



**UJI EFEKTIVITAS ANTIDEPRESAN OBAT HERBAL KAPSUL EKSTRAK
DAUN PEGAGAN (*Centella asiatica* L.) PADA MENCIT DENGAN METODE
*FORCED SWIMMING TEST***

**ANTIDEPRESSANT ACTIVITY OF HERBAL MEDICINES OF *Centella asiatica* L. LEAF
EXTRACT IN MICE WITH THE FORCED SWIMMING TEST**

**Muhammad Arif Ramadhan*, Gina Hanindya Rini, Rizka Dwi Azhahra, Nisrina Zahra,
Talitha Hasna Raissa, Berlian Caterine Meizora, Lalu Husnul Hidayat**

Program Studi Farmasi, Fakultas Kedokteran, Universitas Mataram,
Jl. Majapahit No.62, Dasan Agung Baru, Kec. Selaparang, Kota Mataram, Nusa Tenggara Barat, 83126

*Corresponding author: ariframadhan1911@gmail.com

Abstrak

Depresi adalah gangguan mental yang ditandai dengan beberapa gangguan seperti perasaan sedih hingga berujung pada bunuh diri. Obat antidepresan yang digunakan secara berkepanjangan memiliki efek samping. Sehingga pengembangan dan penemuan obat antidepresan yang memiliki efektivitas lebih tinggi dan efek samping rendah sangat penting untuk dilakukan. Salah satu tumbuhan yang memiliki aktivitas antidepresan adalah pegagan. Saat ini, banyak produk obat herbal ekstrak daun pegagan beredar dipasaran diantaranya dalam bentuk kapsul dengan klaim yang sama sebagai antidepresan. Penelitian ini bertujuan untuk menguji efektivitas antidepresan obat herbal kapsul ekstrak daun pegagan. Metode yang digunakan adalah *Forced Swimming Test* (FST) yang dimodifikasi. 9 mencit dibagi ke dalam 3 kelompok dan masing-masing kelompok diberi tiga macam perlakuan yaitu amitriptilin sebagai kontrol positif, Na-CMC 0,5% sebagai kontrol negatif, dan obat herbal kapsul ekstrak daun pegagan sebagai sampel uji. Data yang didapatkan yaitu berupa data durasi *immobility*, *struggling*, dan *swimming* yang kemudian dianalisis menggunakan aplikasi SPSS 25 dengan uji One-way ANOVA dan dilanjutkan dengan *post hoc* LSD sebagai uji lanjutan untuk membandingkan tiap perlakuan. Hasil yang didapatkan yaitu durasi *immobility*, *struggling*, dan *swimming* pada perlakuan kontrol negatif, kontrol positif, dan obat herbal ekstrak daun pegagan berturut-turut kontrol negatif (87,00 detik; 25,33 detik; 127,667 detik), kontrol positif (17,66 detik; 36,33 detik; 186,00 detik), dan sampel uji (74,00 detik; 25,00 detik; 140,66 detik). Hal tersebut menunjukkan bahwa obat herbal kapsul ekstrak daun pegagan memiliki efek antidepresan yang secara signifikan menurunkan durasi *immobility* dan meningkatkan durasi *swimming* pada mencit, tetapi tidak mempengaruhi durasi *struggling*.

Kata kunci: Antidepresan; Depresi; Pegagan; Pengobatan

Abstract

Depression is a mental disorder characterized by several disorders such as feelings of sadness to lead to suicide. Antidepressant drugs that are used for a prolonged period have side effects. So the development and discovery of antidepressant drugs that have higher effectiveness and low side effects is very important to do. One plant that has antidepressant activity is gotu kola. Currently, many herbal medicinal products of gotu kola leaf extract on the market include in capsule form with the same claims as antidepressants. This study aimed to test the effectiveness of antidepressant herbal medicine capsules gotu kola leaf extract. The method used is a modified Forced Swimming Test (FST). The 9 mice were divided into 3 groups and each group was given three kinds of treatment, namely amitriptyline as a positive control, Na-CMC 0.5% as a negative control, and herbal medicine capsules gotu kola leaf extract as a test sample. The data obtained were in the form of immobility, struggling, and swimming duration data which were then analyzed using the SPSS 25 application with One-way ANOVA test and continued with post hoc LSD as a follow-up test to compare each treatment. The results obtained were the duration of immobility, struggling, and swimming in the negative control treatment, positive control, and herbal medicine gotu kola leaf extract respectively negative control (87.00 seconds; 25.33 seconds; 127.667 seconds), positive control (17.66 seconds; 36.33 seconds; 186.00 seconds), and test samples (74.00 seconds; 25.00 seconds; 140.66 seconds). It showed that gotu kola leaf extract capsules had an antidepressant effect that significantly decreased the duration of immobility and increased the duration of swimming in mice, but did not affect the duration of struggling.

Keywords: Antidepressants; Depression; Pegagan; Treatment

PENDAHULUAN

Depresi adalah gangguan mental yang ditandai dengan munculnya perasaan sedih, rasa bersalah, hilang minat dalam melakukan sesuatu, gangguan tidur, gangguan makan, dan lebih buruknya dapat menyebabkan bunuh diri. Menurut laporan World Health Organization (2017) ditemukan sebanyak 4,4% penduduk di dunia mengalami depresi dan pada tahun 2015 sekitar 788.000 orang meninggal karena bunuh diri akibat depresi. Indonesia menjadi salah satu penyumbang angka depresi dengan prevalensi sekitar 17,4% (Prasetyaningrum & Advistasari, 2018). Upaya pengobatan yang telah dilakukan paling utama menggunakan golongan *selective serotonin reuptake inhibitor* (SSRIs) (Karrouri et al., 2021). Golongan obat tersebut bertujuan untuk membantu mengurangi kondisi depresi (Strunk et al., 2015).

Permasalahan sering dialami oleh pengguna obat-obatan antidepresan yang digunakan secara berkepanjangan adalah adanya efek samping, seperti pada amitriptilin yang memiliki efek samping penglihatan kabur, pusing, mengantuk, tremor, gastralgia, rasa lelah, dan disfungsi seksual (Brueckle et al., 2020) sehingga pengembangan obat antidepresan dengan efektivitas lebih tinggi dan efek samping yang rendah sangat penting untuk terus dilakukan. Salah satu tanaman yang berpotensi untuk dikembangkan sebagai antidepresan adalah pegagan (*Centella asiatica*). Pada penelitian oleh Selvi et al., (2012), ekstrak daun pegagan memiliki aktivitas antidepresan.

Saat ini, banyak dikembangkan produk ekstrak daun pegagan dan telah banyak beredar di pasaran atau *e-commerce* salah satunya yaitu dalam bentuk obat herbal kapsul dengan klaim khasiat sebagai antidepresan. Belum banyak penelitian membuktikan khasiat dan efektivitas dari herbal kapsul ekstrak daun pegagan sebagai antidepresan yang beredar di pasaran. Sehingga pada penelitian bertujuan menguji aktivitas dari salah satu obat herbal kapsul ekstrak daun pegagan untuk membuktikan klaim khasiat dari obat herbal tersebut.

MATERIAL DAN METODE

Penelitian dilakukan di Laboratorium Pengujian Obat, Program Studi Farmasi, Fakultas Kedokteran Universitas Mataram pada bulan april hingga mei 2023. Penelitian mengenai antidepresan ini menggunakan beberapa alat berupa timbangan analitik, kandang mencit, botol minum mencit, *stopwatch*, kamera, mortir dan stamper, labu ukur, gelas kimia, batang pengaduk, sonde mencit, *syringe*, *chamber* FST, dan bola lampu pijar. Selain itu, dibutuhkan beberapa bahan

yang mendukung penelitian berupa obat herbal kapsul ekstrak daun pegagan, Na-CMC, aquadest, amitriptilin, pakan tikus, air mineral, dan sekam padi.

Aklimatisasi Hewan Uji

Proses aklimatisasi dilakukan dengan cara meletakkan mencit dalam kandang selama 7 hari, pada suhu ruang $23 \pm ^\circ\text{C}$. Mencit diberi pencahayaan 12 jam gelap dan 12 jam terang (Ashok Kumar et al., 2014). Diberikan makan pakan sebanyak 3 gram untuk tiap mencit dan air minum secukupnya. Setelah diaklimatisasi, mencit dibiasakan untuk berenang selama 2 menit dalam 5 hari berturut-turut sebelum dilakukan uji sebenarnya (Yankelevitch-Yahav et al., 2015).

Pembuatan Larutan Na-CMC 0,5%

Sebanyak 0,25 g Na-CMC ditimbang menggunakan timbangan neraca analitik. Taburkan Na-CMC ke dalam lumpang yang telah berisi air panas sebesar 5 ml. Diamkan selama 15 menit hingga seluruh bagian terbasahi lalu digerus sampai sediaan mengembang. Serbuk Na-CMC yang telah dikembangkan dimasukkan ke dalam labu ukur 50 ml lalu volume dicukupkan hingga tanda batas (Burdah et al., 2021).

Pembuatan Suspensi Amitriptilin (0,065 mg/20 gr BB mencit)

Sebanyak 2 tablet amitriptilin digerus menggunakan mortir dan stamper sampai terbentuk serbuk halus. Sebanyak 1,837 mg serbuk halus Amitriptilin ditimbang menggunakan neraca analitik. Dimasukkan serbuk halus amitriptilin ke dalam mortir yang berisikan Na-CMC 0,5% sebanyak 10 mL dan didispersikan hingga homogen (Burdah et al., 2021).

Pembuatan Suspensi Serbuk Daun Pegagan (0,078 g/20gr BB mencit)

Pembuatan suspensi dilakukan dengan mengeluarkan serbuk daun pegagan dikeluarkan dari cangkang kapsul (500 mg). Dikonversikan dosis sediaan dari manusia ke mencit sehingga diperoleh dosis sebesar 0,078 g/20gBB. Serbuk kapsul ekstrak daun pegagan ditimbang sebanyak 204,27 mg yang dilarutkan dengan Na-CMC 0,5% sebanyak 10 mL. Dispersi larutan dengan cara pengadukan menggunakan stamper sehingga diperoleh larutan homogen.

Penyiapan dan Uji Efek Antidepresan Hewan Uji

Mencit dibagi menjadi 3 kelompok yang terdiri dari kontrol negatif, kontrol positif dan obat herbal kapsul pegagan. Masing - masing kelompok terdiri dari 3 mencit yang berusia 3 bulan dengan bobot sekitar 24 - 29 gram. Pengujian efek antidepresan dilakukan dengan menggunakan metode *forced swimming test* (FST) seperti pada penelitian Yankelevitch-Yahav et al., (2015), terdapat modifikasi pada *chamber* pengujian. Modifikasi tersebut berupa penggunaan *chamber* dengan berbentuk silinder bening dengan tinggi 25 cm dan berdiameter 10 cm.

Pengujian dilakukan sebanyak tiga sesi dan pada tiap sesi terdiri dari 3 mencit. Sebelum memulai pengujian terlebih dahulu disiapkan alat berupa, *chamber* FST, lampu pijar, kamera, dan kandang tempat pengeringan mencit. Tabung silinder (*chamber*) diisi air setinggi 10 cm atau dapat disesuaikan dengan ukuran mencit sehingga ekor mencit tidak menyentuh dasar. Dilakukan penandaan pada tiap *chamber* yang sesuai dengan masing-masing perlakuan (kontrol negatif, kontrol positif, dan sampel). Setiap *chamber* yang terisi air diukur suhu sebesar 25°C dengan menggunakan termometer.

Kamera yang telah disiapkan untuk merekam pergerakan mencit kemudian dinyalakan. Mencit yang telah diberikan perlakuan setelah 1 jam dimasukkan kedalam *chamber* yang sesuai. Mencit yang telah berenang selama 6 menit diangkat dan dimasukkan ke tempat pengeringan dengan lampu pijar diatas. Air yang ada di dalam tabung silinder diganti pada setiap sesi untuk menghindari pengaruh pada mencit. Pengamatan dilakukan dengan 2 menit pertama adalah *pretest* dan 4 menit terakhir adalah *test*. Data pengamatan berupa durasi *immobility*, *struggling*, dan *swimming* mulai dihitung pada 4 menit terakhir.

Analisis Data

Hasil dianalisis menggunakan aplikasi SPSS 25 dengan taraf signifikansi yaitu $P < 0,05$. Nilai signifikansi $P < 0,05$ maka hasilnya dikatakan berbeda secara signifikan dan jika $P > 0,05$ maka hasilnya dikatakan tidak berbeda secara signifikan antara masing-masing perlakuan. Hasil data dianalisis dengan menggunakan uji One-way ANOVA dengan uji lanjutan LSD.

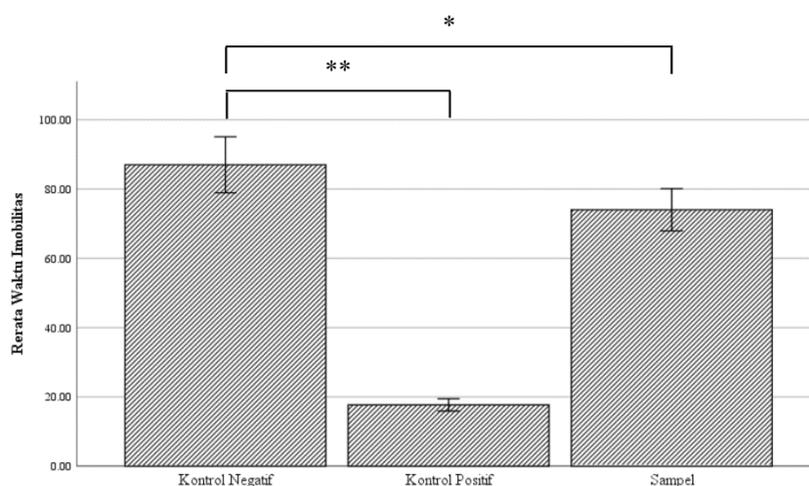
HASIL DAN PEMBAHASAN

Berdasarkan hasil yang telah di peroleh dilakukan uji One-way ANOVA dan dilanjutkan uji LSD didapatkan bahwa durasi *immobility* rata-rata pada kontrol negatif yaitu sebesar 87 detik, pada sampel yaitu sebesar 74 detik, dan pada kontrol positif yaitu 17,66 detik (Tabel 1.). Kelompok yang diberi pengobatan amitriptilin dan obat herbal kapsul ekstrak daun pegagan secara signifikan mampu mengurangi *immobility* dari metode FST ($p < 0,05$) dibandingkan dengan kontrol negative (Figur 1.). Pengobatan dengan obat herbal tidak memberikan efek pada kondisi *struggling* ($p > 0,05$) (Figur 2.) Sedangkan pengobatan dengan amitriptilin juga secara signifikan dapat meningkatkan kondisi *struggling* (Figur 2.) dan *swimming* ($p < 0,05$) (Figur 3.) dengan durasi rata-rata *struggling* dan *swimming* berturut-turut selama 36,33 detik dan 186 detik (Tabel 1).

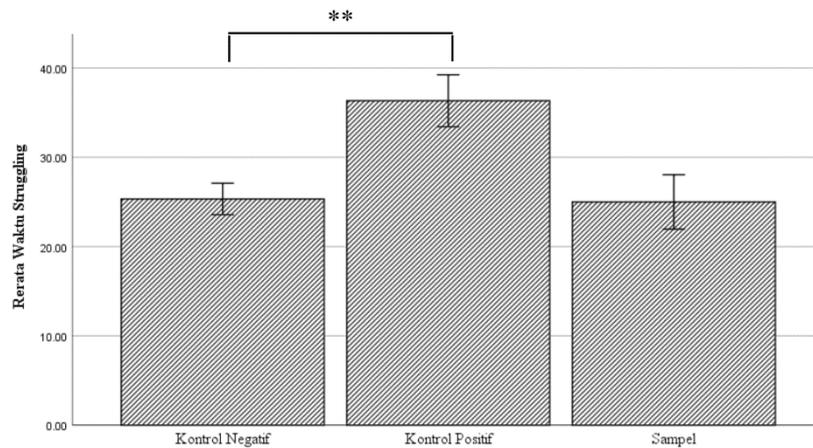
Tabel 1. Rerata durasi *immobility*, *struggling*, dan *swimming*.

Perlakuan	Durasi (detik) (Rata-rata \pm SD)		
	<i>Immobility</i>	<i>Struggling</i>	<i>Swimming</i>
Kontrol Negatif	87,00 \pm 7,0	25,33 \pm 1,52	127,66 \pm 6,11
Kontrol Positif	17,66 \pm 1,52	36,33 \pm 2,51	186,00 \pm 3,60
Sampel	74,00 \pm 5,29	25,00 \pm 2,64	140,66 \pm 7,50

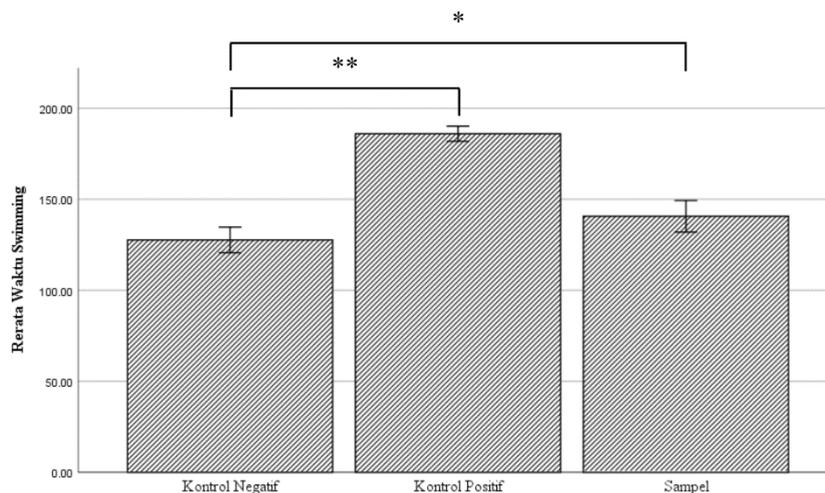
Keterangan: Kontrol negatif (Na-CMC 0,5%), kontrol positif (Amitriptilin), dan sampel (Obat herbal kapsul ekstrak daun pegagan)



Gambar 1. Efek pemberian obat herbal terhadap durasi *immobility* pada FST. Setiap histogram merepresentasikan durasi rata-rata dari *immobility* dalam satuan detik. Garis vertikal merepresentasikan standar deviasi, * $p < 0,05$, ** $p < 0,005$



Gambar 2. Efek pemberian obat herbal terhadap durasi *struggling* pada FST. Setiap histogram merepresentasikan durasi rata-rata dari *struggling* dalam satuan detik. Garis vertikal merepresentasikan standar deviasi, * p (<0,05), **p(<0,005)



Gambar 3. Efek pemberian obat herbal terhadap durasi *swimming* pada FST. Setiap histogram merepresentasikan durasi rata-rata dari *swimming* dalam satuan detik. Garis vertikal merepresentasikan standar deviasi, * p (<0,05), **p(<0,005)

Forced Swimming Test (FST) adalah metode umum yang digunakan dalam pengujian efikasi obat dan penemuan senyawa yang diyakini memiliki aktivitas antidepresan (Bogdanova et al., 2013). Metode ini dikembangkan pertama kali oleh Porsolt pada tahun 1977 dengan mengamati durasi *immobility* dari hewan uji yang merepresentasi keadaan depresi pada manusia (Pytko et al., 2015). Metode ini kemudian banyak dikembangkan dengan menambahkan variabel mobilitas dari mencit meliputi *struggling* dan *swimming*. *Struggling* adalah keadaan ketika terjadi pergerakan secara vertikal pada dinding chamber dan *swimming* adalah ketika terjadi pergerakan secara horizontal dari hewan uji pada permukaan air (Yankelevitch-Yahav et al., 2015). Keuntungan dari metode ini adalah sederhana dan sensitif terhadap obat atau senyawa yang memiliki efek farmakologis sebagai antidepresan, tetapi sering terjadi perbedaan hasil durasi *immobility* antara penelitian satu dengan lainnya sehingga cenderung susah untuk membandingkan antara kedua penelitian tersebut (Bogdanova et al., 2013).

Penelitian ini menggunakan 9 ekor mencit betina yang dibagi ke dalam 3 kelompok. Pemilihan mencit sebagai hewan coba adalah karena cenderung mudah ditangani ketika diberikan perlakuan. Selain itu, mencit memiliki kondisi fisiologis tubuh yang mirip dengan manusia (Kartikasari et al., 2019). Sebelum dilakukan uji, hewan diaklimatisasi dengan tujuan untuk adaptasi lingkungan baru. Aklimatisasi dilakukan selama 7 hari untuk memaksimalkan kondisi hewan uji sebelum dilakukan pengujian (Hasanah, 2015). Pengujian dilakukan dengan memberikan latihan berenang pada mencit tiap 2 menit selama 5 hari berturut-turut. Latihan berenang menggunakan chamber FST dimaksudkan untuk memberikan adaptasi pada mencit (Yankelevitch-Yahav et al., 2015; Kartikasari et al., 2019).

Pada hari ke-6, masing-masing kelompok uji diberi perlakuan yang berbeda dengan kelompok negatif hanya diberikan suspensi Na-CMC 0,5%, kelompok uji positif diberikan suspensi amitriptilin dan kelompok uji sampel diberikan suspensi serbuk ekstrak daun pegagan secara per-oral.

Ketiga kelompok ini memiliki persamaan yaitu penggunaan Na-CMC 0.5% untuk pembuatan sediaan suspensi yang akan diujikan. Na-CMC digunakan karena dapat meningkatkan viskositas dan meningkatkan kestabilan dari suspensi. Konsentrasi Na-CMC 0,5% digunakan karena merupakan konsentrasi sebagai agen pensuspensi (Rowe et al., 2009). Hal ini untuk memudahkan sediaan kapsul ekstrak daun pegagan untuk terdispersi.

Amitriptilin digunakan sebagai kontrol positif yang merupakan obat golongan antidepresan trisiklik bersifat tidak selektif dan akan menghambat pengambilan kembali baik serotonin maupun norepinefrin dengan cara memblokir transporter serotonin dan norepinefrin (Sanmukhani et al., 2011; Brueckle et al., 2020). Pada daun pegagan, terdapat senyawa triterpenoid yang memiliki aktivitas antidepresan dengan mekanisme kerja yang meningkatkan norepinefrin dan serotonin (Puspitasari, 2017; Gohil et al., 2010) sehingga amitriptilin digunakan sebagai kontrol positif karena memiliki mekanisme kerja yang sama dengan senyawa triterpenoid pada daun pegagan.

Hewan uji diberikan sediaan yang sesuai dengan kelompok perlakuan melalui rute pemberian oral. Satu jam setelah pemberian perlakuan, mencit dimasukkan ke dalam chamber FST berisi air dengan suhu 25⁰C agar mencit tidak mengalami hipotermia (Kartikasari et al., 2019). Hewan uji dibiarkan berenang selama 6 menit dan diamati durasi *immobility*, *struggling*, dan *swimming* melalui hasil rekaman kamera pada 4 menit terakhir karena 2 menit pertama hanya dianggap sebagai *pretest*. Durasi *pretest* tidak diamati dan dihitung karena termasuk dalam perilaku mencit dalam pertahanan diri (Kartikasari et al., 2019). Hal ini dilakukan agar hasil yang didapatkan tidak bias karena 2 menit pertama adalah proses adaptasi mencit terhadap lingkungan di dalam chamber FST.

Hasil data yang diperoleh pada penelitian ini diolah secara statistik dengan uji normalitas, uji homogenitas, uji one-way ANOVA, dan dilanjutkan dengan uji lanjut LSD (*Least Significant Difference*). Hasil uji normalitas dengan *Saphiro-Wilk* menunjukkan bahwa seluruh data terdistribusi normal ($P>0,05$). *Saphiro-Wilk* digunakan karena jumlah data yang digunakan kurang dari 50 (Mishra et al., 2019). Data kemudian diuji homogenitas dan didapatkan hasil seluruh data telah homogen ($P>0,05$). Setelah dua syarat tersebut terpenuhi dilanjutkan dengan uji One-way ANOVA dan uji lanjutan LSD. Hasil uji one-way ANOVA terdapat perbedaan signifikan pada tiap perlakuan ($P<0,05$) yang menunjukkan bahwa terdapat perbedaan signifikan durasi *immobility*, *struggling*, dan *swimming* terhadap perlakuan yang diberikan kontrol negatif, kontrol positif, dan sampel kapsul ekstrak daun pegagan. Uji LSD dilakukan untuk mengetahui lebih lanjut perlakuan mana yang memiliki perbedaan secara signifikan (Diwangkari et al., 2016).

Berdasarkan tabel 1 durasi rata-rata *immobility* pada kontrol negatif yaitu selama 87 detik yang merupakan durasi tertinggi jika dibandingkan dengan kontrol positif yaitu selama 17,66 detik dan sampel kapsul ekstrak daun pegagan selama 74 detik dan terdapat perbedaan signifikan terhadap ketiga perlakuan. Hal ini sesuai dengan ilustrasi pada Gambar 1 bahwa terdapat perbedaan yang signifikan antara perlakuan kontrol negatif, kontrol positif, dan sampel kapsul ekstrak daun pegagan terhadap durasi *immobility* pada mencit ($P<0,05$). Semakin lama durasi *immobility* menandakan bahwa aktivitas antidepresan pada perlakuan tergolong rendah dan sebaliknya.

Sehingga hasil akhir dapat diketahui bahwa kapsul ekstrak daun pegagan secara signifikan mampu menurunkan durasi *immobility* menunjukkan ada aktivitas antidepresan. Hasil yang sama didapatkan pula pada penelitian yang dilakukan oleh Selvi et al., (2012) bahwa ekstrak daun pegagan secara signifikan mampu menurunkan durasi *immobility* pada metode FST dan pada penelitian yang dilakukan oleh Liang et al., (2008) dengan menggunakan senyawa triterpenoid asiatikosida dari daun pegagan, diketahui bahwa senyawa tersebut memiliki aktivitas antidepresan pada metode FST.

Pada tabel 1 rata-rata durasi *struggling* pada kontrol negatif 25,33 detik jika dibandingkan dengan kontrol positif 36,33 detik menunjukkan perbedaan secara signifikan. Sedangkan rerata durasi *struggling* pada kontrol negatif terhadap kelompok sampel yaitu selama 25 detik yang secara statistik tidak berbeda bermakna. Berbeda dengan hasil durasi *swimming* didapatkan nilai pada kontrol negatif yaitu 127,66 detik yang merupakan durasi terendah jika dibandingkan dengan kontrol positif selama 186 detik dan sampel kapsul ekstrak daun pegagan yaitu selama 140,66 detik. Berdasarkan data statistik menunjukkan durasi rata-rata *swimming* berbeda secara signifikan. Hal ini sesuai dengan ilustrasi pada Gambar 2 bahwa terdapat perbedaan yang signifikan antara kontrol negatif dan kontrol positif terhadap durasi *struggling* pada mencit ($P < 0,05$), tetapi tidak berbeda signifikan terhadap perlakuan dengan sampel kapsul ekstrak daun pegagan ($P > 0,05$). Adapun durasi rata – rata *swimming* diilustrasikan pada Gambar 3 didapatkan adanya perbedaan yang signifikan antara ketiga perlakuan terhadap durasi *swimming* ($P < 0,05$).

Durasi *struggling* dan *swimming* sangat dipengaruhi oleh mekanisme dari kerja obat, umumnya, obat-obatan antidepresan golongan noradrenergik akan meningkatkan durasi *struggling* pada mencit sedangkan golongan serotonergik meningkatkan durasi *swimming* (Bogdanova et al., 2013). Amitriptilin merupakan obat yang tidak selektif menghambat pengambilan kembali norepinefrin dan serotonin sehingga akan meningkatkan durasi *struggling* dan *swimming* apabila diberikan pada mencit sedangkan kapsul ekstrak daun pegagan tidak signifikan meningkatkan durasi *struggling*, hal ini mungkin terjadi karena senyawa yang ada pada obat herbal tersebut tidak meningkatkan neurotransmitter norepinefrin tetapi meningkatkan neurotransmitter serotonin pada mencit.

SIMPULAN DAN SARAN

Berdasarkan hasil menunjukkan obat herbal kapsul ekstrak daun pegagan memiliki aktivitas antidepresan dengan parameter penurunan durasi *immobility*, meningkatkan durasi *swimming*, tetapi tidak mempengaruhi durasi *struggling* pada metode FST. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai kadar serotonin dan norepinefrin dengan pemberian sediaan ini untuk mengetahui secara pasti mekanisme kerja dari kapsul ekstrak daun pegagan.

UCAPAN TERIMA KASIH

Terima kasih kami ucapkan kepada pengampu mata kuliah Farmakologi, Program Studi Farmasi, Fakultas Kedokteran, Universitas Mataram beserta tim yang membantu jalannya penelitian dan penulisan artikel ini. Kami ucapkan terima kasih juga kepada Program Studi Farmasi, Fakultas Kedokteran Universitas Mataram yang telah mengizinkan penggunaan sarana laboratorium.

REFERENSI

- Ashok Kumar, B.S., Lakshman, K., Velmurugan, C., Sridhar, S.M. & Saran, G. 2014. Antidepressant activity of methanolic extract of *amaranthus spinosus*. *Basic and Clinical Neuroscience*, 5(1): 11–17.
- Bogdanova, O. V., Kanekar, S., D’Anci, K.E. & Renshaw, P.F. 2013. Factors influencing behavior in the forced swim test. *Physiology and Behavior*, 118: 227–239. <http://dx.doi.org/10.1016/j.physbeh.2013.05.012>.
- Brueckle, M.S., Thomas, E.T., Seide, S.E., Pilz, M., Gonzalez-Gonzalez, A.I., Nguyen, T.S., Harder, S., Glasziou, P.P., Gerlach, F.M. & Muth, C. 2020. Adverse drug reactions associated with amitriptyline - Protocol for a systematic multiple-indication review and meta-analysis.

Systematic Reviews, 9(1): 1–8.

- Burdah, Rahmadhani, S., Zakiah, N. & Sari, A. 2021. Uji Efek Antidepresan Ekstrak Metanol Biji Kedelai (*Glycine Max (L.) Merr.*) Terhadap Mencit Putih Jantan. *Jurnal JIFS: Jurnal Ilmiah Farmasi Simplisia*, 1(1): 48–54.
- Diwangkari, N., Rahmawati, R. & Safitri, D. 2016. Analisis Keragaman Pada Data Hilang Dalam Rancangan Kisi Seimbang. *Jurnal Gaussian*, 5(1): 153–162. <http://ejournal-s1.undip.ac.id/index.php/gaussian>.
- Gohil, K.J., Patel, J.A. & Gajjar, A.K. 2010. Pharmacological Review on *Centella asiatica*: A Potential Herbal Cure-all. *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 72(5): 546–556.
- Hasanah, A. 2015. Efek Jus Bawang Bombay (*Allium Cepa Linn.*) Terhadap Motilitas Spermatozoa Mencit Yang Diinduksi Streptozotocin (Stz). *Saintika Medika*, 11(2): 92.
- Karrouri, R., Hammani, Z., Otheman, Y. & Benjelloun, R. 2021. Major depressive disorder: Validated treatments and future challenges. *World Journal of Clinical Cases*, 9(31): 9350–9367.
- Kartikasari, D., Hairunisa, H. & Natasha, E.N. 2019. Uji Aktivitas Antidepresan Perasan Rimpang Temulawak (*Curcuma xanthorrhiza, Roxb*) Terhadap Mencit Putih Jantan (*Mus musculus*). *JIFFK : Jurnal Ilmu Farmasi dan Farmasi Klinik*, 16(01): 59.
- Liang, X., Yan Ni Huang, Si Wei Chen, Wen Juan Wang, Xu, N., Cui, S., Liu, X.H., Zhang, H., Yue Nan Liu, Liu, S., Yang, M. & Dong, Y. 2008. Antidepressant-like effect of asiaticoside in mice. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 89(3): 444–449.
- Mishra, P., Pandey, C.M., Singh, U., Gupta, A., Sahu, C. & Keshri, A. 2019. Descriptive statistics and normality tests for statistical data. *Annals of Cardiac Anaesthesia*, 22(1): 67–72.
- Prasetyaningrum, E. & Advistasari, Y.D. 2018. Kajian Obat Fluoxetine dan Sertralin Pasien Depresi Berat di Instalasi Rawat Inap RSJD DR. Amino Gondohutomo Provinsi Jawa Tengah Periode Juli-Desember 2016. *Jurnal Cendekia Eksakta*, 3(3): 38–42.
- Puspitasari, L. 2017. Ekstrak Etanol Daun Pandan Wangi (*Pandanus amaryllifolius r.*) 10% Menurunkan Immobility Time dan Kadar Kortisol Tikus Jantan Galur Wistar yang Depresi. *Intisari Sains Medis*, 8(1): 24–30.
- Pytko, K., Rapacz, A., Zygmunt, M., Olczyk, A., Waszkielewicz, A., Sapa, J. & Filipek, B. 2015. Antidepressant-like activity of a new piperazine derivative of xanthone in the forced swim test in mice: The involvement of serotonergic system. *Pharmacological Reports*, 67(1): 160–165. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pharep.2014.08.016>.
- Rowe, R.C., Sheskey, P.J. & Quinn, M.E. 2009. *Poloxamer : Handbook of Pharmaceutical Excipients, Sixth Edition*. 6th ed. M. E. Quinn, ed. London: Pharmaceutical Press.
- Sanmukhani, J., Anovadiya, A. & Tripathi, C.B. 2011. Evaluation of antidepressant like activity of curcumin and its combination with fluoxetine and imipramine: An acute and chronic study. *Acta Poloniae Pharmaceutica - Drug Research*, 68(5): 769–775.
- Selvi, P.T., Kumar, M.S., Kathiravan, T., Rajesh, R., Megala, J. & Sravani, S. 2012. Antistress activity of aqueous extract of leaves of *Centella asiatica* . Linn by in vivo methods . *Asian J. Res. Pharm. Sci*, 2(3): 91–94.
- Strunk, D.R., Adler, A.D. & Hollon, S.D. 2015. Cognitive therapy of depression. *The Oxford Handbook of Mood Disorders*: 411–422.
- World Health Organization. 2017. *Depression and Other Common Mental Disorders*.
- Yankelevitch-Yahav, R., Franko, M., Huly, A. & Doron, R. 2015. The forced swim test as a model of depressive-like behavior. *Journal of Visualized Experiments*, 2015(97): 1–7.