

BAB II TINJAUAN PUSTAKA

A. Biji Pala (*Myristica fragrans* Houtt)

1. Taksonomi tanaman pala

Tanaman pala dalam taksonomi tumbuhan memiliki klasifikasi sebagai berikut:

Kingdom	: Plantae
Division	: Tracheophyta
Subdivision	: Spermatophytina
Class	: Magnoliopsida
Order	: Magnoliales
Family	: Myristicaceae
Genus	: <i>Myristica</i>
Species	: <i>Myristica fragrans</i> Houtt (Varghese <i>et al.</i> , 2016).



Gambar 1. Biji pala (*Myristica fragrans* Houtt) (Varghese *et al.*, 2016)

2. Kegunaan biji pala

Biji pala mempunyai manfaat kesehatan pala antara lain digunakan sebagai obat pencahar, pereda nyeri perut dan kontraksi usus, nyeri kepala, diare, mual, muntah, demam, bau mulut, merangsang nafsu makan dan mengatasi perut kembung. Pala juga berguna sebagai stimulan, anti analgetik, anti oksidan, anti inflamasi dan anti sedatif (Amin *et al.*, 2025).

Minyak pala banyak digunakan sebagai penyedap makanan, dengan tingkat penggunaan yang dianjurkan sekitar 0,08%. Minyak ini membunuh serangga dan memiliki sifat antijamur dan antibakteri. Pala sebagai obat berkhasiat sebagai afrodisiak, meredakan perut kembung, mengecilkan selaput lendir dan pori-pori, mengatasi impotensi (Varghes *et al.*, 2016).

3. Kandungan biji pala

Biji pala mengandung minyak atsiri sebesar 5-15% dari beratnya yang mengandung sekelompok senyawa hidrokarbon monoterpen,

antara lain komponen α -pinen, β -pinen, limonene dan phenolic ether (miristisin, safrol, metileugenol). Senyawa sedatif-hipnotis yang terdapat pada buah pala adalah miristisin, elimisin, dan safrol (Feninlambir *et al.*, 2023).

B. Minyak Atsiri Pala

1. Deskripsi

Tanaman pala (*Myristica fragrans* Houtt) umumnya disebut sebagai tanaman khas Indonesia yang merupakan spesies tanaman berasal dari Kepulauan Banda dan Maluku. Adapun pulau-pulau yang lainnya seperti Aceh, Sulawesi Utara, serta Papua dan juga tempat tumbuh berkembangnya tanaman pala secara besar-besaran. Jenis pala ini berasal dari Kepulauan Banda merupakan salah satu dari beberapa jenis pala yang ditemukan di Indonesia. Dilihat dari segi kualitas yang tinggi, tanaman pala diyakini sebagai tanaman pala yang terbaik dari Indonesia (Atmaja *et al.*, 2017). Minyak atsiri pala yang digunakan pada penelitian ini merupakan hasil penelitian sebelumnya (Ansory *et al.*, 2020). Warnanya kuning pucat dan mempunyai aroma khas minyak pala dengan berat jenis 0,87 dan indeks bias 1,46. Kandungan tertinggi minyak atsiri pala sampel pada penelitian ini adalah sabinen (26,62%), α -pinen (20,96%), β -pinen (15,10%), dan miristisin (12,94%).

Minyak atsiri disebut juga minyak aroma. Minyak atsiri memiliki titik didih yang rendah sehingga mudah menguap. Secara kimia, minyak atsiri terdiri dari campuran kompleks berbagai senyawa. Sebagian besar minyak atsiri termasuk dalam kelompok senyawa organik terpene dan terpenoid yang larut dalam minyak. Sifat-sifat minyak atsiri antara lain mudah menguap, rasa pedas, aroma yang nyata, dan tidak larut dalam air tetapi larut dalam pelarut organik. Minyak atsiri diberi nama berdasarkan sumber utamanya seperti minyak cendana, minyak kayu putih, minyak serai, minyak pala, minyak cengkeh, minyak nilam, dll (Agusta, 2000). Minyak pala biasanya diperoleh dari biji pala atau bunga pala dengan cara penyulingan uap. Minyaknya tidak berwarna atau kuning, berbau dan berasa seperti pala, tidak larut dalam air tetapi larut dalam alkohol, mempunyai berat jenis 0,859 dan indeks bias 1,470 (Nurdjannah, 2007).

Prinsip dasar penyulingan uap adalah menyuling suatu campuran senyawa pada suhu di bawah titik didih masing-masing senyawa yang tercampur. Selain itu, penyulingan uap dapat digunakan untuk campuran yang tidak larut dalam air pada suhu berapa pun, namun dapat disuling

dengan air, caranya dengan menginjeksikan uap air ke dalam campuran dan bagian yang dapat diuapkan diubah menjadi uap dengan suhu lebih rendah dibandingkan pemanasan langsung (Jayanudin, 2018)

2. Kandungan Minyak atsiri pala

Minyak atsiri pala yang digunakan pada penelitian telah dianalisis dengan menggunakan GC-MS dan menghasilkan kandungan senyawa pada minyak atsiri. Seperti yang ditunjukkan pada tabel 1.

Tabel 1. Kandungan Minyak atsiri pala (Ansory *et al.*, 2020)

No	Waktu Retensi (menit)	Kandungan	Konsentrasi (%) Minyak atsiri pala
1	9,661	α -pinen	1,41
2	10,008	α -pinen	20,96
3	10,557	Camphen	0,29
4	11,548	Sabinen	26,62
5	11,720	β -pinen	15,10
6	12,079	Mirsena	2,08
7	12,583	4-(bromometil) sikloheksana	0,04
8	12,698	α -phelandrene	0,50
9	12,773	β -osimen	0,52
10	13,009	alpha-terpinen	2,22
11	13,407	1-metil-2-(1-metiletil) benzen	0,31
12	13,582	Limonen	5,24
13	14,630	γ -terpinen	3,27
14	15,100	Sabinenhidrat	0,17
15	15,580	α -terpinolen	1,00
16	16,200	Linalool	0,15
17	17,010	1-terpineol	0,12
18	18,913	4-terpineol	3,71
19	19,431	α -terpineol	0,46
20	22,080	bornil asetat	0,09
21	22,383	Safrol	1,15
22	22,649	Amilanol	0,43
23	23,923	Mirtanil asetat	0,31
24	24,241	Eugenol	0,09
25	24,771	α -Copaen	0,46
26	25,496	Metil eugenol	0,09
27	26,038	β -caryophyllene	0,07
28	26,316	α -bergamoten	0,10
29	28,320	β -bisabolen	0,04
30	28,632	β -cadinen	0,06
31	28,858	Miristin	12,94

3. Destilasi Uap

Metode destilasi uap merupakan teknik utama yang sering digunakan untuk mengekstraksi minyak atsiri dari bahan tanaman aromatik karena mampu memisahkan senyawa volatil pada suhu yang relatif rendah tanpa merusak komponen kimianya. Dalam proses ini, uap dialirkan, sehingga senyawa minyak yang mudah menguap ikut terbawa dan kemudian dikondensasikan untuk dipisahkan dari uap (Vidiyastutik *et al.*, 2024). Keuntungan metode ini mampu memisahkan senyawa volatil pada suhu yang relatif rendah, sehingga komponen kimia minyak atsiri tidak rusak.

Pengendalian suhu dan tekanan menjadi faktor penting untuk memperoleh rendemen dan kualitas minyak yang optimal. Beberapa penelitian menunjukkan penggunaan destilasi uap dengan pengaturan suhu dan tekanan mampu mengekstraksi minyak atsiri dari kunyit dan kulit jeruk secara efisien tanpa merusak senyawa aktif (Suyono *et al.*, 2024).

Prinsip dasar destilasi uap ini didasarkan pada titik didih senyawa volatil dalam minyak atsiri. Senyawa dengan titik didih lebih rendah akan menguap lebih dahulu, sedangkan senyawa dengan titik didih lebih tinggi akan tertinggal. Prinsip ini yang menjadi dasar dalam proses fraksinasi minyak atsiri, termasuk dalam penelitian minyak pala, dimana pengendalian suhu 170°C dengan tekanan 300 mmHg dan 200 mmHg digunakan untuk memisahkan fraksi minyak yang berbeda berdasarkan volatilitas senyawa.

4. Aktivitas Farmakologi

Minyak atsiri pala memiliki beberapa aktivitas farmakologi yang sudah diuji oleh beberapa peneliti Indonesia hingga dunia, diantaranya sebagai berikut:

4.1. Sedatif. Potensi dari ekstrak biji pala untuk memberikan efek sedatif telah diuji pada Mencit putih (*Mus Musculus*) dengan dosis 6 mg untuk setiap 20 gram berat badan mencit. Hasil dari pengujian ekstrak etanol biji pala menunjukkan potensi sedatif mencapai 87,7% (Ahidin *et al.*, 2022).

Kandungan miristin dalam minyak atsiri pala yang termasuk memberikan dampak menenangkan dan mengantuk akan mempengaruhi durasi tidur. Cara kerja obat yang menenangkan dan mengantuk pada umumnya adalah dengan meningkatkan aktivitas GABA, yaitu gamma amino butiric acid, sebuah neurotransmitter di dalam otak. Peningkatan

aktivitas GABA di otak menyebabkan rasa ngantuk dan membantu terjadinya atau mempertahankan tidur. Neurotransmitter adalah senyawa kimia yang dihasilkan dan dilepaskan oleh neuron sebagai metode untuk berkomunikasi dengan neuron lainnya .

4.2. Antibakteri. Berdasarkan hasil penelitian, diketahui bahwa ekstrak dari fuli dan biji pala memiliki potensi untuk menghambat pertumbuhan bakteri, baik Gram Negatif maupun Positif. Salah satu jenis bakteri yang pertumbuhannya dapat terhambat oleh ekstrak fuli dan biji pala adalah *Escherichia coli*.

Penelitian (Arrizqiyani *et al.*, 2017), menunjukkan bahwa zona penghambatan yang terbentuk kemungkinan besar disebabkan oleh keberadaan zat antimikroba dalam ekstrak metanol biji pala, seperti fenol, terpenoid, flavonoid, dan alkaloid, dengan konsentrasi optimal sekitar 55%. Flavonoid bekerja sebagai antibakteri dengan cara membentuk kompleks dengan protein ekstraseluler yang dapat merusak membran sel bakteri. Selain itu, flavonoid juga berfungsi dalam menghambat proses metabolisme energi.

4.3 Antidepresan. Beberapa penelitian dari berbagai negara menunjukkan bahwa senyawa miristisin dalam minyak esensial biji pala memiliki efek antidepresan (Iwata *et al.*, 2022). Selain itu, senyawa lain seperti limonen, linolol, dan eugenol diduga juga memiliki aktivitas antidepresan (Fahrudin *et al.*, 2021). Senyawa aktif yang berperan sebagai antidepresan pada biji pala adalah miristisin. Miristisin memiliki mekanisme kerja dengan menghambat enzim *Mono Amine Oxidase* (MAO) (Istriningsih *et al.*, 2018).

4.4. Aktioksidan. Temuan penelitian memperlihatkan bahwa minyak esensial dari biji pala memiliki karakter antioksidan yang signifikan. Aktivitas antioksidan ini terjadi akibat sinergi antara berbagai komponen dari minyak esensial tersebut. Senyawa yang terdapat pada ekstrak biji pala yang diekstraksi menggunakan n-heksana meliputi 5-*Octadecanoic acid*, miristisin, penol, terpineol, dan 9-octadecenoic dengan konsentrasi masing-masing adalah 29,54%, 14,83%, 12,40%, 8,56%, dan 3,84% (Ginting *et al.*, 2017).

Senyawa-senyawa tersebut diketahui memiliki kemampuan antioksidan yang sangat baik. Keberadaan kelompok -OH pada setiap senyawa tersebut diyakini berkontribusi terhadap kemampuan antioksidan dan beroperasi secara sinergis. Proses penghambatan terhadap radikal bebas 2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl (DPPH)

melibatkan radikal -H dari senyawa metabolit sekunder yang lebih mudah terputus karena keterikatannya dengan atom oksigen yang memiliki sifat lebih elektronegatif, sehingga -H dapat mengikat radikal bebas dari 2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl (DPPH) (Suloi, 2021).

4.5. Antiinflamasi. Menurut (Guntur *et al.*, 2019), minyak esensial dari buah pala menunjukkan kemampuan antiinflamasi dengan tingkat penghambatan tertinggi pada konsentrasi 10 µg/mL. Kandungan yang terdapat dalam biji pala dapat berfungsi sebagai agen antiinflamasi. (Luliana *et al.*, 2017) mengungkapkan bahwa senyawa alkaloid dan terpenoid memiliki peranan sebagai antiinflamasi, dengan cara mengaktivasi reseptor glukokortikoid yang berfungsi untuk meningkatkan atau menurunkan transkripsi gen-gen yang terkait dengan proses inflamasi.

4.6. Toksisitas Akut. Uji toksisitas yang dilakukan oleh Majid *et al.* (2023) menggunakan metode *fixed dose* dengan dosis 5, 50, 300, 2000, dan 5000 mg/KgBB mencit. Hasil penelitian menunjukkan bahwa minyak pala mengandung komponen kimia seperti pinen (23,90%), sabinen (21,49%), β pinen (14,79%), dan miristisin (9,69%). Minyak esensial pala memiliki LD50 yang melebihi 5000 mg/kgBB, menunjukkan bahwa senyawa ini praktis tidak toksik. Namun, munculnya gejala toksisitas serta kerusakan organ lambung dan hati pada dosis 5000 mg/KgBB menunjukkan adanya efek toksik dari minyak esensial biji pala pada mencit (Majid *et al.*, 2023).

4.7. Luka Bakar. Efektivitas tanaman pala (*Myristica fragrans* L.) dalam penyembuhan luka bakar telah diuji pada Mencit Jantan (*Mus Musculus*) dengan perlakuan menggunakan konsentrasi ekstrak biji pala 3; 5; 7; dan 10%. Dari hasil analisis, ekstrak etanol biji pala (*Myristica fragrans* L.) menunjukkan kemampuan terbaik dalam menyembuhkan luka bakar pada konsentrasi ekstrak 10%, dengan persentase penyembuhan mencapai 89,15% (Abdulkadir, 2023).

4.8. Antifungi. Ekstrak etanol dari biji pala dikabarkan memiliki aktivitas anti jamur terhadap *Candida albicans* pada konsentrasi 4% b/v, menghasilkan area penghambatan seluas 0,86 cm. Ekstrak etanol tersebut mengandung senyawa monoterpen, flavonoid dan alkaloid yang berfungsi sebagai agen antifungi. Flavonoid berfungsi sebagai senyawa anti jamur dengan cara mengganggu keutuhan membran sel jamur serta mengubah komponen organik dan transportasi nutrisi, yang pada akhirnya menimbulkan efek beracun bagi jamur. Saponin berfungsi

dengan membentuk kompleks molekul dengan sterol di dalam membran jamur, yang mengakibatkan terbentuknya pori-pori pada bilayer lipid sehingga mengganggu integritas membran dan meningkatkan permeabilitas sel. Sementara itu, alkaloid bekerja dengan menghambat proses biosintesis asam nukleat (Suloi, 2021).

C. Antidepresan

Depresi adalah kelainan suasana hati yang ditandai oleh kesedihan yang dapat terjadi dalam jangka panjang dan dapat memengaruhi kondisi fisik dan kehidupan sosial. Depresi terdiri dari penyakit yang menyebabkan keburukan suasana hati sebagai gejala utama. Ini juga dapat menyebabkan emosi yang menyakitkan, humor yang memburuk, kesedihan, serangan panik, kecemasan, kinerja buruk dari berbagai fungsi psikologis dan kognitif, putus asa, ketidakpedulian, hambatan gerakan, pikiran negatif, dan bahkan delusi untuk kasus yang tingkat keparahannya cukup serius (Riziana, 2022).

Patofisiologi gangguan depresi menurut penelitian terkini ditemukan kadar norepinefrin yang rendah pada seseorang yang mengalami depresi. Lalu berkembang dengan ditemukannya disregulasi monoamine sentral dan defisiensi neurotransmiter dimediasi serotonin, norepinefrin dan dopamin (Munirah *et al.*, 2024). Antidepresan dapat digunakan untuk mengurangi atau menghilangkan gejala suasana hati yang disebabkan oleh sosial ekonomi, penyakit, atau obat-obatan. Antidepresan adalah obat-obatan yang digunakan untuk mengobati penyakit serius karena depresi. NT (nontransmitter), terutama NE (norepinefrin) dan serotonin otak, menderita depresi yang sangat berpengaruh dan penyakit SSP. NE rendah dan serotonin di otak menyebabkan gangguan depresi dan jika kadarnya terlalu tinggi menyebabkan mania. Oleh karena itu, antidepresan adalah obat yang dapat meningkatkan NE dan serotonin di otak (Prazwalitha, 2016).

Selective Serotonin Reuptake Inhibitor (SSRI) adalah obat terbaru dengan berbagai batas keamanan, dan berbagai efek samping obat bervariasi. SSRI dianggap meningkatkan serotonin ekstraseluler, yang awalnya mengaktifkan autoreseptor, dan mengurangi aktivitas pelepasan serotonin dan penghambatan serotonin ekstraseluler ke kadar sebelumnya. Pada saat ini, SSRI umumnya diterima sebagai pengobatan lini pertama (Kartikasari *et al.*, 2021).

Pada umumnya obat antidepresan dibagi menjadi lima golongan yaitu *Selective Serotonin Reuptake Inhibitor* (SSRI), *Serotonin Norepinephrine Reuptake Inhibitor* (SNRI), *Tricyclic Antidepressant* (TCA), *Monoamine Oxidase Inhibitor* (MAOI) dan *Tetrasiklik* dan *Unisiklik*.

1. *Selective Serotonin Reuptake Inhibitor* (SSRI)

Ini adalah antidepresan selektif yang menghambat pengambilan 5-HT di otak. Kelompok SSRI memiliki efek samping yang relatif aman dan kecil. Kelompok antidepresan ini juga merupakan pengobatan lini pertama dari pengobatan depresi. Mekanisme aksi antidepresan kelas SSRI adalah untuk menghambat penggunaan serotonin yang dilepaskan oleh sinaps, oleh karena itu dapat menyebabkan peningkatan serotonin di otak. Kadar serotonin yang tinggi di sinaps dapat terjadi antidepresan. Contoh obat SSRI adalah sertraline, paroxetine, fluoxetine, fluvoxamine, escitalopram, dan citalopram. SSRI dapat menyebabkan gejala gastrointestinal seperti (diare, mual, muntah), gangguan tidur, kelelahan, insomnia, dan disfungsi seksual. Fluoxetine dikontraindikasikan pada pasien dengan gagal ginjal parah (Agustin, 2022).

2. *Serotonin Norepinephrine Reuptake Inhibitor* (SNRI)

Mekanisme aksi antidepresan SNRI adalah untuk menghambat pengulangan serotonin dan norepinefrin. SNRI bekerja lebih selektif daripada antidepresan trisiklik, sehingga efek sampingnya lebih rendah daripada antidepresan trisiklik. Kelompok SNRI memiliki aksi ganda dan lebih baik daripada antidepresan di kelas TCA atau SSRI untuk mengobati remisi dalam kejadian depresi berat. Contoh obat dalam kelompok SNRI adalah venlafaxine dan duloxetine. Obat-obatan venlafaxine dapat menyebabkan efek samping dalam bentuk peningkatan tekanan darah diastolik, disfungsi seksual, dan mual. Duloxetine menyebabkan efek samping gangguan tidur, nafsu makan terganggu, peningkatan keringat, sembelit, mulut kering, dan mual (Agustin, 2022).

3. *Monoamine Oxidase Inhibitor* (MAOI)

Monoamine oxidases adalah enzim kompleks yang didistribusikan dalam tubuh. Enzim ini digunakan dalam dekomposisi amin biogenik, seperti epinefrin, norepinefrin, serotonin, dan dopamin. Mekanisme aksi MAOI adalah untuk meningkatkan konsentrasi norepinefrin, 5-HT dan dopamin dalam sinaps neuron dengan menghambat monoamine oksidase. Contoh antidepresan dalam kelompok MAOI adalah fenelzin,

tranilsipromin dan selegiline. Efek samping yang dapat disebabkan oleh penggunaan MAOI adalah penambahan berat badan, hipotensi postural, gangguan seksual, yaitu anorgasmia dan berkurangnya hasrat seksual (penurunan libido) (Agustin, 2022).

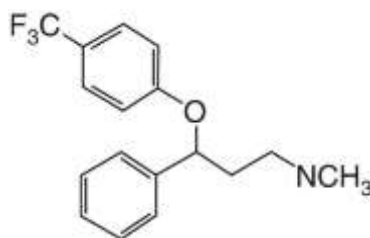
4. **Trisiklik Antidepressant (TCA)**

Antidepresan TCA dengan mekanisme aksi menghambat pengambilan amin biogenik terkait di otak dalam bentuk NE dan 5-HT. Penghambatan amin biogenik non-selektif dapat memiliki efek samping besar. TCA sering menyebabkan efek samping dalam bentuk efek kolinergik, seperti sembelit, mulut kering, penglihatan kabur, pusing, peningkatan detak jantung, memori dan retensi urin menurun. Contoh antidepresan kelas TCA adalah nortripline, imipramine, amitriptilin, doksepin, clomipramine, dan desipiramine (Agustin, 2022).

5. **Tetrasiklik dan Unisiklik Antidepresan**

Salah satu obat yang tersedia adalah maprotilin, yang bekerja dengan cara meningkatkan kadar norepinefrin di sinaps dalam sistem saraf pusat dengan menghambat proses reuptake norepinefrin oleh neuron presinaptik. Efek tambahan pada reseptor mencakup pengurangan regulasi reseptor beta-adrenergik, serta penurunan regulasi reseptor serotonin. Tetrasiklik juga berfungsi sebagai penghalang kuat untuk reseptor histamin H₁, yang menghasilkan efek menenangkan (Lacy *et al.*, 2006). Contoh obat dari kelompok tetrasiklik meliputi maprotilin dan mianserin.

D. Fluoxetine



Gambar 2. Struktur Kimia Fluoxetine

Fluoxetine merupakan sebuah jenis obat antidepresan yang termasuk dalam kategori *Selective Serotonin Reuptake Inhibitors* (SSRI), yang berfungsi untuk menangani masalah depresi, sindrom disforik pramenstruasi, serangan panik, gangguan obsesif kompulsif (OCD) serta bulimia. Cara kerja obat ini adalah dengan menghalangi

reuptake serotonin 5-HT secara selektif, sehingga kadar serotonin di sinapsis menjadi lebih tinggi. Hal ini menyebabkan peningkatan ikatan asetilkolin di reseptor muskarinik dan pada kelenjar air liur, yang pada akhirnya mengurangi volume sekresi air liur (Satrio *et al.*, 2023).

Penelitian yang dilakukan oleh (Hanifah & Suzana, 2024) fluoxetine merupakan jenis obat antidepresan SSRI yang bekerja dengan memaksimalkan tingkat serotonin di otak. Mekanisme kerja fluoxetine yaitu dengan cara meningkatkan zat alami serotonin di dalam otak. Serotonin ialah salah satu zat penghantar yang mengontrol suasana hati, pola tidur dan nafsu makan. Ketika jumlah serotonin dalam otak meningkat masalah emosional dan kesehatan mental juga dapat diatasi. Fluoxetine memiliki tingkat keamanan dan efikasi terbaik dalam mengobati gejala negatif jika dibandingkan antidepresan lainnya. Pada hewan uji mencit fluoxetine, fluvoxamine, citalopram dan obat antidepresan golongan SSRI lain dapat menurunkan perilaku ketakutan dan putus asa pada hewan. Perilaku ketakutan dan putus asa ini digunakan sebagai parameter untuk skrining tingkat kecemasan dan depresi yang disebabkan oleh penurunan kadar serotonin pada hewan uji.

Jika dibandingkan dengan obat antidepresan lainnya, fluoxetine menawarkan tingkat keamanan dan efektivitas terbaik dalam menangani efek samping. Penggunaan fluoxetine dapat meningkatkan kepatuhan pasien terhadap pengobatan yang dianjurkan. Fluoxetine terbukti ampuh dalam mengatasi gangguan depresi berat, kecemasan, serta gangguan obsesif-kompulsif (OCD). Ketika dibandingkan dengan antidepresan lain, fluoxetine lebih aman untuk penggunaan jangka panjang dan menunjukkan profil efek samping yang lebih positif. Fluoxetine juga berperan dalam meningkatkan *plasticity* serta pembentukan sinaps baru, yang mendukung perbaikan suasana hati dan gejala depresi (Rahma & Suzana, 2024).

Perbandingan antara fluoxetin dan antidepresan lainnya seperti escitalopram menunjukkan bahwa escitalopram memiliki cara kerja yang serupa dengan fluoxetin, tetapi dengan profil efek samping yang berbeda. Misalnya, escitalopram dapat meningkatkan kemungkinan kejang dan kecemasan pada sebagian orang (Rahma & Suzana, 2024).

Fluoxetine memiliki sejumlah efek samping, termasuk diare, mual, masalah seksual, dan penurunan nafsu makan. Ada juga efek negatif lain yang muncul, seperti kecemasan, kesulitan tidur, dan bahkan risiko sindrom serotonin yang dicirikan oleh gejala khas seperti

kebingungan, agitasi, aritmia, tremor, dan demam tinggi. Dosis dan frekuensi yang dianjurkan dalam literatur adalah antara 10 hingga 20 mg, bisa diberikan sekali hingga dua kali setiap hari (Nurfahanum, 2022).

E. Metode Uji Antidepresan

Terdapat beberapa metode yang dapat digunakan untuk uji antidepresan seperti berikut :

1. *Forced Swimming Test (FST)*

Adalah suatu teknik yang digunakan untuk mengukur dampak obat antidepresan dengan cara mengamati lama waktu hewan uji tidak bergerak. Hewan percobaan akan dimasukkan ke dalam aquarium berisi air, di mana mereka berusaha mencari jalan keluar dengan bergerak. Ketika hewan uji tidak beraksi, itu menandakan keadaan depresi, yang tercermin dari kehilangan motivasi untuk melarikan diri dan hanya diam (Apsera, 2010).

Tujuan FST ini adalah untuk mengukur potensi efek antidepresan, FST mewakili *behavioral despair* yaitu dimana kondisi menyerah atau gejala keputusasaan. Pada uji FST ini serotonin (5-HT), dopamin dan norepinefrin mengalami penurunan sehingga hewan uji dikatakan depresi.

Kelebihan dari pendekatan FST adalah pendekatan yang efisien untuk menilai seberapa efektif terapi antidepresan dengan kekuatan validitas prediktif yang tinggi. Ini adalah metode yang mudah, cepat, dan tepat yang memanfaatkan senyawa dalam sejumlah besar sampel dan dihasilkan secara otomatis (Hao *et al.*, 2019).

Kekurangan dari pendekatan FST ialah memiliki rasio kematian yang tinggi, terdapat berbagai faktor yang bisa mengganggu saat pengukuran waktu imobilitas seperti gangguan dari lingkungan, dan tidak dapat digunakan untuk menilai mekanisme penyebab depresi pada hewan maupun manusia (Hao *et al.*, 2019).

2. *Tail Suspension Test (TST)*

Metode TST menjadi salah satu metode yang paling banyak digunakan hampir 20 tahun yang lalu untuk mengevaluasi obat antidepresan. Tujuan dari *Tail Suspension Test (TST)* adalah untuk mengidentifikasi kondisi optimal pada hewan percobaan dalam keadaan depresi. TST dilakukan dengan cara menggantung mencit menggunakan tali yang diikat di dekat pangkal ekor, dilakukan secara berturut-turut selama 10 hari setiap harinya selama 3 menit, dengan tinggi sekitar 30

cm dari permukaan lantai. Dalam kondisi tersebut, mencit akan merasakan tekanan dan berupaya untuk bebas dari situasi yang tidak menguntungkan, sehingga menunjukkan perilaku pasif yang menjadi indikator adanya depresi (Nabila *et al.*, 2024).

Kelebihan dari pendekatan TST adalah kemampuannya dalam menilai efektivitas antidepresan menggunakan berbagai model hewan, berfungsi sebagai pendekatan alternatif untuk FST dalam kondisi tertentu, seperti hipotensi, di mana TST menggantikan FST dalam menilai perilaku hewan, serta dapat diterapkan pada jenis hewan seperti tikus dan mencit. Ketika dibandingkan dengan FST, walaupun keduanya memiliki tingkat akurasi yang lebih rendah dan hanya menyebabkan dampak yang ringan pada hewan, keduanya dapat dianggap sebagai bentuk stimulasi ringan yang tidak berbahaya.

Kekurangan dari metode TST adalah bahwa itu merupakan tambahan yang digunakan untuk mendukung pengujian lain serta proses farmakodinamik antidepresan di TST terjadi dengan sangat lambat, sehingga menyulitkan dalam menentukan pengobatan yang tepat untuk pasien yang mengalami depresi (Hao *et al.*, 2019).

3. Open Field Test (OFT)

Pada uji ini hewan uji dimasukkan dalam wadah tanpa penutup, dampak antidepresan dalam metode OFT dapat dinilai melalui durasi *central square* dibandingkan dengan kelompok yang tidak menerima zat antidepresan. Semakin tinggi angka *central square* dari hewan uji menunjukkan bahwa hewan tersebut tidak dalam keadaan tertekan atau depresi, sementara saat menderita depresi, akan terjadi penurunan durasi *central square* atau menunjukkan tanda-tanda putus asa pada hewan uji (Rahma & Suzana, 2024). Pada uji ini serotonin, dopamin dan norepinefrin mengalami penurunan sehingga menyebabkan hewan uji mengalami depresi. Pemberian antidepresan dapat memulihkan fungsi neurotransmitter.

Salah satu keuntungan dari metode OFT adalah desain operasional semi-otonomnya yang mirip dengan FST, menjadikannya lebih efisien dan nyaman dibandingkan metode lainnya. Pengaruhnya yang relatif kecil terhadap hewan memiliki potensi prediktif yang signifikan dalam hal kemiripan terapeutik, dan berfungsi ganda karena dapat digunakan untuk menilai kecemasan.

Namun, kekurangan dari pendekatan OFT meliputi waktu yang dibutuhkan dan validitas konstruk yang rendah untuk penelitian etiologis

serta pola respons yang ditampilkan terhadap perubahan lingkungan (Hao *et al.*, 2019).

F. Hewan Uji

Sebanyak 40% penelitian memanfaatkan mencit sebagai model eksperimen di laboratorium. Mencit sering digunakan dalam studi di laboratorium yang berhubungan dengan fisiologi, farmakologi, toksikologi, patologi, dan histopatologi hingga juga bidang psikiatri. Mencit sering dijadikan subjek penelitian karena memiliki keuntungan seperti siklus hidup yang relatif singkat, jumlah keturunan yang banyak setiap kali melahirkan, mudah ditangani, serta memiliki karakteristik reproduksi, anatomi, fisiologi, dan genetika yang mirip dengan manusia (Yusuf *et al.*, 2022).

Mencit sering ditemukan dalam penelitian di laboratorium yang berhubungan dengan fisiologi, farmakologi, biokimia, patologi, histopatologi, toksikologi, embriologi, zoologi perbandingan, serta biomolekuler. Dalam dunia kedokteran, mencit digunakan untuk tujuan diagnosis, sedangkan dalam psikologi, hewan ini dimanfaatkan di laboratorium untuk mempelajari perilaku. Penggunaan mencit yang umum terjadi disebabkan oleh kesamaan struktur anatomi dan fisiologi mereka dengan manusia (Yusuf *et al.*, 2022).

1. Taksonomi *Mus musculus*

Adapun klasifikasi mencit menurut (Yusuf *et al.*, 2022) adalah sebagai berikut:

Kingdom	: Animalia
Filum	: Chordata
Kelas	: Mamalia
Ordo	: Rodentia
Famili	: Muridae
Genus	: Mus
Spesies	: <i>Mus musculus</i>



Gambar 3. Hewan Uji Mencit (*Mus musculus*) (Yusuf *et al.*, 2022)

2. Deskripsi *Mus musculus*

Mencit dapat hidup antara 1 sampai 3 tahun. Hewan ini adalah yang terkecil di antara semua jenisnya dan mempunyai galur berwarna putih. Mencit digolongkan sebagai hewan pengerat yang bisa berkembang biak dengan cepat. Mencit liar dan mencit rumah merupakan spesies yang sama dengan mencit laboratorium. Pemeliharaannya masih tergolong baru, meskipun dalam jumlah yang cukup besar. Pemeliharaan mencit ini murah dan efisien dari segi ruang dan pengeluaran. Mencit laboratorium memiliki berat yang mirip dengan mencit liar, yaitu sekitar 18-20 gram pada usia 4 minggu dan 30-40 gram setelah usia 6 minggu atau lebih. Ada variasi genetik yang cukup signifikan pada mencit serta karakteristik anatomi dan fisiologi yang telah teridentifikasi dengan baik (Yusuf *et al.*, 2022)

3. Pemilihan *Mus musculus*

Semua aspek dalam protokol yang sudah direncanakan, pemilihan hewan percobaan harus dievaluasi dan memastikan bahwa pemakaian hewan dalam penelitian di laboratorium adalah jalan terakhir ketika tidak ada alternatif lain yang bisa digunakan. Hewan yang dipakai dalam eksperimen adalah hewan yang tidak terkontaminasi oleh mikroorganisme patogen. Keberadaan mikroorganisme patogen dalam tubuh hewan sangat mempengaruhi kelancaran reaksi dalam proses penelitian, sehingga dari sudut pandang ilmiah hasil yang diperoleh menjadi sulit dipertanggungjawabkan. Oleh karena itu, berdasarkan tingkat kontaminasi mikroorganisme patogen, hewan percobaan dibedakan menjadi hewan percobaan konvensional, *specified pathogen free* (SPF), dan *gnotobiotic*. Di samping itu, hewan yang digunakan seharusnya adalah yang mampu menunjukkan respon imun yang efektif (Yusuf *et al.*, 2022).

4. Perlakuan mencit *Mus musculus*

Perawatan mencit dilakukan dengan cara mengganti sekat mencit dan memastikan kebersihan tempat tinggal mereka. Jika ada mencit yang mengalami luka, mereka akan mendapatkan pengobatan dan dikarantina, setelah itu kandang mencit akan diberi tanda sesuai dengan dosis perlakuan yang telah diberikan. Kandang juga akan dipisahkan dengan pembatas dari kawat besi berdiameter 0,5 cm. Tujuan dari penggunaan kawat ini adalah untuk menghindari konflik antar mencit (Ardhiasari *et al.*, 2023).

G. Landasan Teori

Depresi adalah kelainan suasana hati yang ditandai oleh kesedihan yang dapat terjadi dalam jangka panjang dan dapat memengaruhi kondisi fisik dan kehidupan sosial. Depresi terdiri dari penyakit yang menyebabkan keburukan suasana hati sebagai gejala utama. Ini juga dapat menyebabkan emosi yang menyakitkan, humor yang memburuk, kesedihan, serangan panik, kecemasan, kinerja buruk dari berbagai fungsi psikologis dan kognitif, putus asa, ketidakpedulian, hambatan gerakan, pikiran negatif, dan bahkan delusi untuk kasus yang tingkat keparahannya cukup serius (Riziana, 2022).

Mekanisme kerja depresi dengan menurunkan kadar neurotransmitter otak seperti norepinefrin dan serotonin, yang menyebabkan terjadinya depresi (Ardhiasari *et al.*, 2023). Gejala depresi berupa perubahan tingkat kemampuan kognitif, gaya bicara dan nafsu makan menurun. Perubahan ini dapat menyebabkan gangguan dalam fungsi interpersonal, pekerjaan dan sosial. Pemakaian antidepresan seperti penghambat monoamine oksidase, penghambat reuptake serotonin selektif, dan antidepresan trisiklik dapat menimbulkan reaksi sampingan yang berpotensi menyebabkan kecanduan. Sekitar 30% dari pasien tidak merasakan efek obat tersebut, sementara 70% orang lainnya tidak mencapai kesembuhan sepenuhnya. Penggunaan antidepresan dapat menyebabkan berbagai efek samping, termasuk kecanduan, karena obat-obatan ini termasuk dalam jenis psikotropika yang beredar di masyarakat. Menurut pernyataan tersebut maka diperlukan obat antidepresan yang aman. Sebagian masyarakat Indonesia menggunakan bahan alami karena mudah didapatkan dan memiliki efek samping atau resiko yang lebih rendah dari penggunaan obat sintetis (Novelni *et al.*, 2022).

Bahan alam yang digunakan untuk penelitian ini yaitu biji pala (*Myristica fragrans* Houtt.). Hasil skrining fitokimia menunjukkan bahwa biji pala memiliki kandungan dari berbagai senyawa metabolit sekunder yaitu alkaloid, triterpenoid dan steroid, tanin, flavanoid dan saponin (Abdulkadir *et al.*, 2023). Biji pala memiliki sekelompok senyawa hidrokarbon monoterpen, antara lain komponen α -pinene, β -pinene, limonene, dan penolik eter (miristisin, safrol, metileugenol). Senyawa sedatif-hipnotik yang terdapat pada buah pala adalah miristisin, eliminisin, dan safrol (Feninlambir *et al.*, 2023).

Kontrol positif yang digunakan dalam penelitian ini adalah antidepresan golongan SSRI (*Selective Serotonin Reuptake Inhibitor*) karena antidepresan golongan ini merupakan antidepresan lini pertama yang mempunyai efek samping lebih rendah dibandingkan antidepresan golongan lainnya (Puspitasari *et al.*, 2019). Pemilihan fluoksetin karena memiliki daftar efek samping yang lebih aman ketimbang obat antidepresan lainnya.

Hewan uji yang digunakan dalam penelitian ini adalah mencit putih jantan (*Mus musculus L.*). Mencit jantan dipilih karena mencit jantan lebih aktif dalam aktivitas dan mencit jantan tidak terpengaruh oleh hormonal seperti mencit betina. Mencit betina juga memiliki tingkat stres yang lebih tinggi daripada mencit jantan sehingga dapat mengganggu hasil selama penelitian (Yusuf *et al.*, 2022).

Pada penelitian ini menggunakan dua metode untuk pengujian antidepresan. Metode *Forced Swimming Test* dipilih untuk mengukur durasi *immobility time* pada mencit, sedangkan *Open Field Test* digunakan untuk mengamati perilaku eksplorasi, aktivitas motorik dan tingkat kecemasan hewan uji (Rahma & Suzana, 2024).

Telah dilakukan sejumlah penelitian mengenai antidepresan yang berasal dari tanaman pala. Beberapa contohnya termasuk infusa biji pala yang dipadukan dengan daun kemangi, ekstrak etanol dari biji pala, minyak pala, ekstrak n-heksan biji pala serta minyak atsiri pala. Uji pada minyak pala melalui metode aromaterapi dengan inhalasi menunjukkan bahwa hal ini mampu memberikan rasa tenang pada mencit. Ketika diberikan dosis 0,4 g/ml, hasilnya mengindikasikan bahwa mencit mengalami ketenangan yang ditunjukkan dengan pergerakan mencit menuju area yang lebih terang dari area yang gelap (Adnyana *et al.*, 2012). Penelitian yang dilakukan oleh (Nabila *et al.*, 2024), dosis optimal

minyak biji pala sebagai antidepresan dalam menurunkan durasi imobilitas dan meningkatkan aktivitas eksploratori adalah 5 mg/KgBB.

Dosis 10 mg/kgBB pada mencit menunjukkan bahwa itu adalah dosis terbaik dari ekstrak heksan dan minyak esensial pala untuk efektivitas antidepresan pada mencit. Penelitian dilakukan dengan memperhatikan durasi imobilitas melalui metode *Tail Suspension Test* (TST) dan *Forced Swimming Test* (FST) (Wandita, 2019).

H. Hipotesis

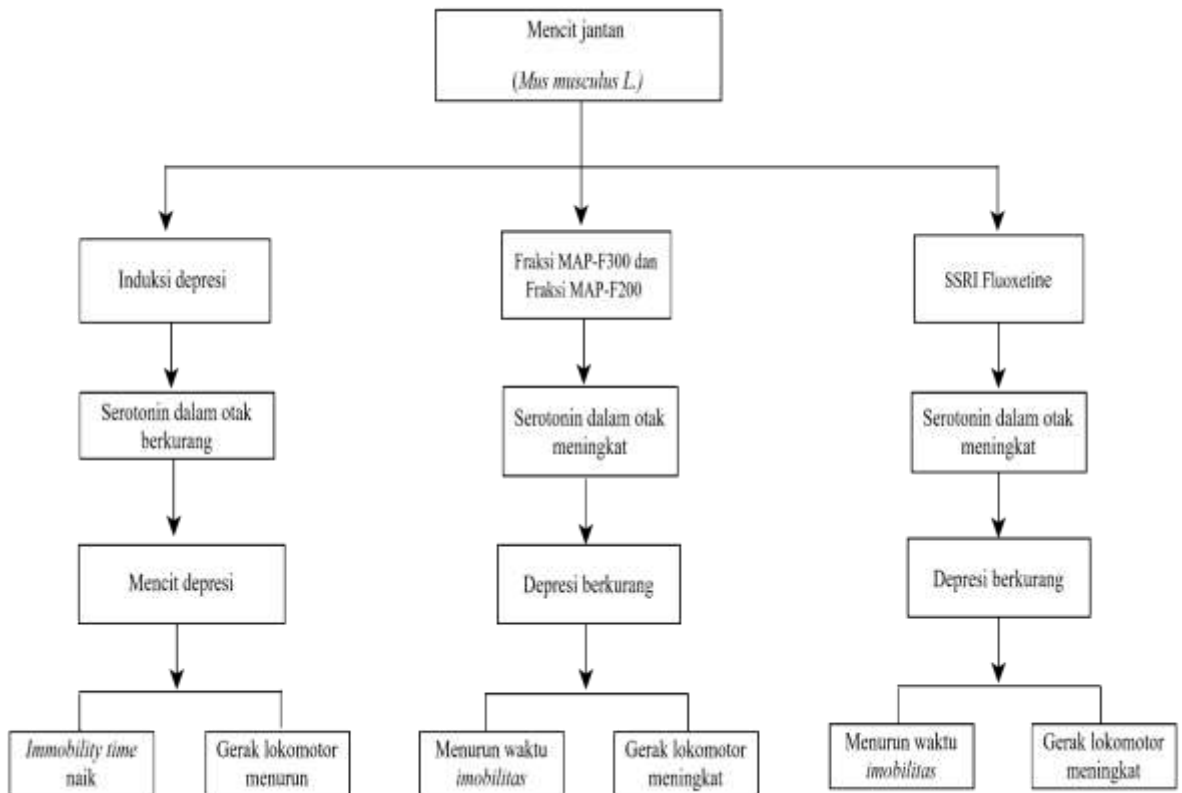
Hipotesis adalah jawaban sementara yang digunakan untuk menyelesaikan permasalahan dalam suatu penelitian dan masih harus dibuktikan kebenarannya. Hipotesis yang dapat disusun dari permasalahan di atas sebagai berikut :

Pertama, fraksi MAP-F300 dan MAP-F200 memiliki aktivitas antidepresan terhadap mencit putih jantan (*Mus musculus*) dengan metode *Forced Swimming Test* (FST) dan *Open Field Test* (OFT).

Kedua, dapat ditentukan dosis fraksi MAP-F300 dan MAP-F200 yang dapat memberikan efek antidepresan terhadap mencit putih jantan (*Mus musculus*) dengan metode *Forced Swimming Test* (FST) dan *Open Field Test* (OFT).

Ketiga, dapat ditentukan dosis paling efektif dari fraksi MAP yang dapat memberikan efek antidepresan terhadap mencit putih jantan (*Mus musculus*) dengan metode *Forced Swimming Test* (FST) dan *Open Field Test* (OFT).

I. Kerangka Konsep



Gambar 4. Kerangka Konsep Penelitian