kimia), serbuk magnesium, pereaksi *Mayer* (PT. Nitra Kimia), pereaksi *Bourchadat* (PT. Nitra Kimia), pereaksi *Dragendroff* (PT. Nitra Kimia), pereaksi *Salkowski* (PT. Nitra Kimia), pereaksi *Liebermann-Bourchadat* (PT. Nitra Kimia), *aquadest*.

C. Prosedur Penelitian

1. Determinasi Tanaman

Biji pepaya California (*Carica papaya* L.) diambil dari lahan pertanian warga di wilayah Bogor, dan identifikasi tanaman dilakukan di Herbarium Depokensis (UIDEP) Universitas Indonesia.

2. Pengumpulan Biji Pepaya

Biji pepaya yang sudah tua atau berwarna hitam segar sebanyak 3,6 kg dikumpulkan dan dibersihkan dari kotoran, lalu dicuci dengan air yang bersih. Setelah dibersihkan, biji pepaya tersebut dikeringkan dalam oven pada suhu 45°C

sampai kering, kemudian disaring menggunakan ayakan nomor 40. Serbuk simplisia yang dihasilkan ditimbang sebanyak 1 kg dan disimpan dalam wadah yang rapat.

3. Pembuatan Ekstrak Etanol 70%

Pembuatan ekstrak kental dilakukan dengan metode ultrasonik menggunakan pelarut etanol 70%. Proses pembuatan dimulai dengan menimbang bahan simplisia seberat 50 g yang kemudian dimasukkan ke dalam wadah gelas kimia. Selanjutnya, ditambahkan pelarut etanol 70% sebanyak 500 mL b/v (1:10). Ekstraksi dilakukan pada suhu 45°C selama 40 menit dengan frekuensi 50-60 kHz. Setelah ekstraksi selesai, hasilnya disaring dan dipisahkan, lalu filtrat cair yang didapatkan dikentalkan menggunakan vakum rotari evaporator pada suhu 40°C, dan dilanjutkan menggunakan *waterbath* (Susanty *et al.*, 2019)

4. Pembuatan Fraksi

Metode fraksinasi yang digunakan adalah menurut Maneak (2018) dengan modifikasi. Ekstrak pekat etanol 70% dari biji pepaya dilarutkan dengan sedikit etanol 70%, kemudian ditambahkan *aquadest* sampai 100 mL lalu dimasukkan ke dalam corong pisah. Selanjutnya, *n*-heksana ditambahkan dengan rasio (1:1), dikocok perlahan, dan dibiarkan hingga muncul dua fase. Fraksi *n*-heksana yang diperoleh dipisahkan, kemudian dikumpulkan dan disimpan terpisah. Berikutnya, fraksi air dicampurkan kembali dengan etil asetat melalui prosedur yang sama dengan perbandingan yang sama hingga didapat fraksi etil asetat dan fraksi air. Hasil fraksi yang diperoleh diuapkan menggunakan *waterbath* sampai menghasilkan fraksi pekat.

5. Pemeriksaan Karakteristik dan Penapisan Kimia

5.1. Uji Organoleptik

Uji organoleptik terdiri dari analisis terhadap bentuk, warna, serta aroma dari ekstrak etanol dan fraksi biji pepaya (Depkes RI, 2008).

5.2. Uji Kadar Air

Hidupkan *Moisture Balance* dan atur untuk mendapatkan hasil % MC. Permukaan timbangan dilapisi dengan aluminium foil, kemudian tara di dalam alat *Moisture Balance*. Sebanyak ± 2 g sampel dimasukkan kemudian ditutup dan akan berjalan secara otomatis. Hasil % MC yang muncul pada layar monitor *Moisture Balance* dicatat sebagai informasi dari uji kadar air.

5.3. Uji Kadar Abu

Ekstrak kental dari biji pepaya ditimbang dengan hati-hati di dalam krus yang telah ditara, lalu dipijarkan dengan perlahan ke dalam tanur. Selanjutnya, suhu dinaikkan secara bertahap hingga mencapai $600^{\circ} \pm 50^{\circ}$ sampai karbon hilang dan bobot abu ditetapkan.

Persentase abu dalam sampel dihitung menggunakan rumus berikut.

$$\% \text{Kadar abu} = (W1 - W2) / W \times 100\% \dots \dots \dots (1)$$

Keterangan :

W = Berat sampel sebelum diabukan (g)

W1 = Berat sampel + cawan sesudah diabukan (g)

W2 = Berat cawan kosong (g)

5.4. Rendemen Ekstrak

Perhitungan rendemen ekstrak:

$$\% \text{Rendemen ekstrak} = (\text{Berat ekstrak yang diperoleh}) / (\text{Berat serbuk simplisia awal}) \times 100\% \dots \dots \dots (2)$$

5.5. Rendemen Fraksi

Perhitungan rendemen fraksi:

$$\% \text{Rendemen fraksi} = (\text{Berat fraksi kental}) / (\text{Berat sampel yang diekstraksi}) \times 100\% \dots \dots \dots (3)$$

6. Penapisan Fitokimia Ekstrak dan Fraksi Biji Pepaya

6.1. Uji Flavonoid

Sebanyak 2g sampel ditambahkan etanol di dalam tabung reaksi. Selanjutnya ditambahkan HCl pekat dan 0,5 g serbuk mg. Amati perubahan warna. Timbulnya warna merah menunjukkan adanya flavonoid (Hanani, 2015).

6.2. Uji Alkaloid

Sebanyak 2g sampel dilarutkan dengan sedikit etanol diatas kaca arloji, teteskan pereaksi *Mayer* (endapan putih), pereaksi *Bourchadat* (endapan merah) dan pereaksi *Dragendorff* (endapan merah). Amati perubahan timbulnya endapan pada masing-masing pereaksi (Hanani, 2015)

6.3. Uji Saponin

Sebanyak 2g sampel ditambahkan 10 mL *aquadest*, kocok kuat selama 10 detik hingga terbentuk buih stabil (Hanani, 2015)

6.4. Uji Tannin

Sebanyak 2g sampel ditambahkan 2 ml *aquadest* lalu dipanaskan selama 3 menit, dinginkan dan saring filtrat tambahkan 10% gelatin. Timbulnya endapan putih menunjukkan adanya tannin (Hanani, 2015).

6.5. Uji Fenolik

Sebanyak 2g sampel ditambahkan FeCl₃ dalam etanol. Diamati perubahan warna. Timbulnya warna hijau hingga biru kehitanan menunjukkan adanya fenolik (Hanani, 2015).

6.6. Uji Triterpenoid

Sebanyak 2g sampel ditlarutkan dengan etanol lalu ditambahkan pereaksi *Salkowski*. Amati perubahan warna. Timbulnya warna merah sampai ungu menunjukkan adanya triterpenoid (Maysyarah *et al.*, 2019).

6.7. Uji Steroid

Sebanyak 2g sampel ditlarutkan dengan etanol lalu ditambahkan perekasi *Liebermann Burchad*. Diamati perubahan warna. Timbulnya warna hijau sampai biru menunjukkan adanya steroid (Maysyarah *et al.*, 2019).

7. Open Field Test

Pada pengujian efek antidepresan fraksi dari ekstrak etanol 70% biji pepaya dilakukan dengan metode *open field test*. Dan metode induksi yang digunakan adalah *Unpredictable Chronic Mild Stress* (UCMS). Tikus yang diberi perlakuan *Unpredictable Chronic Mild Stress* (UCMS) dengan berbagai jenis stresor selama empat minggu diharapkan mengalami gejala depresi. Metode UCMS ini digunakan untuk menciptakan model tikus dengan kondisi depresi, namun metode tersebut juga menimbulkan pertimbangan mengenai etika dalam penggunaan mamalia (Arkham, 2020).

- Semua kelompok tikus akan diadaptasikan terlebih dahulu di laboratorium hewan dan akan dimasukkan ke dalam kotak tanpa penutup, dan diamati selama 5 menit sebelum diberi perlakuan untuk mendapatkan data pre-intervensi.
- Setelah diperoleh data pre-intervensi tikus akan diinduksi dengan metode UCMS selama 5 minggu dengan berbagai variasi stressor yang berbeda setiap harinya dalam 1 minggu.
- Selama diuji, tikus akan dibiarkan berada dalam kotak tanpa penutup selama 5 menit dan diamati aktivitas penurunan line crossing pada hewan uji.
- Pemberian fraksi dari ekstrak etanol 70% biji pepaya (*Carica papaya* L) dan obat perbandingan akan diberikan selama 7 hari pada masing-masing kelompok uji sebagai berikut :

- Kelompok kontrol negatif: tikus diinduksi UCMS dan diberikan suspensi Na CMC 0,5%.
 - Kelompok positif: tikus diinduksi UCMS dan diberikan susp. Fluoxetine® dosis 2,0555 mg/kgBB.
 - Kelompok uji 1: tikus diinduksi UCMS dan diberikan dosis fraksi air biji pepaya dosis 2299 mg/kgBB.
 - Kelompok uji 2: tikus diinduksi UCMS dan diberikan dosis fraksi n-heksan biji pepaya 251 mg/kgBB.
 - Kelompok uji 3: tikus diinduksi UCMS dan diberikan dosis fraksi etil asetat biji pepaya 355 mg/kgBB .
- Obat perbandingan dan fraksinasi biji pepaya akan diberikan secara oral selama 7 hari berturut-turut.
 - Pengukuran lokomotor hewan dilakukan menggunakan stopwatch dengan melihat total perilaku hewan uji atau *line crossing* pada dalam kotak. Setiap hewan uji akan dinilai jumlah *line crossing* hingga diperoleh data *post-intervensi*.
 - Pada aktivitas eksplorasi dan lokomotor hewan uji yang rendah menandakan tingginya tingkat kecemasan.
 - Setelah pengujian dilakukan, tikus dimasukkan kembali ke dalam kandang.

8. Analisa Data

Data yang didapat adalah perbandingan antara total dan lama *line crossing* serta dosis percobaan. Peningkatan *line crossing* dari setiap kelompok dianalisis secara statistik dengan ANOVA satu arah untuk mengamati dampak perlakuan. Apabila ada perbedaan yang signifikan, akan dilanjutkan dengan uji *Tukey*.

Hasil dan Pembahasan

A. Hasil Determinasi Tanaman.

Determinasi biji buah pepaya dilakukan di Herbarium Depokensis (UIDEP) Universitas Indonesia dengan nomor surat 317/UN2.F3.11/PDP.02.00/2024. Determinasi dilakukan untuk menghindari kesalahan saat menentukan tanaman yang akan digunakan dalam penelitian. Hasil penelitian menyatakan bahwa biji pepaya yang didapat adalah *Carica papaya* L. suku Caricaceae.

B. Hasil Ekstraksi dan Fraksinasi

Metode yang digunakan dalam penelitian ini adalah ekstraksi ultrasonik, yang dikenal sebagai *Ultrasonic Assisted Extraction* (UAE). UAE merupakan teknik ekstraksi yang memanfaatkan energi dari gelombang ultrasonik dengan frekuensi antara 20-2000 kHz. Teknik ini meningkatkan kemampuan permeabilitas dinding sel dan memungkinkan isi sel untuk keluar (Hanani, 2015). Dalam proses UAE, terjadi efek kavitasi yang dihasilkan oleh *ultrasound*, yang menyebabkan terbentuknya gelembung mikro akibat meningkatnya tekanan pada saat ekstraksi oleh gelombang ultrasonik, sehingga dinding sel dapat dipecah dan pelarut dapat masuk ke dalam sel. Ekstraksi dengan menggunakan UAE menunjukkan hasil rendemen yang lebih tinggi dalam waktu ekstraksi yang singkat, serta telah terbukti menjadi teknologi “hijau” yang efisien dan ekonomis (Zhang *et al.*, 2019).

Sebanyak 1000 gram serbuk biji pepaya dicampurkan dengan pelarut etanol 70% dalam perbandingan 1:10. Etanol dipilih sebagai pelarut karena kemampuannya untuk mengekstraksi lebih banyak senyawa aktif dibandingkan dengan pelarut lainnya. Selain itu, etanol memiliki tingkat toksisitas yang lebih rendah dibandingkan dengan pelarut lain, sehingga lebih aman untuk digunakan (Tumundo *et al.*, 2024).

Pemilihan etanol 70% digunakan sebagai pelarut karena senyawa flavonoid yang terdapat pada biji pepaya bersifat polar dan memiliki gugus hidroksil atau gula yang dapat larut dalam pelarut polar. Konsentrasi etanol memengaruhi daya pelarut yang bersifat hidrofobik serta kekuatan ikatan hidrogen dan *van der Waals* pada senyawa yang diinginkan (Satria *et al.*, 2022).

Ultrasonik dilakukan selama 40 menit pada suhu 45°C. Suhu dan waktu ini dianggap tepat karena suhu yang terlalu panas atau waktu ekstraksi yang terlalu lama bisa menyebabkan terjadinya oksidasi dan hilangnya zat aktif (Chemat *et al.*, 2017). Selanjutnya, filtrat diuapkan menggunakan *vacuum rotary evaporator* dan *waterbath* hingga diperoleh ekstrak yang kental.

No.	Jenis	Berat	Rendemen
1.	Serbuk biji pepaya	1000 g	-
2.	Ekstrak etanol biji pepaya	140,9 g	14,09%

Tabel 2. Hasil Fraksinasi

Hasil dari ekstraksi biji pepaya dengan menggunakan etanol 70% menunjukkan angka rendemen sebesar 14,09%. Angka rendemen yang tinggi ini menunjukkan bahwa tanaman tersebut mengandung banyak komponen bioaktif. Budiyanto (2015) menyatakan bahwa nilai rendemen ekstrak berkaitan erat dengan jumlah zat yang terkandung dalam bahan baku.

Ekstrak kental yang didapat kemudian difraksinasi dengan pelarut *n*-heksan, etil asetat dan air sebanyak 85,3 g. Proses fraksinasi memisahkan senyawa berdasarkan tingkat kepolarannya. Apabila telah terpisah, akan lebih mudah untuk mengetahui zat aktif yang berkhasiat. Fraksinasi dimulai dari pelarut yang memiliki tingkat kepolaran yang rendah atau non polar, dalam penelitian ini digunakan *n*-heksan.

No.	Jenis	Bobot (g)	Rendemen (%)
1.	Fraksi <i>n</i> -heksan	5,3 g	6,21%
2.	Fraksi etil asetat	7,5 g	8,79%
3.	Fraksi air	48,5 g	56,85%

Tabel 2. Hasil Fraksinasi

Hasil fraksinasi menunjukkan bahwa fraksi air memiliki rendemen lebih besar dibandingkan fraksi *n*-heksan dan etil asetat, karena senyawa polar lebih banyak ada pada fraksi tersebut.

C. Hasil Pemeriksaan Karakteristik Mutu Ekstrak dan Fraksi

1. Uji Organoleptik

Jenis Uji	Ekstrak Etanol 70%	Fraksi <i>n</i> -heksan	Fraksi Etil Asetat	Fraksi Air
Bentuk	Kental	Kental	Kental	Kental
Bau	Khas	Khas	Khas	Khas
Warna	Coklat	Coklat	Coklat	Hitam

Tabel 3. Hasil Uji Organoleptik Biji Pepaya

2. Kadar Air dan Kadar Abu

No.	Jenis	Hasil			
		Ekstrak Etanol 70%	Fraksi <i>n</i> -heksan	Fraksi Etil Asetat	Fraksi Air
1	Kadar air	1,82%	1,87%	5,43%	7,86%
2	Kadar abu	3,91%	0,25%	0,94%	1,53%

Tabel 4. Hasil Uji Kadar Air dan Kadar Abu

Pengujian kadar air yang diperoleh ekstrak dan fraksi kental adalah 1,82%, 1,87% (fraksi *n*-

heksan), 5,43% (fraksi etil asetat), dan 7,86% (fraksi air) dimana dikatakan sesuai dengan syarat mutu yakni <10% (Kemenkes RI, 2017). Besarnya kecilnya persentase kandungan air dalam ekstrak, berhubungan dengan kemurnian ekstrak. Kadar air yang tinggi akan menumbuhkan mikroba yang akan menurunkan stabilitas ekstrak (Utami *et al.*, 2020).

Pengujian kadar abu dilakukan dalam memutuskan persentase kandungan mineral internal dan eksternal melalui proses pembentukan simplisia hingga menjadi ekstrak kental (Depkes RI, 2000). Hasil kadar abu ekstrak dan fraksi dinyatakan terstandar karena sesuai dengan Farmakope Herbal Indonesia, yaitu kadar abu mutu ekstrak tidak lebih dari 10,2% (Depkes RI, 2009).

3. Skrining Fitokimia Kandungan Senyawa Ekstrak dan Fraksi

Kandungan Kimia	Hasil			
	Ekstrak Etanol 70%	Fraksi <i>n</i> -heksan	Fraksi Etil Asetat	Fraksi Air
Alkaloid	+	+	+	+
Flavonoid	+	-	-	+
Saponin	+	-	-	+
Tannin	-	+	-	-
Fenolik	-	+	-	+
Triterpenoid	+	+	+	+
Steroid	-	+	+	-

Tabel 5. Hasil Skrining Fitokimia Biji Pepaya

Hasil skrining fitokimia pada ekstrak etanol biji pepaya memperlihatkan terdapat zat aktif yaitu alkaloid, flavonoid, saponin, fenolik dan triterpenoid. Dalam fraksi air menunjukkan adanya alkaloid, flavonoid, saponin, fenolik dan triterpenoid, dalam fraksi etil asetat terkandung alkaloid, triterpenoid dan steroid. Sedangkan dalam fraksi *n*-heksan zat aktif yang terkandung adalah alkaloid, triterpenoid dan steroid. Pelarut etanol adalah pelarut universal yang mampu menarik senyawa dari non-polar sampai polar. Pelarut etanol juga memiliki kemampuan untuk masuk ke dalam dinding sel, sehingga bisa mempercepat proses difusi sel dan mengambil senyawa bioaktif dengan lebih cepat (Prayitno & Rahim, 2020).

Flavonoid lebih mudah larut pada air karena gula yang terkait dalam flavonoid. Terdapatnya gula yang terkait dalam flavonoid cenderung

mengakibatkan flavonoid menjadi mudah larut pada air. Penambahan logam Mg dan HCl dapat membentuk garam flavilium warna merah ataupun jingga (Krismayadi *et al.*, 2024).

Saponin ini bisa diketahui karena adanya buih yang tidak hilang lama. Saponin memiliki gugus glikosil, yang termasuk dalam gugus polar. Senyawa dengan gugus polar biasanya aktif di permukaan. Saat ditambah HCl 2N untuk meningkatkan kepolaran sehingga gugur hidrofil ada kaitannya dengan air sedangkan hidrofob ada kaitannya dengan udara ketika penggojokan, sehingga buih yang terbentuk lebih stabil (Krismayadi *et al.*, 2024).

Fraksi *n*-heksan yang ditambahkan dengan gelatin menunjukkan adanya endapan putih yang menandakan hasil yang positif, disebabkan oleh karakteristik tanin yang mampu mengendapkan gelatin. Tanin akan menghasilkan kopolimer dengan densitas yang lebih tinggi, yang menjadikannya tidak larut dalam air dan akhirnya terlihat sebagai endapan berwarna putih (Fajriaty *et al.*, 2018).

Senyawa triterpenoid mempunyai beberapa struktur siklik yang terdiri dari alkohol, aldehida, atau asam karboksilat. Senyawa ini sering kali ditemukan dalam tanaman berbiji, dalam bentuk bebas maupun sebagai glikosida. Triterpenoid yang paling signifikan dan paling banyak ditemukan adalah jenis triterpenoid pentasiklik. Beberapa triterpenoid memiliki ciri khas rasa, terutama dalam hal kepahitan. Senyawa triterpenoid atau steroid dapat mengalami proses dehidrasi ketika ditambahkan asam kuat dan menghasilkan garam yang dapat menunjukkan berbagai reaksi warna (Latifah, 2015).

Identifikasi fenolik dilakukan dengan reagen FeCl₃ 5%, hasil yang diperoleh menunjukkan bahwa fraksi *n*-heksan dan fraksi air yang memberikan warna positif. Reaksi ini melibatkan gugus fenolik yang berinteraksi dengan Ion Fe³⁺, yang kemudian tereduksi menjadi Fe²⁺ pada fraksi *n*-heksan dan air membentuk warna hijau, biru, atau hitam (Mukhrani *et al.*, 2019).

Pengujian alkaloid akan menghasilkan endapan karena pergantian ligan. Pada pengujian yang dilakukan, alkaloid dibuktikan sebagai senyawa metabolit sekunder yang mengandung ion nitrogen yang memiliki pasangan elektron bebas, dan mampu membentuk ikatan kovalen koordinat dengan ion logam. Saat berinteraksi

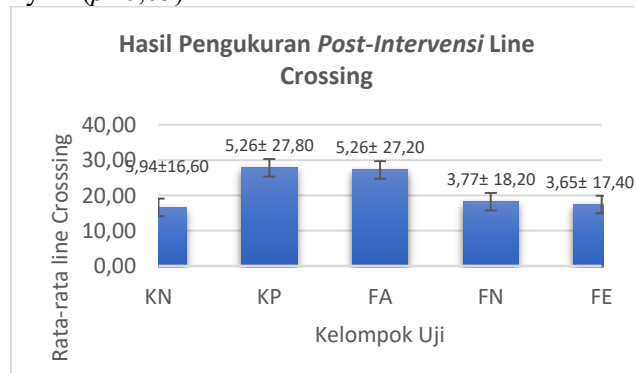
dengan reagen mayer, ion nitrogen dalam alkaloid beraksi dengan ion K^+ dari kalium tetraiodomerkurat (II) yang termasuk dalam reagen mayer. Proses ini menghasilkan kompleks kalium alkaloid. Reaksi pembentukan kompleks kalium alkaloid juga berlangsung dengan reagen dragendroff, di mana ion Bi^{3+} dari bismut nitrat berinteraksi dengan kalium tetraiodobismutat (Krismayadi *et al.*, 2024)

a. Hasil Pengukuran

Pada penelitian terdapat 5 perlakuan dengan perlakuan berbeda-beda, yaitu diberikan suspensi Na-CMC 0,5%, fluoxetine, dan diberikan fraksi air, fraksi *n*-heksan, dan fraksi etil asetat. Perlakuan dilakukan pada hari pertama hingga hari ke tujuh. Pengukuran *line crossing* dilakukan pada hari ke-7 pada masing-masing kelompok uji dengan metode *open field test* kemudian diamati jumlah *line crossing*.

Kelompok	Line Crossing	
	pre-intervensi	Post-intervensi
Kontrol Negatif	20,60 ($\pm 9,45$)	16,60 ($\pm 5,94$) ^d
Kontrol Positif	15,80 ($\pm 7,79$)	27,80 ($\pm 5,26$) ^c
Dosis I (fraksi air)	15,60 ($\pm 5,32$)	27,20 ($\pm 5,26$) ^{bc}
Dosis II (fraksi <i>n</i> -heksan)	14,00 ($\pm 8,00$)	18,20 ($\pm 3,77$) ^{ab}
Dosis III (fraksi etil asetat)	16,80 ($\pm 7,46$)	17,40 ($\pm 3,65$) ^a

Tabel 6. Rata-rata *Line Crossing* Tiap Kelompok
Keterangan : nilai rata-rata yang diikuti notasi yang sama dibelakang nilai rata-rata pada baris yang sama menunjukkan perlakuan berbeda tidak nyata ($p > 0,05$).



Gambar 1. Grafik Pengukuran *Line Crossing* (Rerata $\pm$ Standar Deviasi)

Hewan uji dikelompokkan menjadi lima kelompok uji yakni kelompok I; kontrol negatif (Na-CMC 0,5%), kelompok II; kontrol positif (Fluoxetine), kelompok III; fraksi *n*-heksan, kelompok IV; fraksi etil asetat, serta kelompok V; fraksi air. Setiap kelompok yaitu 5 ekor tikus putih jantan galur *Wistar*. Aklimatisasi hewan dilakukan pada semua kelompok uji selama 7 hari sebelum pengujian. Hal ini dilakukan bertujuan agar tikus mampu beradaptasi oleh lingkungan dan kondisi baru (Wahyuni *et al.*, 2025).

Semua kelompok uji diberi perlakuan selama 7 hari berturut-turut. Kelompok I menggunakan Na-CMC 0,5%. Na-CMC 0,5% digunakan dalam kontrol negatif karena Na-CMC 0,5% tidak memiliki efek farmakologis. Kelompok II yaitu kontrol positif menggunakan Fluoxetine. Pemilihan obat pembanding fluoxetine karena fluoxetine mengandung zat aktif fluoxetine yang merupakan salah satu obat antidepresan golongan *Selective Serotonin Reuptake Inhibitors* (SSRI) yang efektif dengan toksisitas otonom minimal (Katzung *et al.*, 2012). Obat antidepresan golongan SSRI memiliki efek samping yang minimal karena spesifik terhadap neurotransmitter serotonin, sehingga pada penelitian ini dipilih obat golongan SSRI yaitu Fluoxetine.

Kelompok III sampai V yakni fraksi *n*-heksan, fraksi etil asetat dan fraksi air. Fraksi *n*-heksan, fraksi etil asetat dan fraksi air dipilih untuk meninjau ada tidaknya aktivitas antidepresan pada ketiga fraksi tersebut. Pemberian zat uji dilakukan secara oral dengan menggunakan sonde.

Pengujian aktivitas antidepresan dilakukan pada tikus yang sebelumnya dibuat mengalami kondisi depresi melalui induksi *Unpredictable Chronic Mild Stress* (UCMS). Evaluasi dilakukan menggunakan metode *open field test* untuk menilai perilaku eksplorasi hewan uji (Pebriyana, 2023). Pengamatan dilakukan di dalam kotak tanpa tutup berukuran 40 cm $\times$ 40 cm $\times$ 40 cm pada hari ke-0, kemudian dilakukan kembali pengamatan *line crossing* pada hari ke-7. Aktivitas lokomotor tikus diukur dengan menghitung jumlah *line crossing* atau total persebaran perpindahan antar persegi selama waktu pengujian. Penurunan aktivitas lokomotor mencerminkan peningkatan tingkat kecemasan pada hewan uji (Hanifah *et al.*, 2024).

Data *line crossing* yang diperoleh kemudian dianalisa dengan ANOVA satu arah karena variabel yang diuji hanya satu titik yaitu fraksi sebagai variabel bebas sedangkan *line crossing* sebagai variabel tergantungan. Data *line crossing* dimasukkan ke dalam uji statistik kemudian di uji normalitas dan homogenitas, bila hasilnya normal ($p>0,05$) dan homogen sehingga dilanjutkan Analisa varian ANOVA satu arah. Pada data *line crossing*, uji normalitas yang didapatkan ($p=0,200$) dan dilanjutkan uji homogenitas diperoleh ($p=0,861$), dimana memperlihatkan bahwasanya data terdistribusi normal $p>0,05$ dan homogen $p>0,05$. Dilanjutkan ANOVA satu arah agar mengetahui apakah efek yang ditimbulkan antar kelompok sama atau tidak saat diberi perlakuan. Berdasarkan hasil ANOVA didapatkan $p=0,002$ ($p<0,05$) dengan tingkat kepercayaan 95% atau p (0,05). Setelah itu dilanjutkan uji Tukey guna mengetahui perbedaan yang bermakna atau tidak antara kontrol negatif, kontrol positif, fraksi *n*-heksan, fraksi etil asetat dan fraksi air. Uji Tukey mempunyai kelebihan yaitu metodenya mudah digunakan dan penggunaan tabelnya mudah dibaca (Klasson, 2024). Pada uji Tukey memperlihatkan bahwasanya fraksi air biji pepaya mampu meningkatkan jumlah *line crossing* pada tikus yang depresi ke kondisi normal sebanding dengan fluoxetine sebagai kontrol positif.

Hasil uji statistik fraksi air memiliki aktivitas antidepresan lebih baik dibandingkan fraksi *n*-heksan, fraksi etil asetat dan fraksi air. Fraksi air memiliki aktivitas antidepresan paling kuat karena mengandung lebih banyak senyawa polar bioaktif (flavonoid, fenolik, alkaloid) yang secara mekanistik berperan dalam regulasi neurotransmitter dan penurunan stres oksidatif, sehingga memberikan efek antidepresan lebih baik dibandingkan fraksi *n*-heksan dan etil asetat. Dilihat dari hasil skrining fitokimia fraksi air biji pepaya mempunyai senyawa flavonoid, saponin, triterpenoid, alkaloid, dan fenolik. Flavonoid sebagai antidepresan dengan mekanisme meningkatkan kadar neurotransmitter monoaminergik pada otak, flavonoid juga diketahui mampu mempengaruhi jalur signaling BDNF, meningkatkan kadar 5-HT, dopamine, norepinefrin, dan meningkatkan kadar monoamine. Saponin yang dilaporkan dapat

mempengaruhi neurobehavior (Ardila *et al.*, 2021).

Alkaloid menunjukkan kegiatan antidepresan dengan menurunkan kadar hormon adrenokortikotropik, menghambat enzim monoamine oksidase (MAO), dan membantu meningkatkan kadar serotonin dan BDNF di otak (Khanifah *et al.*, 2021). Triterpenoid memiliki mekanisme efek antidepresan dengan mempengaruhi aktivitas neurotransmitter di otak, seperti serotonin, dopamin, dan norepinefrin (Hanifah dan Suzana, 2024). Hal inilah yang memungkinkan fraksi air biji pepaya beraktivitas antidepresan yang lebih baik dibandingkan fraksi *n*-heksan dan fraksi etil asetat.

Kesimpulan

Hasil uji statistik ANOVA satu arah menunjukkan bahwa setelah 7 hari perlakuan diperoleh $p<0,05$ yang berarti terdapat perbedaan antara kelompok perlakuan. Disimpulkan bahwa semua kelompok uji fraksi air, fraksi *n*-heksan dan fraksi etil asetat memiliki efek antidepresan karena berbeda bermakna dengan kontrol negatif ($p<0,05$). Fraksi air dosis 2299 mg/kgBB memberikan aktivitas antidepresan yang sebanding dengan fluoxetine sebagai kontrol positif.

Ucapan Terimakasih

Terima kasih kepada semua pihak yang telah membantu dalam membuat jurnal ini. Kami sangat menghargai dukungan dan kerja sama yang diberikan selama proses penelitian. Semoga hasil dari jurnal ini bisa membawa manfaat untuk kemajuan ilmu pengetahuan dan penerapan di bidang terkait. Kami berharap bisa terus menjalin kerja sama di masa depan.

Daftar Pustaka

- Ardila, Devi, Ali Napiyah Nasution, Fiska Maya Wardhani, and Refi Ikhtiari. (2021). "Anti Depression Potential of Papaya Seed Extracts in Wistar Rat Models". *Jurnal Teknologi Laboratorium* 10(2): 101–11.
- Arkham, R. F. (2020). Efek ekstrak etanol bawang dayak (*Eleutherine palmifolia*) ditinjau dari kadar malondialdehyde (MDA) dan superoksida dismutase (SOD) dalam darah tikus model depresi (Skripsi tidak dipublikasikan). Universitas

- Brawijaya Malang.
- Budiyanto, A. 2015. Potensi Antioksidan, Inhibitor Toksisitas dari Beberapa Spesies Tanaman Mangrove di Indonesia. Bogor: Institut Pertanian Bogor.
- Chemat, F., Rombaut, N., Sicaire, A. G., Meullemiestre, A., Fabiano-Tixier, A. S., & Abert-Vian, M. (2017). Ultrasound assisted extraction of food and natural products: Mechanisms, techniques, combinations, protocols and applications. *Ultrasonics Sonochemistry*, 34, 540–560.
- Departemen Kesehatan RI. (2000). *Buku Panduan Teknologi Ekstrak*. Jakarta: Direktorat Jenderal Pengawas Obat dan Makanan, Hlmn. 6, 13, 39..
- Depkes RI. (2009). Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor: 261/MENKES/SK/IV/2009 tentang Farmakope Herbal Indonesia, Menteri Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta
- Departemen Kesehatan RI. (2008). *Farmakope Herbal Indonesia, Edisi I*. Jakarta: Direktorat Jenderal Pengawas Obat dan Makanan, Hal: 171.
- Fajriaty, I., Hariyanto, I. H., Andres, & Setyaningrum, R. (2018). Skrining fitokimia dan analisis kromatografi lapis tipis dari ekstrak etanol daun bintangur (*Calophyllum soulattri* Burm. F.). *Jurnal Pendidikan Informatika dan Sains*, 7(1), 54–67.
- Hanani E. (2015). *Analisis Fitokimia*. Jakarta: EGC.
- Hanifah. dan Suzana, Dona. 2024. Uji Aktivitas Antidepresan Ekstrak Buah Pare (*Momordica charantia* L) Dengan Metode Tail Suspension Test (TST) Dan Forced Swimming Test (FST). Universitas Gunadarma. Depok-Jawa Barat.
- Kamalah, A. D., Novianasari, & Nafiah, H. (2023). Gejala mental emosional dan upaya dalam meningkatkan kesehatan jiwa remaja. *Jurnal Keperawatan Berbudaya Sehat*, 1(2), 68–72.
- Katzung, Bertram G et al. (2012). “*Basic & Clinical Pharmacology Twelve Edition a Lange Medical Book*”. *Basic & Clinical Pharmacology*.
- Kementrian Kesehatan RI. (2017). *Farmakope Herbal Indonesia, Edisi II*. Jakarta: Direktorat Jenderal Pengawas Obat dan Makanan. Hal: 528.
- Khanifah, Farach., Puspita. Sari. E., dan Susanto A. 2021. Efektivitas Kombinasi Ekstrak Etanol Kunyit (*Curcuma longa* linn.) dan Coklat (*Theobroma cacao*) Sebagai Kandidat Antidepresan Pada Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Galur Wistar. STIKES Insan Cendekia Medika. Jombang.
- Klasson, K. T. (2024). A discussion and evaluation of statistical procedures used by JIMB authors when comparing means. *Journal of Industrial Microbiology and Biotechnology*, 51, 1–14.
- Krismayadi, Halimatushadyah, E., Apriani, D., & Cahyani, M. F. (2024). Standarisasi mutu simplisia dan ekstrak etanol daun kemangi (*Ocimum x africanum* Lour.). *Pharmacy Genius*, 3(2), 67–81.
- Latifah. (2015). Identifikasi Golongan Senyawa Flavonoid dan Uji Aktivitas Antioksidan Pada Ekstrak Rimpang Kencur (*Kaempferia galanga* L). dengan Metode DPPH (1,1-difenil-2- pikrilhidrazil)”. Skripsi. Malang: Jurusan Kimia. Universitas Islam Negeri Maulana Ibrahim.
- Maneak Elisabeth Irene, 2018. Uji Aktivitas Antibakteri Ekstrak Etanol dan Fraksi n Heksana, Etil Asetat, serta Air dari Daun Jambu Air (*Syzygium aqueum*) terhadap pertumbuhan *Escherichia coli* ATCC 25922. Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi Surakarta.
- Maysyarah, Rudiyanasyah, dan Alimuddin A. H. (2019). Karakterisasi Senyawa Triterpenoid dari Fraksi Diklorometana Kulit Batang Durian Merah (*Durio dulcis* Becc.)
- Mukhriani, M., Rusdi, M., Arsul, M. I., Sugiarna, R., & Farhan, N. (2019). Kadar Fenolik dan Flavonoid Total Ekstrak Etanol Daun Anggur (*Vitis vinifera* L). Ad-Dawaa’ *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2(2): 95-102.
- Naveed, Safila et al. (2023). “Anxiolytic and Antidepresant Activity of Carica Papaya Seeds and Leaves Extracts In Mise”. 30: 433–47.
- Pebriyana, Rahma Siti. dan Suzana, Dona . (2023). Uji Aktivitas Antidepresan Minyak

- Atsiri Daun Kemangi (*Ocimum basilicum* L) Dengan Metode Open Field Test (OFT). Vol.2, No.1.
- Prayitno, S. A., & Rahim, A. R. (2020). The comparison of extracts (ethanol and aqueous solvents) *Muntingia calabura* leaves on total phenol, flavonoid, and antioxidant (IC₅₀) properties. *Kontribusi (Research Dissemination for Community Development)*, 3(2), 319.
- Sandhiutami, Dwi. M. N., Desmiaty Yessi and Anbar Afizza. (2016). "Diterima 15 Februari." *Jurnal Ilmu Kefarmasian* 14(1): 26–32.
- Satria, R., Hakim, A. R., & Darsono, P. V. (2022). Penetapan kadar flavonoid total dari fraksi n-heksana ekstrak daun gelinggang dengan metode spektrofotometri UV-Vis. *Journal of Engineering, Technology, and Applied Science*, 4(1), 33–46.
- Susanty. Yudistirani, Anastasia Sri. dan Islam. Bahrul M. (2019). Metode Ekstraksi Untuk Perolehan Kandungan Flavonoid Tertinggi Dari Ekstrak Daun Kelor (*Moringa oleifera* Lam). *Journal Konversi*. Jakarta: Universitas Muhammadiyah Jakarta.
- Tumundo, B. T., Yudistira, A., & Rumondor, E. M. (2024). Uji Aktivitas Antioksidan Ekstrak Etanol *Sarcophyton sp.* yang diperoleh dari Pantai Parentek Kabupaten Minahasa. *Pharmacon* 13(3): 724-730.
- Utami, Y. P., Sisang, S., & Burhan, A. (2020). Pengukuran parameter simplisia dan ekstrak etanol daun patikala (*Etlingera elatior* (Jack) R. M. Sm) asal Kabupaten Enrekang Sulawesi Selatan. *Majalah Farmasi dan Farmakologi* 24(1): 5-10.
- Wahyuni, A. S., Haryati, R. D., & Fadhilah, A. (2025). Uji Aktivitas Antidiabetes Kombinasi Ekstrak Daun Kelor (*Moringa oleifera* L.) dan Daun Jambu Biji (*Psidium guajava*) pada Tikus Putih Jantan Galur Wistar. *Journal of Pharmaceutical and Sciences*, 8(4), 2371-2380.
- Zhang W, Pan YG, Huang W, Chen H, Yang H. 2019. Optimized Ultrasonic-Assisted Extraction of Papaya Seed Oil from Hainan/Eksotika Variety. *Food Sci.* 7(8):2692-2701.