

REVIEW ARTIKEL : AKTIVITAS ANTIDEPRESAN DARI TANAMAN FAMILI RUBIACEAE

¹Ika Kartikasari, ²Kusnandar Anggadiredja, ³Risa Susanti

^{1,3}Jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Garut

²Sekolah Farmasi Institut Teknologi Bandung

Info Article

Submitted :

09 Oktober 2020

Revised :

08 Juli 2021

Accepted :

27 Juli 2021

Corresponding Author :

Ika Kartikasari

Email :

ikakartikasari123@gmail.com

ABSTRAK

Depresi merupakan penyakit gangguan mental yang ditandai dengan perasaan tertekan secara terus-menerus yang dapat mempengaruhi suasana hati, perilaku maupun kesehatan fisiknya. Depresi dapat berdampak pada menurunnya produktivitas kerja, ketergantungan narkotika dan psikotropika, gangguan dalam hubungan sosial bahkan sampai menyebabkan bunuh diri. Obat-obat depresi yang biasa digunakan adalah obat-obat sintetik dimana obat-obat antidepresan ini menimbulkan beberapa efek samping diantaranya hipotensi, kejang, mulut kering, mual muntah, serta penglihatan kabur sehingga untuk menghindari kondisi tersebut maka digunakan pengobatan alternatif dari tanaman famili *Rubiaceae* yang berpotensi sebagai antidepresan. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui tanaman-tanaman yang berpotensi sebagai antidepresan dari famili *Rubiaceae*. Metode yang digunakan yaitu dengan melakukan studi pustaka terkait dengan tanaman famili *Rubiaceae* yang memiliki aktivitas antidepresan yang terdapat pada jurnal yang bertaraf nasional maupun internasional yang diterbitkan dalam 10 tahun terakhir. Dari hasil penelitian terdapat 7 tanaman famili *Rubiaceae* yang memiliki potensi sebagai antidepresan diantaranya tanaman *Morinda citrifolia* Linn, *Coffea sp*, *Uncaria rhynchophylla*, *Uncaria lanosa* Wallich var. *appendiculata* Ridsd, *Mitragyna speciosa* Korth, *hamelia patens*, dan *Nuclea latifolia* Smith. Tanaman yang memiliki aktivitas antidepresan yang paling besar yaitu tanaman *Coffea sp*, *Uncaria rhynchophylla* dan *Mitragyna speciosa* Korth dengan dosis 10 mg/kg. Dengan disusunnya *review* artikel ini diharapkan dapat memberikan informasi terkait tumbuhan yang memiliki aktivitas antidepresan dari tanaman famili *Rubiaceae* yang bisa digunakan sebagai alternatif pengobatan depresi

Kata kunci: Antidepresan, Rubiaceae.

Access this article



ABSTRACT

Depression is a mental disorder characterized by constant feelings of stress which can affect mood, behavior and physical health. Depression may cause decrease work productivity, dependence on narcotics and psychotropic substances, disturbances in social relationships and even suicide. Depression drugs commonly used are synthetic drugs where these antidepressant drugs cause several side effects including hypotension, seizures, dry mouth,

nausea, vomiting and blurred vision so that to avoid this condition, alternative treatments from plants of the Rubiaceae family are used that have the potential. as an antidepressant. This study aims to determine which plants have potential as antidepressants from the Rubiaceae family. The method used is by conducting literature studies related to plants of the Rubiaceae family, which have antidepressant activity in national and international journals published in the last 10 years. From the research results, there are 7 plants of the Rubiaceae family that have potential as antidepressants including *Morinda citrifolia* Linn, *Coffee sp*, *Uncaria rhynchophylla*, *Uncaria lanosa* Wallich var. *appendiculata* Ridsd, *Mitragyna speciosa* Korth, *hamelia patents*, dan *Nuclea latifolia* Smith. Tanaman yang memiliki aktivitas antidepresan yang paling besar yaitu tanaman *Coffee sp*, *Uncaria rhynchophylla* dan *Mitragyna speciosa* Korth dengan dosis 10 mg/kg. By compiling this review article, it is hoped that it can provide information regarding plants that have antidepressant activity from plants of the Rubiaceae family that can be used as an alternative treatment for depression.

Keywords: *Antidepressant, Rubiaceae.*

1. PENDAHULUAN

World Health Organization (WHO) menyebutkan bahwa depresi merupakan gangguan mental yang ditandai dengan perasaan sedih, perasaan bersalah, hilangnya minat atau kesenangan, gangguan tidur, gangguan pola makan, juga konsentrasi yang buruk serta depresi yang paling parah dapat menyebabkan bunuh diri. Terdapat 322 juta orang di dunia menderita depresi, dimana hal tersebut setara dengan 4,4% populasi dunia serta pada tahun 2015 diperkirakan ada 788.000 orang meninggal akibat bunuh diri (World Health Organization, 2017).

Depresi adalah salah satu penyakit gangguan mental yang ditandai dengan perasaan yang tertekan secara terus-menerus hal ini dapat mempengaruhi suasana hati, perilaku ataupun kesehatan fisiknya (Zhao *et al.*, 2014). Depresi ini dapat menimbulkan penurunan produktivitas kerja, ketergantungan

psikotropika atau narkoba, gangguan dalam hubungan sosial (Puspitasari, 2017), bahkan dampak yang paling buruk dapat menyebabkan bunuh diri (Geng *et al.*, 2019). Ketika dilihat dari sisi biologis depresi menyebabkan adanya beberapa gangguan pada neurotransmitter norepinephrin, serotonin dan dopamin (Istriningsih *et al.*, 2018). Depresi dapat disebabkan oleh beberapa faktor seperti genetika, biokimia, faktor lingkungan dan psikologis tetapi kadang-kadang dapat muncul tanpa alasan atau pemicu yang jelas (Tee & Hassan, 2011).

Menurut riset kesehatan dasar tahun 2018 prevalensi yang terkena depresi di Indonesia pada usia lebih dari 15 tahun mencapai 6,1%. Provinsi yang prevalensi depresi tertinggi adalah Sulawesi Tengah dengan total 12,3% dan provinsi Jambi memiliki prevalensi terendah yaitu sebesar 1,8% sedangkan Jawa Barat menempati posisi ke 9 dari 33 provinsi dengan jumlah prevalensi sebesar 7,8%. Penderita depresi

yang menjalani pengobatan medis hanya 9% dan sisanya 91% tidak menjalani pengobatan medis (RISKESDAS, 2018).

Pada umumnya obat-obat antidepresan ini dibagi menjadi empat golongan besar diantaranya *Selektive Serotonin Reuptake Inhibitor* (SSRI) contoh obatnya yaitu citalopram, fluvoxamine, fluoxetine, escitalopram, paroxetin dan sentraline. Selanjutnya *Serotonin Norephophrine Reuptake Inhibitor* (SNRI) contoh obatnya Venlafaxine dan duloxetine, *Tricyclic Antidepressant* (TCA) contoh obatnya amoxapine, imipramine, desimipramine, dan *Monoamine Oxidase Inhibitor* (MAO) contoh obatnya phenelzine (Katzung et al., 2013).

Obat antidepresan ini dapat memperbaiki gejala yang diderita pasien, hanya saja terdapat beberapa beberapa efek samping yang dapat muncul seperti retensi urin, konstipasi, penglihatan kabur, takikardia, mulut kering, hipotensi ortostatik, mual dan muntah (DiPiro et al., 2015).

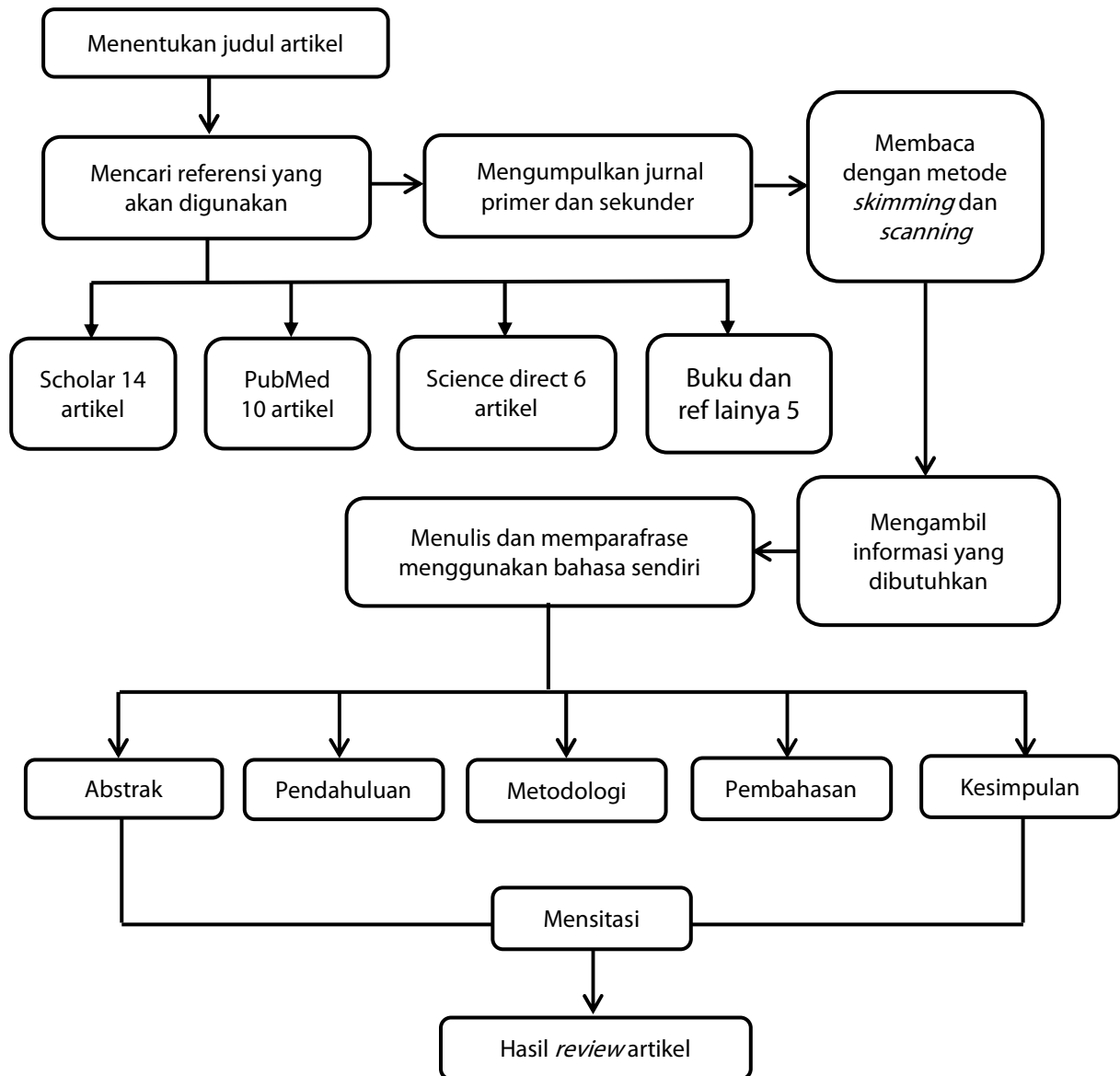
Famili *Rubiaceae* merupakan salah satu famili yang beberapa jenis tanamannya telah digunakan sebagai obat tradisional. Famili *Rubiaceae* ini memiliki kurang lebih 13.673 spesies yang tersebar di 609 genus (Moraes et al., 2020) dan dapat ditemukan di kawasan tropis dan subtropis. Famili *Rubiaceae* ini terdiri dari 10 subfamili yaitu Rubia, Cinchona, Coffea, Morinda, Ixora, Mussaenda, Gardenia, Uncaria, Uragoga dan Pausingstalia (Lubis, 2008). Tanaman dari famili *Rubiaceae* secara empiris banyak digunakan oleh masyarakat sebagai obat malaria (Arnida et

al., 2019), ramuan obat penyakit kanker, mengurangi nafsu makan, mengobati diare (Yusniah et al., 2019), menyembuhkan radang serta menguatkan imunitas (Dirgantara et al., 2013). Beberapa penelitian juga menyebutkan beberapa efek farmakologi dari tanaman famili *Rubiaceae* ini memiliki aktivitas sebagai stimulan, antidepresan, analgetik, antioksidan, antiinflamasi, serta antibakteri (Luliana & Islamy, 2018).

Berdasarkan latar belakang diatas, dengan disusunnya *review* artikel ini diharapkan dapat memberikan informasi terkait tumbuhan yang memiliki aktivitas antidepresan dari tanaman famili *Rubiaceae* yang bisa digunakan sebagai alternatif pengobatan depresi.

2. METODE PENELITIAN

Metode yang digunakan untuk pembuatan artikel *review* ini yaitu dengan melakukan studi pustaka. Pustaka yang digunakan merupakan jurnal ilmiah yang terpercaya serta diterbitkan 10 tahun terakhir. Jurnal yang digunakan merupakan jurnal yang bertaraf nasional maupun internasional yang berkaitan dengan aktivitas antidepresan, tumbuhan famili *Rubiaceae*, serta metode *forced swimming test* dan *tail suspension test*. Pencarian artikel dilakukan dengan cara mencari sumber artikel yang didapatkan dengan melakukan pencarian di google scholar sebanyak , PubMed dan Science Direct dengan menggunakan kata kunci "antidepresan", "antidepressant", "famili *Rubiaceae*", "mice", "metode *forced swimming test*" dan "metode *tail suspension test*".



3. HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil telaah dari berbagai jurnal didapatkan beberapa tanaman famili *Rubiaceae* dimana tanaman tersebut memiliki senyawa yang mempunyai aktivitas sebagai antidepresan. Beberapa

tanaman yang memiliki aktivitas antidepresan diantaranya yaitu *Morinda citrifolia*, *Coffea sp*, *Uncaria rhynchophylla*, *Uncaria lanosa* Wallich var. *appendiculata* Ridsd, *Mitragyna speciosa*, *Hamelia patents*, *Nuclea latifolia* Smith. Hasil lengkap ditunjukkan pada Tabel 1.

Tabel 1. Nama tanaman obat, bagian yang digunakan, kandungan senyawa aktif, dosis dan hewan uji

No	Nama Tanaman Obat	Bagian Yang Dipakai	Preparasi Sampel	Kandungan Senyawa Aktif	Dosis Efektif	Hewan Uji	Ref
1	<i>Morinda citrifolia</i> Linn. (Mengkudu)	Buah	Ekstrak metanol	Flavonoid (Kaempferol, quercetin), lignan (+)-3,4,3',4'-tetrahydro-9,7' α -epoxylignan-7 α ,9'-lactone.	500 – 750 mg/kg	Mencit	(Narasingham <i>et al.</i> , 2017)
2	<i>Coffea</i> sp. (Kopi)	Biji	Kafein dilarutkan dalam NaCl 0,9%	Kafein	10 – 50 mg/kg	Mencit	(Szopa <i>et al.</i> , 2016)
3	<i>Uncaria rhynchophylla</i> (Miq.) Miq. ex Havil. (Gouteng) (Xian <i>et al.</i> , 2016)	Batang dan kait	Ekstrak etanol <i>Isorhynchophylline</i> Disuspensikan dalam 0,5% natrium karboksimetil selulosa	Flavanol (katekin, epikatekin) <i>Isorhynchophylline</i>	20 – 80 mg/kg, 10 – 40 mg/kg	Mencit	(Geng <i>et al.</i> , 2019) (Xian <i>et al.</i> , 2016)
4	<i>Uncaria lanosa</i> Wallich var. <i>Appendiculata</i> Ridsd	Batang, kait	Ekstrak etanol	<i>Rhynchophylline</i>	62,5 – 500 mg/kg	Mencit	(Hsu <i>et al.</i> , 2012)
5	<i>Mitragyna speciosa</i> Korth. (Kratom)	Daun	<i>Mitragynine</i> dilarutkan dalam 20% Tween 80	<i>Mitragynine</i>	10 – 30 mg/kg	Mencit	(Idayu <i>et al.</i> , 2011)
6	<i>Hamelia patens</i> Jacq. (Firebush)	Batang	Ekstraksi kloroform dan metanol	alkaloid indol, amida dan steroid.	100 – 200 mg/kg	Mencit	(Surana & Wagh, 2017)
7	<i>Nuclea latifolia</i> Smith.	Akar	Ekstrak air	Flavonoid, <i>naucclamides</i> A-E, alkaloid indol, saponin, tanin, fenol, <i>strictosamide</i>	16 – 160 mg/kg	Mencit	(Taiwe <i>et al.</i> , 2011)

Terdapat beberapa jenis tanaman dari famili *Rubiaceae* serta senyawa-senyawa aktifnya yang memiliki potensi sebagai antidepresan diantaranya yaitu senyawa flavonoid seperti kaempferol,

quercetin, katekin dan epikatekin; senyawa alkaloid seperti *isorhynchophylline*, *rhynchophylline*, *mitragynine* dan kafein; saponin; tanin; fenol; lignan (+)-3,4,3',4'-tetrahydro-9,7' α -epoxylignan-7 α ,9'-

lactone; amida; steroid; *naucalmides* A-E; dan *strictosamide*. Senyawa flavonoid yang terdapat pada beberapa jenis tanaman diketahui memiliki aktivitas sebagai antidepresan dimana senyawa flavonoid ini bekerja dengan menghambat aktivitas MAO, meningkatkan serotonin (5-HT), norepinefrin (NE), dan kadar *Brain-Derived Neurotrophic Factor* (BDNF) (Azis & Lawan, 2020). Pada tanaman *Morinda citrifolia* Linn. atau mengkudu terdapat tiga senyawa aktif yang bekerja sebagai antidepresan diantaranya kaempferol, quercetin serta satu lignan ((+)-3,4,3',4'-tetrahydro-9,7' α -epoxylignan-7 α ,9'-lactone).

Kaempferol dan quercetin merupakan dua senyawa yang termasuk kedalam golongan flavonoid dimana kedua senyawa tersebut merupakan penghambat MAO-A dan MAO-B yang kuat. Hal inilah yang menunjukkan bahwa buah mengkudu merupakan penghambat MAO-A dan MAO-B alami, hal tersebut mengakibatkan efek yang sinergis dari beberapa komponen aktif (Deng & West, 2011). Pemberian ekstrak metanol *Morinda citrifolia* Linn pada hewan uji dengan dosis 500 mg/kg yang diberikan secara oral mampu memberikan efek yang signifikan yaitu dengan menurunkan durasi imobilitas pada hewan yang diuji dengan menggunakan metode *tail suspension test* (TST) (Narasingam *et al.*, 2017). Pada salah satu penelitian lain disebutkan bahwa pada ekstrak etil asetat buah mengkudu yang dilakukan pengujian secara *in vitro* memiliki aktivitas antidepresan dengan cara menghambat MAO-A (78%) dan MAO-B (49%) (Deng & West, 2011). Penghambatan tersebut mengakibatkan terjadinya peningkatan konsentrasi

norepinefrin, serotonin dan dopamin dalam neuron (Harvey & Champe, 2013).

Senyawa lain yang berpotensi sebagai antidepresan yaitu kafein. Kafein merupakan zat yang paling sering dikonsumsi di dunia, dengan sekitar 80% dikonsumsi dalam bentuk kopi (Lucas *et al.*, 2011). Pada salah satu penelitian, pemberian kafein dosis 10 mg/kg pada secara signifikan dapat mengurangi waktu imobilitas dibandingkan kelompok kontrol serta dosis tertingginya dapat memberikan efek yang mirip dengan pemberian imipramin 30 mg/kg (Szopa *et al.*, 2016). Senyawa kafein ini bekerja dengan cara memblokir subunit reseptor adenosin A1 dimana hal tersebut dapat meningkatkan kadar ketokolamin dan serotonin (5-HT) di sistem saraf pusat (SSP) (Szopa *et al.*, 2016). Senyawa kafein juga memiliki mekanisme kerja lain yaitu sebagai penghambat MAO-B (Dey & Mukherjee, 2018). Berdasarkan penelitian lain, kafein yang diberikan pada hewan yang terpapar CUS (*chronic unpredictable stress*) menunjukkan efek antidepresan yang ditandai dengan peningkatan dopamin dan serotonin (Pechlivanova *et al.*, 2012).

Flavanol merupakan jenis flavonoid, yang termasuk kedalam senyawa flavanol diantaranya yaitu katekin dan epikatekin. Katekin dan epikatekin adalah senyawa yang memiliki potensi sebagai antidepresan dengan mekanisme kerja menghambat monoamin oksidase B (MAO-B). Katekin menghasilkan efek dengan menjadikan reseptor melatonin sebagai targetnya. Katekin juga menunjukkan aktivitas yang lebih kuat dibandingkan epikatekin dalam menahan reseptor MT1 dan MT2 (Geng *et al.*, 2019).

Isorhynchophylline adalah hasil isolasi dari *Uncaria rhynchophylla* (Miq.) Miq. ex Havil. yang merupakan suatu golongan alkaloid. Senyawa alkaloid menunjukkan aktivitas sebagai antidepresan dengan menghambat pengambilan serotonin di otak (Pradiningsih *et al.*, 2017). Pada penelitian lain, senyawa *isorhynchophylline* yang diuji dengan menggunakan metode FST dan TST pada dosis 10 mg/kg dapat memberikan aktivitas sebagai antidepresan yang ditandai dengan menurunnya waktu imobilitas jika dibandingkan dengan kelompok kontrol. *Isorhynchophylline* bekerja dengan cara meningkatkan neurotransmitter monoamine termasuk norepinefrin (NE) dan serotonin (5-HT) serta menghambat aktivitas monoamin oksidase A (MAO-A) (Xian *et al.*, 2016).

Rhynchophylline merupakan senyawa yang dapat mempengaruhi kadar serotonin di korteks, striatum, hipokampus dan hipotalamus (Hsu *et al.*, 2012). Senyawa *rhynchophylline* ini termasuk kedalam golongan alkaloid utama dari spesies *Uncaria* (Wang *et al.*, 2010). *Rhynchophylline* yang terkandung dalam ekstrak etanol *Uncaria lanosa* merupakan senyawa aktif dengan jumlah yang paling besar dibandingkan dengan 3 spesies *uncaria* lain diantaranya *Uncaria rhynchophylla* (Miquel) Jacks, *Uncaria hirsuta* Haviland, *Uncaria lanosa* Wallich var. *appendiculata* Ridsd.

Ekstrak etanol *Uncaria lanosa* menunjukkan aktivitas antidepresan pada hewan yang di uji dengan menggunakan pengujian FST dan TST yaitu ditandai dengan adanya penurunan waktu imobilitas. Mekanisme kerja dari tanaman

Uncaria lanosa Wallich var. *appendiculata* Ridsd. yaitu meningkatkan kadar monoamina, khususnya serotonin (5-HT) dan norepinefrin (NE) serta menghambat aktivitas monoamin oksidase A (MAO-A) (Hsu *et al.*, 2012).

Mitragynine merupakan kandungan senyawa utama yang terdapat pada daun *Mitragyna speciosa* yang termasuk kedalam golongan alkaloid indol (Idayu *et al.*, 2011). *Mitragynine* yang diuji dengan menggunakan metode *Forced Swimming Test* (FST) dan *Tail Suspension Test* (TST) yang diberikan kepada hewan dengan dosis 10 mg/kg dan di suntikan secara *intra peritoneal (i.p)* dapat mengurangi waktu imobilitas. Hal tersebut menunjukkan bahwa senyawa *mitragynine* terbukti memiliki aktivitas sebagai antidepresan. *Mitragynine* juga secara signifikan dapat mengurangi konsentrasi kortikosteron pada hewan yang dilakukan pengujian FST dan TST, efek tersebut dimediasi oleh interaksi dengan sistem sumbu hipotalamus hipofisis adrenal (HPA) dalam sistem neuroendokrin. Sumbu HPA dalam sistem neuroendokrin adalah salah satu mekanisme neurobiologis yang berperan penting dan mirip dengan sistem neurotransmitter monoamin dalam pengobatan antidepresan. Disfungsi atau hiperaktivitas sistem sumbu HPA memberikan indikator depresi yang signifikan dalam menanggapi stres yang tergambar dari kelebihan produksi hormon glukokortikoid terutama kortikosteron pada hewan dan kortisol pada manusia (Idayu *et al.*, 2011).

Kandungan senyawa yang menunjukkan aktivitas sebagai antidepresan pada tanaman *Hamelia patents* adalah Alkaloid indol, amida dan

steroid (Surana & Wagh, 2017). Alkaloid indol memiliki efek terapeutik seperti antiinflamasi, penghambat fosfodiesterase, agonis dan antagonis reseptor 5-HT (Hamid *et al.*, 2017).

Ekstrak air *Nuclea latifolia* dosis 16 mg/kg secara signifikan mampu menurunkan waktu imobilitas pada hewan yang diuji dengan menggunakan metode *forced swimming test*, hal tersebut menunjukkan bahwa tanaman tersebut memiliki efek sebagai antidepresan dengan cara mengaktivasi GABAergic atau dengan memodulasi tingkat serotonergik dalam sistem saraf pusat (Taiwe *et al.*, 2011). Berdasarkan penelitian lain tanaman *Nuclea latifolia* mengandung senyawa *strictosamide* dimana senyawa tersebut merupakan penghambat MAO-A yang lemah (Boucherle *et al.*, 2016).

Metode pengujian yang digunakan pada penelitian ini yaitu *forced swimming test* dan *tail suspension test*. Efek antidepresan pada metode *Forced Swimming Test* dapat diukur melalui lama *immobility time* atau waktu dimana hewan tidak bergerak dibandingkan dengan kelompok yang tidak diberikan obat antidepresan (Swati *et al.*, 2013). Pada metode *forced swimming test* hewan uji dipaksa untuk berenang dalam wadah dengan diameter 10 cm dan tinggi 25 cm serta berisi air 19 cm dengan suhu 25°C (Zheng *et al.*, 2013), awalnya hewan uji akan berenang secara aktif (*mobility*) tetapi pada akhirnya hewan uji tersebut akan memperlihatkan keadaan imobilitas (keadaan tidak bergerak). Penurunan waktu imobilitas selama pengujian diambil sebagai ukuran aktivitas antidepresan. (Shewale *et al.*, 2012). Metode *tail suspension test* juga merupakan suatu cara

untuk memodelkan kondisi depresi. Caranya adalah dengan menggantungkan hewan 50 cm diatas lantai, dengan kriteria *immobile* terjadi ketika hewan tidak bergerak selama lebih dari 5 detik (Narasingam *et al.*, 2017).

4. KESIMPULAN

Berdasarkan hasil studi pustaka terdapat beberapa tanaman dari famili *Rubiaceae* yang memiliki aktivitas sebagai antidepresan. Senyawa Aktif yang berperan sebagai antidepresan diantaranya yaitu senyawa flavonoid, kaempferol, quercetin, lignan (+)-3,4,3',4'-tetrahydro-9,7'-epoxylignan-7 α ,9'-lactone, kafein, flavanol (katekin dan epikatekin), *isorhynchophylline*, *mitragynine*, alkaloid indol, amida, steroid, *naucalmides* A-E, saponin, tanin, fenol dan *strictosamide*. Dari 7 tanaman terdapat beberapa tanaman yang memiliki aktivitas antidepresan yang paling tinggi diantaranya yaitu *Coffea sp*, *Uncaria rhynchophylla* dan *Mitragyna speciosa* Korth dengan dosis yang sama yaitu 10 mg/kg.

5. UCAPAN TERIMA KASIH

Peneliti mengucapkan terima kasih kepada Bapak Dr. Apt. Kusnandar Anggadiredja, M.Si selaku pembimbing utama dan kepada Ibu Apt. Risa Susanti, M.S.Farm selaku pembimbing serta atas bimbingannya, serta seluruh pihak yang telah terlibat dalam pembuatan *review* artikel ini.

DAFTAR PUSTAKA

Arnida, A., Sutomo, S., & Rosyidah, L. (2019). Aktivitas Penghambatan Polimerisasi Hem Dari Fraksi Etil Asetat Daun Manuran, *Coptosapelta tomentosa* Valetton ex K.Heyne (Rubiaceae). *Jurnal*

- Fitofarmaka Indonesia*, 6(1), 309–314.
<https://doi.org/10.33096/jffi.v6i1.459>
- Azis, A., & Lawan, G. R. (2020). *Jurnal Kesehatan Yamasi Makassar*, 4(1), 98–110.
- Boucherle, B., Haudecoeur, R., Queiroz, E. F., De Waard, M., Wolfender, J. L., Robins, R. J., & Boumendjel, A. (2016). *Nuclea latifolia*: Biological activity and alkaloid phytochemistry of a West African tree. *Natural Product Reports*, 33(9), 1034–1043.
- Deng, S., & West, B. (2011). Antidepressant effects of Noni fruit and its active principals. *Asian Journal of Medical Sciences*, 3(2), 79–83.
- Dey, A., & Mukherjee, A. (2018). Plant-Derived Alkaloids: A Promising Window for Neuroprotective Drug Discovery. In *Discovery and Development of Neuroprotective Agents from Natural Products: Natural Product Drug Discovery*. Elsevier Inc.
- DiPiro, J. T., Wells, B. G., Schwinghammer, T. , & DiPiro, C. V. (2015). *Pharmacotherapy Handbook, Ninth Edition*. In *McGraw-Hill Education Companies, Inggris*.
- Dirgantara, S., Nawawi, A., & Insanu, M. (2013). Uji Aktivitas Antioksidan Tiga Spesies Tanaman Sarang Semut (Famili: Rubiaceae) Asal Kabupaten Merauke, Papua. *Jurnal Biologi Papua*, 5(April), 10–14.
- Geng, C., Yang, T., Huang, X., Ma, Y., & Zhang, X. (2019). Antidepressant potential of *Uncaria rhynchophylla* and its active flavanol , catechin , targeting melatonin receptors. *Journal of Ethnopharmacology*, 232(2019), 39–46.
- Hamid, H. A., Ramli, A. N. M., & Yusoff, M. M. (2017). Indole alkaloids from plants as potential leads for antidepressant drugs: A mini review. *Frontiers in Pharmacology*, 8(96), 1–7.
- Harvey, R., & Champe, P. (2013). *Farmakologi Ulasan Bergambar Edisi 4*. EGC, Jakarta, 165-173.
- Hsu, L., Ko, Y., Cheng, H., Chang, C., Lin, Y., Cheng, Y., Hsieh, M., & Peng, W. H. (2012). Antidepressant-Like Activity of the Ethanolic Extract from *Uncaria lanosa* Wallich var . *appendiculata* Ridsd in the Forced Swimming Test and in the Tail Suspension Test in Mice. *Hindawi Publishing Corporation*, 2012, 1–12.
- Idayu, N. F., Hidayat, M. T., Moklas, M. A. M., Sharida, F., Raudzah, A. R. N., Shamima, A. R., & Apryani, E. (2011). Phytomedicine Antidepressant-like effect of mitragynine isolated from *Mitragyna speciosa* Korth in mice model of depression. *European Journal of Integrative Medicine*, 18(5), 402–407.
- Istriningsih, E., Khoirunnisa, K., & Kurnianingtyas, D. I. (2018). Efek Antidepresan Kombinasi Infusa Biji Pala (*Myristica fragrans*) dan Daun Kemangi (*Ocimum basilicum*) pada Mencit Jantan Putih (*Mus musculus*). *Parapemikir: Jurnal Ilmiah Farmasi*, 7(2), 254–258.
- Katzung, B., Masters, S., & Trevor, A. (2013). *Farmakologi Dasar dan Klinik Edisi 12 Vol 1*. EGC, Jakarta, 590-597.
- Lubis, A. (2008). Keanekaragaman Piperaceae Dan Rubiaceae Di Taman Wisata Alam Deleng Lancuk Kabupaten Karo Sumatera Utara. *Tesis*.
- Lucas, M., Mirzaei, F., Okereke, O. ., Willet, W. ., O'Reilly, E. ., Koenen, K., Ascherio, & A. (2011). Coffee, Caffeine, and Risk of Depression Among Women. *Extramural Research Support, Non-U.S. Gov't]. Arch. Intern. Med.*, 171(17), 1571–1578.
- Luliana, S., & Islamy, M. R. (2018). Aktivitas Antinosisseptif Fraksi Diklorometana Daun Kratom (*Mitragyna speciosa* Korth .) Rute Oral Pada Mencit Jantan Swiss Antinociceptive Activity of Dichloromethane Fraction of Kratom Leaves (*Mitragyna speciosa* Korth .) by Oral Route In Male Swiss Mice. *Jurnal Progam Studi Farmasi, Fakultas Kedokteran Universitas Tanjungpura Pontianak*, 5(2), 58–64.
- Moraes, R., Lima, H., Alexandrino, C., & Cunha, M. (2020). Structural and histochemical foliar traits assessing taxonomy of Rubiaceae species occurring in the Brazilian Atlantic Forest. *Flora*, 268(April), 151625.

- <https://doi.org/10.1016/j.flora.2020.151625>
- Narasingam, M., Vijeepallam, K., Mohamed, Z., & Pandey, V. (2017). Anxiolytic- and antidepressant-like activities of a methanolic extract of *Morinda citrifolia* Linn. (noni) fruit in mice: Involvement of benzodiazepine-GABAergic, serotonergic and adrenergic systems. *Biomedicine and Pharmacotherapy*, *96*, 944–952.
- Pechlivanova, D. M., Tchekalarova, J. D., Alova, L. H., Petkov, V. V., Nikolov, R. P., & Yakimova, K. S. (2012). Effect of long-term caffeine administration on depressive-like behavior in rats exposed to chronic unpredictable stress. *Behavioural Pharmacology*, *23*(4), 339–347.
- Pradiningsih, A., Zuniarto, A. A., & Maulana, N. I. (2017). Uji Efektivitas Antidepresan Suspensi Ekstrak Daun Sirsak (*Annona muricata*, L.) terhadap Mencit Putih Jantan. *PharmaXplore Jurnal Sains Dan Ilmu Farmasi*, *2*(3), 83–93.
- Puspitasari, L. (2017). Ekstrak etanol daun pandan wangi (*pandanus amaryllifolius* r.) 10% menurunkan immobillity time dan kadar kortisol tikus jantan galur wistar yang depresi. *Intisari Sains Medis*, *8*(1), 24–30.
- RISKESDAS. (2018). Hasil Utama Riset Kesehatan Dasar. *Badan Penelitian Dan Pengembangan Kesehatan*.
- Shewale, P. B., Patil, R. A., & Hiray, Y. A. (2012). Antidepressant-like activity of anthocyanidins from *Hibiscus rosa-sinensis* flowers in tail suspension test and forced swim test. *Indian Journal of Pharmacology*, *44*(4), 454–457.
- Surana, A. R., & Wagh, R. D. (2017). GC-MS profiling and antidepressant-like effect of the extracts of *Hamelia patens* in animal model. *Bangladesh Journal of Pharmacology*, *12*(4), 410–416.
- Swati, M., Monalisa, J., & Abhisek, P. (2013). Evaluation of antidepressant activity of *Eclipta alba* using animal models. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, *6*(3), 118–120.
- Szopa, A., Poleszak, E., Wyska, E., Serefko, A., Wośko, S., Wlaź, A., Pieróg, M., Wróbel, A., & Wlaź, P. (2016). Caffeine enhances the antidepressant-like activity of common antidepressant drugs in the forced swim test in mice. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, *389*(2), 211–221. <https://doi.org/10.1007/s00210-015-1189-z>
- Taiwe, G., Bum, E., Dimo, T., Talla, E., Dawe, A., Moto, C. O., Sidiki, N., Désiré, P., Waard, M. De, Taiwe, G., Bum, E., Dimo, T., Talla, E., & Weiss, N. (2011). Effects of *Nauclea latifolia* Smith (Rubiaceae) Roots Extract in Murine Models To cite this version: HAL Id: inserm-00644849. *International Journal of Pharmacology*, *6*(4), 364–371.
- Tee, T. pei, & Hassan, H. (2011). Antidepressant-Like Activity of Banana Peel Extract in Mice. *American Medical Journal*, *2*(2), 59–64. <https://doi.org/10.3844/amjsp.2011.59.64>
- Wang, W., Ma, C. M., & Hattori, M. (2010). Metabolism and pharmacokinetics of rhynchophylline in rats. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, *33*(4), 669–676.
- World Health Organization. (2017). *Depression and Other Mental Disorder*. *48*(1), 5–21.
- Xian, Y., Fan, D., Ip, S., Mao, Q., & Lin, Z. (2016). Antidepressant-Like Effect of Isorhynchophylline in Mice. *Neurochem Res*, 1–8.
- Yusniah, A., Nur, Y., & Ahmad, I. (2019). Ekstraksi Polifenol Total dari Daun Kadamba (*Mitragyna Speciosa* Korth.) Menggunakan Malic Acid-Glucose Based Microwave Assisted Extraction. *Proceeding of Mulawarman Pharmaceuticals Conferences*, *10*, 147–150. <https://doi.org/10.25026/mpc.v10i1.381>
- Zhao, X., Chen, Q., Liu, Y., Xia, C., Shi, J., & Zheng, M. (2014). Effect of xanthone derivatives on animal models of depression. *Current Therapeutic Research - Clinical and Experimental*, *76*(2014), 45–50.
- Zheng, M., Fan, Y., Shi, D., & Liu, C. (2013). Antidepressant-like effect of

flavonoids extracted from Apocynum venetum leaves on brain monoamine levels and dopaminergic system. *Journal of Ethnopharmacology*, 147(1),

108–113.

<https://doi.org/10.1016/j.jep.2013.02.015>



Copyright © 2020 The author(s). You are free to **Share** — copy and redistribute the material in any medium or format. **Adapt** — remix, transform, and build upon the material. Under the following terms: **Attribution** — You must give appropriate credit, provide a link to the license, and indicate if changes were made. You may do so in any reasonable manner, but not in any way that suggests the licensor endorses you or your use. **NonCommercial** — You may not use the material for commercial purposes. **ShareAlike** — If you remix, transform, or build upon the material, you must distribute your contributions under the same license as the original. **No additional restrictions** — You may not apply legal terms or technological measures that legally restrict others from doing anything the license permits.