

**UJI AKTIVITAS ANTIDEPRESAN EKSTRAK ETANOL  
DAUN CEMPEDAK (*Artocarpus champeden*) TERHADAP  
MENCIT (*Mus musculus*)**

**SKRIPSI**

**Diajukan sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar Sarjana Farmasi  
(S.Farm.) di Jurusan Farmasi pada Fakultas MIPA**



**OLEH:**

**ANISA KALSUM**

**08061282025074**

**JURUSAN FARMASI**

**FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM**

**UNIVERSITAS SRIWIJAYA**

**2024**

## HALAMAN PENGESAHAN MAKALAH SEMINAR HASIL

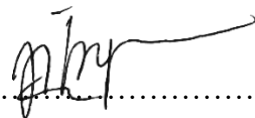

Judul Makalah : Uji Aktivitas Antidepresan Ekstrak Etanol Daun  
Hasil Cempedak (*Artocarpus champeden*) Terhadap  
Mencit (*Mus musculus*)  
Nama Mahasiswa : Anisa Kalsum  
NIM : 08061282025074  
Jurusan : Farmasi

Telah dipertahankan di hadapan Pembimbing dan Pembahas pada Seminar Hasil di Jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Sriwijaya pada tanggal 19 Maret 2024 serta telah diperbaiki, diperiksa dan disetujui dengan saran yang diberikan.

Inderalaya, 7 Mei 2024



Pembimbing :

1. Dr. apt. Fitriya, M.Si.  
NIP. 197212101999032001
2. apt. Annisa Amriani, M.Farm.  
NIP. 198412292014082201

(.....)  
(.....)

Pembahas :

1. Prof. Dr. Salni, M.Si.  
NIP. 196608231993031002
2. apt. Vitri Agustiarini, M.Farm.  
NIP. 199308162019032025

(.....)  
(.....)

Mengetahui,  
Ketua Jurusan Farmasi  
Fakultas MIPA UNSRI



  
Prof. Dr. Miksusanti, M.Si.  
NIP. 196807231994032003

## HALAMAN PENGESAHAN SKRIPSI

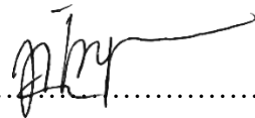
Judul Skripsi : Uji Aktivitas Antidepresan Ekstrak Etanol Daun  
Cempedak (*Artocarpus champeden*) Terhadap  
Mencit (*Mus musculus*)  
Nama Mahasiswa : Anisa Kalsum  
NIM : 08061282025074  
Jurusan : Farmasi

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Sidang Ujian Skripsi di Jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Sriwijaya pada tanggal 23 April 2024 serta telah diperbaiki, diperiksa dan disetujui sesuai dengan masukan panita sidang skripsi.

Inderalaya, 7 Mei 2024

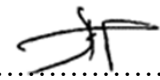
Ketua :

1. Dr. apt. Fitriya, M.Si.  
NIP. 197212101999032001


(.....)

Anggota :

2. apt. Annisa Amriani, M.Farm.  
NIP. 198412292014082201

(.....)

3. Prof. Dr. Salni, M.Si.  
NIP. 196608231993031002

(.....)

4. apt. Vitri Agustiarini, M.Farm.  
NIP. 199308162019032025

(.....)

Mengetahui,  
Ketua Jurusan Farmasi  
Fakultas MIPA UNSRI



  
Prof. Dr. Miksusanti, M.Si.  
NIP. 196807231994032003

## HALAMAN PERNYATAAN KEASLIAN KARYA ILMIAH

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama Mahasiswa : Anisa Kalsum  
NIM : 08061282025074  
Fakultas/Jurusan : MIPA/Farmasi

Menyatakan bahwa skripsi ini adalah hasil karya ilmiah saya sendiri dan karya ilmiah ini belum pernah diajukan sebagai pemenuhan persyaratan untuk memperoleh gelar kesarjanaan strata satu (S1) dari Universitas Sriwijaya maupun perguruan tinggi lain. Semua informasi yang dimuat dalam skripsi ini berasal dari penulis lain baik yang dipublikasikan atau tidak telah diberikan penghargaan dengan mengutip nama sumber penulis secara benar. Semua isi dari skripsi ini sepenuhnya menjadi tanggung jawab saya sebagai penulis.

Demikianlah surat pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya.

Indralaya, 7 Mei 2024

Penulis,



Anisa Kalsum

NIM. 08061282025074

**HALAMAN PERSETUJUAN PUBLIKASI KARYA ILMIAH UNTUK  
KEPENTINGAN AKADEMIS**

Sebagai civitas akademik Universitas Sriwijaya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Anisa Kalsum  
NIM : 08061282025074  
Fakultas/Jurusan : Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam/Farmasi  
Jenis Karya : Skripsi

Demi pengembangan ilmu pengetahuan, saya menyetujui untuk memberikan kepada Universitas Sriwijaya “hak bebas royalti non-eksklusif (*non-exclusively royalty-free right*) atas karya ilmiah saya yang berjudul “Uji Aktivitas Antidepresan Ekstrak Etanol Daun Cempedak (*Artocarpus champeden*) Terhadap Mencit Putih Jantan (*Mus musculus*)” beserta perangkat yang ada (jika diperlukan). Dengan hak bebas royalti non-eksklusif ini, Universitas Sriwijaya berhak menyimpan, mengalih media/memformat, mengelola dalam bentuk pengkalan data (*database*), merawat, dan mempublikasikan tugas akhir atau skripsi saya selama tetap mencantumkan nama saya sebagai penulis/pencipta dan sebagai pemilik hak cipta.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sesungguhnya.

Indralaya, 7 Mei 2024

Penulis,



Anisa Kalsum

NIM. 08061282025074

## HALAMAN PERSEMBAHAN DAN MOTTO

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

(Dengan menyebut nama Allah yang Maha Pengasih lagi Maha Penyayang)

السَّلَامُ عَلَيْكُمْ وَرَحْمَةُ اللَّهِ وَبَرَكَاتُهُ

(Semoga keselamatan, rahmat, dan keberkahan Allah terlimpah kepadamu)

“Sesungguhnya bersama kesulitan ada kemudahan. Maka apabila engkau telah selesai (dari sesuatu urusan), tetaplah bekerja keras (untuk urusan yang lain), dan hanya kepada Tuhanmulah engkau berharap”

(Q.S Al-Insyirah 94:6-8)

“Ingatlah, hanya dengan mengingat Allah hati menjadi tenang”

(Q.S Ar-Rad 13:28)

“Jika kamu tidak sanggup menahan lelahnya belajar, maka kamu harus sanggup menahan perihnya kebodohan”

(Imam Syafi’i)

**Skripsi ini saya persembahkan kepada Allah SWT, Nabi Muhammad SAW, keluarga, dosen, sahabat, almamater, dan orang-orang baik disekitar yang selalu memberikan pertolongan, semangat, dukungan serta doa.**

### Motto:

الْحَمْدُ لِلَّهِ عَلَى كُلِّ حَالٍ

*Segala puji bagi Allah atas setiap keadaan*

## KATA PENGANTAR

Segala puji dan syukur kepada Allah SWT Tuhan Semesta Alam yang telah melimpahkan rahmat, berkat, dan hidayah-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan penelitian dan penyusunan skripsi yang berjudul “Uji Aktivitas Antidepresan Ekstrak Etanol Daun Cempedak (*Artocarpus champeden*) Terhadap Mencit (*Mus musculus*)”. Penyusunan skripsi ini dilakukan untuk memenuhi salah satu syarat memperoleh gelar Sarjana Farmasi (S.Farm) pada Jurusan Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Sriwijaya.

Peneliti menyadari dalam penelitian dan penyusunan skripsi ini tidak lepas dari bantuan, bimbingan, serta dukungan dari berbagai pihak. Oleh sebab itu, pada kesempatan ini dengan segala kerendahan hati penulis menyampaikan terima kasih sebesar-besarnya kepada:

1. Allah SWT dan Nabi Muhammad SAW atas berkat, rahmat dan ridho-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan studi ini.
2. Kedua orang tua tercinta, Bapak (Ali Akmal, S.H) dan Ibu (Ely Nasti, S.Pd.I) yang tiada hentinya mendo’akan penulis dalam setiap perjalanan hidup, selalu memberikan dukungan terbaik berupa waktu, tenaga, materi, dan kasih sayangnya yang tidak terhingga hingga penulis bisa menyelesaikan studi ini, serta Adik-adik (Salma, Nia, Nina) yang sering membantu, memberi dukungan serta perhatian moril sehingga penulis dapat menyelesaikan studi ini.
3. Ibu Dr. apt. Fitrya, M.Si. dan Ibu apt. Annisa Amriani S, M.Farm. selaku dosen pembimbing pertama dan kedua yang telah meluangkan waktu,

memberikan bimbingan, doa, motivasi, dukungan, nasihat, dan berbagai masukan untuk menyelesaikan penelitian ini.

4. Bapak Prof. Dr. Salni, M.Si. dan Ibu apt. Vitri Agustiarini, M.Farm. selaku dosen pembahas yang telah meluangkan waktunya untuk memberikan saran dan masukan kepada penulis agar skripsi ini menjadi lebih baik.
5. Ibu Laida Netti Mulyani, M.Si. selaku dosen pembimbing akademik atas semua saran dan nasihat yang telah diberikan kepada penulis selama perkuliahan hingga penyusunan skripsi.
6. Kepada semua dosen-dosen Jurusan Farmasi yang telah memberikan pengetahuan, wawasan, dan bantuan dalam studi selama perkuliahan.
7. Seluruh staf (Kak Ria) dan analis laboratorium (Kak Tawan, Kak Erwin, Kak Fitri, dan Kak Vitri) Jurusan Farmasi FMIPA Universitas Sriwijaya yang telah banyak memberikan bantuan sehingga penulis bisa menyelesaikan penelitian dengan lancar.
8. Sahabat sekaligus partner skripsi terbaik (Dina) yang sudah menjadi tempat bertukar pikiran, pendapat dan keluh kesah selama masa perkuliahan hingga penulisan skripsi. Terima kasih telah berjuang bersama saling menguatkan satu sama lain.
9. Sahabat-sahabat seperjuangan BPJS (Amel, Atak, Diana, Ditak, Indah, Nikhen, Rifda, Utik) yang telah membantu dan kebersamai sejak awal perkuliahan hingga selesai.



10. Sahabat-sahabat diluar perkuliahan (Tami, Marta, Yara, Tita, Faza, Faisal, Bagus, Roy) yang telah memberikan dukungan, dan motivasi kepada penulis.
11. Kak Maysa, Kak Yosi, Kak Nae yang telah banyak membantu dan bersedia berbagi ilmu selama masa perkuliahan.
12. Adik Asuh (Nola, Zakyah, Alia) yang selalu menghibur dan memberikan semangat kepada penulis selama masa perkuliahan.
13. Keluarga LDF Kosmic FMIPA yang maasyaa Allah telah memberikan banyak pengalaman di organisasi, terutama partner terbaik Purnama yang selalu memberikan dukungan dan semangat kepada penulis.
14. Seluruh keluarga Farmasi UNSRI 2020 terkhusus kelas B atas kebersamaan, solidaritas, dan bantuan kepada penulis selama perkuliahan.
15. Seluruh pihak yang telah banyak membantu penulis dalam menyelesaikan studi hingga selesai.

Semoga Allah SWT memberikan balasan yang berlipat ganda kepada semua pihak yang telah memberikan bantuan. Penulis sangat berharap kritik dan saran yang telah membangun dari pembaca untuk perbaikan selanjutnya. Hanya kepada Allah SWT penulis menyerahkan segalanya, semoga skripsi ini dapat memberikan manfaat bagi peneliti dan seluruh pembaca.

Indralaya, 7 Mei 2024

Penulis,



Anisa Kalsum

**Antidepressant Activity Test of Cempedak Leaf Ethanol Extract (*Artocarpus champeden*) at Mice (*Mus musculus*)**

**Anisa Kalsum  
08061282025074**

***ABSTRACT***

Cempedak (*Artocarpus champeden*) leaves contain flavonoids that are efficacious as antioxidants which are thought to have potential as antidepressant activity. This study aims to determine the effect of cempedak leaf ethanol extract as an antidepressant and find out the best concentration of cempedak leaf ethanol extract as an antidepressant. Parameters observed included length of fall, immobility time, line crossings, weight changes, and sucrose consumption. The rats were divided into 6 groups namely, normal group (NaCMC 1% without acute stress induction), negative group (NaCMC 1% with acute stress induction), positive group (fluoxetine 20 mg/kg BW), and treatment group I, II, and III (ethanol extract cempedak leaves with doses of 100, 200, 400 mg/kg BW, respectively). Antidepressant testing of each group was carried out for 35 days. Measurement of traction test, tail suspension test, forced swimming test, and locomotor parameters was carried out on days 1, 7, and 14, while weight measurement was carried out on days 0, 5, 10, 15, 20, and measurement of the amount of sucrose. The results showed ethanol extract of cempedak leaves had antidepressant activity in mice induced by acute stress, compared to negative controls ( $p < 0.05$ ). In general, the test results showed the effect of antidepressants of ethanol extract of cempedak leaves on acute stress compared to negative controls, even a dose of 400 mg/kg BW provided antidepressant activity that was no different from positive controls.

Keywords : Antidepressant, *Artocarpus champeden*, Flavonoid, Fluoxetine, CUMS

## **Uji Aktivitas Antidepresan Ekstrak Etanol Daun Cempedak (*Artocarpus champeden*) Terhadap Mencit (*Mus musculus*)**

**Anisa Kalsum**  
**08061282025074**

### **ABSTRAK**

Daun cempedak (*Artocarpus champeden*) memiliki kandungan flavonoid yang berkhasiat sebagai antioksidan yang diduga berpotensi sebagai aktivitas antidepresan. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh ekstrak etanol daun cempedak sebagai antidepresan dan mengetahui konsentrasi terbaik ekstrak etanol daun cempedak sebagai antidepresan. Parameter yang diamati meliputi lama jatuh, *immobility time*, jumlah penyebrangan garis, perubahan berat badan, dan jumlah konsumsi sukrosa. Tikus dibagi menjadi 6 kelompok yaitu, kelompok normal (NaCMC 1% tanpa induksi stress akut), kelompok negatif (NaCMC 1% dengan induksi stress akut), kelompok positif (fluoxetine 20 mg/kg BB), dan kelompok perlakuan I, II, dan III (ekstrak etanol daun cempedak dengan dosis masing-masing 100, 200, 400 mg/kg BB). Pengujian antidepresan masing-masing kelompok dilakukan selama 35 hari. Pengukuran parameter *traction test*, *tail suspension test*, *forced swimming test*, dan lokomotor dilakukan pada hari ke-1, 7, dan 14, sedangkan pengukuran berat badan dilakukan pada hari ke-0, 5, 10, 15, 20, dan pengukuran jumlah sukrosa. Hasil penelitian menunjukkan ekstrak etanol daun cempedak memiliki aktivitas antidepresan pada mencit yang diinduksi stres akut, dibandingkan dengan kontrol negatif ( $p < 0,05$ ). Secara umum, hasil pengujian menunjukkan adanya pengaruh antidepresan ekstrak etanol daun cempedak terhadap stres akut dibandingkan kontrol negatif, bahkan dosis 400 mg/kg BB memberikan aktivitas antidepresan yang tidak berbeda dengan kontrol positif.

Kata kunci: Antidepresan, *Artocarpus champeden*, Flavonoid, Fluoxetine, CUMS

## DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL.....	i
HALAMAN PENGESAHAN MAKALAH SEMINAR HASIL .....	ii
HALAMAN PENGESAHAN SKRIPSI.....	iii
HALAMAN PERNYATAAN KEASLIAN KARYA ILMIAH .....	iv
HALAMAN PERSETUJUAN PUBLIKASI KARYA ILMIAH UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS .....	v
HALAMAN PERSEMBAHAN DAN MOTTO.....	vi
KATA PENGANTAR .....	vii
ABSTRACT.....	x
ABSTRAK.....	xi
DAFTAR ISI.....	xii
DAFTAR GAMBAR .....	xiv
DAFTAR TABEL.....	xv
DAFTAR LAMPIRAN.....	xvi
DAFTAR SINGKATAN .....	xvii
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang .....	1
1.2 Rumusan Masalah .....	4
1.3 Tujuan Penelitian .....	4
1.4 Manfaat Penelitian .....	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	5
2.1 Tanaman Cempedak ( <i>Artocarpus champeden</i> ).....	5
2.1.1 Taksonomi dan\ Morfologi.....	5
2.1.2 Senyawa Kimia Tanaman Cempedak.....	7
2.1.3 Manfaat Daun Cempedak .....	9
2.2 Ekstraksi.....	9
2.3 Depresi .....	10
2.3.1 Klasifikasi Depresi .....	11
2.3.1.1 Gangguan Depresi Berat ( <i>Major Depressive Disorder</i> ) .....	11
2.3.1.2 Gangguan Distimik ( <i>Dysthymic Disorder</i> ).....	12
2.3.2 Gejala Depresi .....	13
2.3.3 Pengobatan Depresi .....	15
2.3.4 Klasifikasi Antidepresan.....	15
2.3.4.1 <i>Selective Serotonin Reuptake Inhibitors</i> (SSRI)...	16
2.3.4.2 <i>Serotonin Norepinephrine Reuptake Inhibitors</i> (SNRI) .....	16
2.3.4.3 <i>Tricyclic Antidepressant</i> (TCA) .....	17
2.3.4.4 <i>Monoamine Oksidase Inhibitor</i> (MAOI).....	17
2.3.5 Efek Samping Antidepresan .....	18
BAB III METODOLOGI PENELITIAN .....	20
3.1 Waktu dan Tempat .....	20
3.2 Alat dan Bahan.....	20

3.2.1	Alat .....	20
3.2.2	Bahan .....	20
3.3	Prosedur Penelitian .....	20
3.3.1	Penyiapan dan Pembuatan Bahan Uji.....	20
3.3.1.1	Pembuatan Suspensi Fluoxetine.....	20
3.3.1.2	Pembuatan Sediaan Ekstrak Etanol Daun Cempedak .....	21
3.3.2	Rancangan Hewan Percobaan .....	21
3.3.3	Perlakuan Terhadap Hewan Uji.....	22
3.3.4	Pengujian Aktivitas Antidepresan .....	23
3.3.4.1	Traction Test.....	23
3.3.4.2	Tail Suspension Test (TST).....	23
3.3.4.3	<i>Forced Swimming Test</i> (FST).....	24
3.3.4.4	Lokomotor .....	24
3.3.4.5	<i>Chronic Unpredictable Mild Stress</i> (CUMS) dan Preferensi Sukrosa.....	25
3.3.5	Analisis Data.....	27
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN .....		28
4.1	Aktivitas Antidepresan.....	28
4.1.1	<i>Traction Test</i> .....	28
4.1.2	<i>Tail Suspension Test</i> (TST) .....	31
4.1.3	<i>Forced Swimming Test</i> (FST).....	34
4.1.4	Lokomotor .....	36
4.1.5	<i>Chronic Unpredictable Mild Stress</i> (CUMS) dan Preferensi Sukrosa .....	38
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN.....		49
5.1	Kesimpulan .....	49
5.2	Saran.....	49
DAFTAR PUSTAKA .....		50
LAMPIRAN.....		58
DAFTAR RIWAYAT HIDUP.....		99

## DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 1. (a) Pohon cempedak (b) Daun cempedak .....	5
Gambar 2. Struktur (1) Turunan flavonoid dari kulit batang cempedak; (2,3) Turunan flavonoid dari kulit kayu cempedak .....	8
Gambar 3. Struktur Senyawa turunan flavonoid dari inti kayu cempedak .....	8
Gambar 4. Grafik Pengamatan <i>Traction Test</i> .....	29
Gambar 5. Grafik Pengamatan <i>Tail Suspension Test</i> .....	32
Gambar 6. Grafik Pengamatan <i>Forced Swimming Test</i> .....	35
Gambar 7. Grafik Pengamatan Lokomotor .....	37
Gambar 8. Grafik Pengukuran Berat Badan .....	40
Gambar 9. Grafik Pengukuran Preferensi Sukrosa .....	44

## DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 1. Obat Golongan <i>Selective Serotonin Reuptake Inhibitor</i> (SSRI) .....	16
Tabel 2. Obat Golongan SNRI .....	17
Tabel 3. Obat Golongan Trisiklik .....	17
Tabel 4. Obat Golongan <i>Monoamine Oksidase Inhibitor</i> .....	18
Tabel 5. Rancangan Hewan Uji <i>Chronic Mild Unpredictable Stress</i> .....	25
Tabel 6. Hasil Pengamatan Lama Waktu Jatuh Mencit .....	29
Tabel 7. Hasil Pengamatan Lama Waktu Diam TST .....	32
Tabel 8. Hasil Pengamatan Lama Waktu Diam <i>Forced Swimming Test</i> .....	34
Tabel 9. Hasil Pengamatan Jumlah Penyebrangan Garis .....	37
Tabel 10. Hasil Pengukuran Berat Badan induksi CUMS .....	39
Tabel 11. Hasil Pengukuran Preferensi Sukrosa .....	44

## DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran 1. Skema Kerja Umum .....	58
Lampiran 2. Pengujian Aktivitas Antidepresan .....	59
Lampiran 3. Perhitungan Jumlah Hewan Uji Pada Setiap Kelompok .....	63
Lampiran 4. Perhitungan Pembuatan Sediaan Uji .....	64
Lampiran 5. Perhitungan Persentase Aktivitas Antidepresan .....	68
Lampiran 6. Perhitungan Persentase Perubahan Berat Badan .....	70
Lampiran 7. Perhitungan Persentase Preferensi Sukrosa.....	72
Lampiran 8. Sertifikat Persetujuan Etik .....	73
Lampiran 9. Sertifikat Hewan Uji .....	74
Lampiran 10. Surat Izin Pembelian Obat .....	75
Lampiran 11. Data Hasil Pengamatan <i>Traction Test</i> .....	76
Lampiran 12. Data Hasil Pengamatan <i>Tail Suspension Test</i> .....	77
Lampiran 13. Data Hasil Pengamatan <i>Forced Swimming Test</i> .....	78
Lampiran 14. Data Hasil Pengamatan Lokomotor.....	79
Lampiran 15. Data Hasil Pengukuran Berat Badan .....	80
Lampiran 16. Data Hasil Pengukuran Preferensi Sukrosa.....	81
Lampiran 17. Analisis Data <i>Traction Test</i> .....	82
Lampiran 18. Analisis Data <i>Tail Suspension Test</i> .....	85
Lampiran 19. Analisis Data <i>Forced Swimming Test</i> .....	88
Lampiran 20. Analisis Data Lokomotor .....	91
Lampiran 21. Analisis Data Preferensi Sukrosa .....	94
Lampiran 22. Dokumentasi Penelitian .....	97



## DAFTAR SINGKATAN

ACTH	: <i>Adrenocorticotropic Hormone</i>
ANOVA	: <i>Analysis of Variance</i>
APA	: <i>American Psychiatric Association</i>
BDNF	: <i>Brain-derived neurotrophic factor</i>
b/v	: <i>Berat/volume</i>
CORT	: <i>Corticosterone</i>
CPG	: <i>Clinical Practice Guideline</i>
CUMS	: <i>Chronic Unpredictable Mild Stress</i>
DSM-V	: <i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder-Fifth Edition</i>
FST	: <i>Forced Swimming Test</i>
GKS	: <i>Glukokortikosteroid</i>
GRP	: <i>Gastrin Releasing Peptide</i>
HT	: <i>Hydroxytryptamine</i>
HPA	: <i>Hypothalamus Pituiary Adrenal</i>
MAO	: <i>Monoamine Oxidase</i>
MAOI	: <i>Monoamine Oxidase Inhibitor</i>
MDD	: <i>Major Depressive Disorder</i>
NAC	: <i>N-acetylcysteine</i>
NaCMC	: <i>Natrium Karboksimetil Selulosa</i>
NIMH	: <i>National Intitute of Mental Health</i>
SCN	: <i>Suprachiasmatic Nucleus</i>
SERT	: <i>Serotonin transporter</i>
SNRI	: <i>Serotonin Norephoneprine Reuptake Inhibitor</i>
SSRI	: <i>Selective Serotonin Reuptake</i>
TCA	: <i>Tricyclic Antidepressant</i>
TST	: <i>Tail Suspension Test</i>
WHO	: <i>World Health Organization</i>

# **BAB I**

## **PENDAHULUAN**

### **1.1 Latar Belakang**

Perasaan depresi merupakan hasil dari perubahan pemikiran kognitif dan emosional yang diakibatkan oleh satu kejadian traumatis atau akumulasi dari berbagai kejadian traumatis. Secara umum, depresi diakibatkan oleh keadaan yang menjadikan individu terus memikirkan kejadian traumatis yang mengganggu kesehatan mental individu tersebut (Kurniawan & Kumolohadi, 2015). Depresi tidak hanya mempengaruhi perasaan, tetapi juga fisik. Depresi diakibatkan karena perubahan pemikiran kognitif individu yang menyebabkan perubahan pada emosional (Khairunisa *et al.*, 2019).

Depresi merupakan gangguan mental yang ditandai dengan adanya rasa sedih, rasa bersalah, hilangnya minat atau kesenangan, gangguan tidur, gangguan nafsu makan, dan konsentrasi yang buruk serta tingkatan depresi paling berat dapat menyebabkan bunuh diri. Setiap tahun jumlah kematian akibat bunuh diri di dunia lebih dari 700.000 orang. Bunuh diri merupakan penyebab kedua kematian pada usia 15-29 tahun dan 77% bunuh diri terjadi di negara berpendapatan rendah dan menengah. Jumlah penderita gangguan mental di Indonesia berdasarkan data regional Asia Pasifik dilaporkan sebanyak 9.162.886 kasus atau 3,7% dari populasi (World Health Organization, 2019).

Berdasarkan riset kesehatan dasar Indonesia tahun 2021 penderita depresi usia 15 tahun ke atas yang mendapat layanan masih sangat rendah. Hasil capaian

provinsi yang mendapat layanan kurang dari 10%. Terdapat 30 provinsi yang melapor penderita depresi 15 tahun ke atas yang mendapat layanan. Provinsi tertinggi yang mendapat layanan diantaranya provinsi Lampung 1,9 %, Jambi 1,5%, dan Sumatera Barat 1,2% (Kemenkes, 2021).

Mekanisme dari depresi cukup kompleks, sehingga berbagai antidepresan kimia sintetik telah digunakan. Perawatan dengan antidepresan saat ini efektif hanya untuk 50% pasien dan seringkali membutuhkan waktu lebih dari 5-8 minggu sampai pasien merespon pengobatan. Oleh karena itu, perlu dilakukan penelitian dan pengembangan antidepresan yang lebih efektif (Mahmoudi *et al.*, 2015).

Penemuan obat-obatan yang menaikkan tingkat neurotransmitter seperti norepinephrine dan serotonin di otak dapat mengurangi depresi. Obat-obatan ini, disebut antidepresan, termasuk trisiklik, imipramine (Tofranil<sup>®</sup>), dan amitriptyline (Elavil<sup>®</sup>); *monoamineoxidase (MAO) inhibitors*, seperti phenelzine (Nardil<sup>®</sup>); dan *selective serotonin-reuptake inhibitors (SSRIs)*, seperti fluoxetine (Prozac<sup>®</sup>) dan sertraline (Zoloft<sup>®</sup>) (Hadi *et al.*, 2017). Obat-obat antidepresan ini memiliki beberapa efek samping yang dapat muncul seperti retensi urin, konstipasi, pengelihatn kabur, takikardia, mulut kering, hipotensi ortostatik, mual, muntah (DiPiro *et al.*, 2015).

Pandangan yang lebih kompleks mengenai peran neurotransmitter dalam depresi sedang berkembang. Suatu pandangan yang dipegang secara luas saat ini, bahwa depresi melibatkan ketidakaturan dalam jumlah reseptor pada neuron penerima, tempat di mana neurotransmitter berkumpul, dapat terlalu banyak atau terlalu sedikit; atau dalam sensitivitas reseptor bagi neurotransmitter tertentu.

Antidepresan dapat bekerja dengan cara mempengaruhi jumlah atau sensitivitas dari reseptor (Hadi *et al.*, 2017).

Beberapa penelitian telah memberikan informasi lebih lanjut terdapat hubungan sifat antioksidan dan obat antidepresan. Antioksidan kuat *N-acetylcysteine* (NAC) telah menunjukkan efektivitas antidepresan pada pasien dengan gangguan bipolar (Zhang *et al.*, 2020). Tanaman cempedak atau *Artocarpus champeden* memiliki senyawa yang berpotensi sebagai antioksidan. Menurut Rizki *et al.* (2021) hasil skrining fitokimia ekstrak etanol daun cempedak menunjukkan kandungan senyawa fenolik termasuk flavonoid dan tanin yang memiliki kemampuan antioksidan yang kuat (Rizki *et al.*, 2021).

Daun cempedak terbukti memiliki beberapa aktivitas farmakologisnya untuk melawan berbagai penyakit. Menurut Kanti dan Leliqia (2022) daun cempedak terbukti memiliki aktivitas antitirozinase, antioksidan, antibakteri, dan antijamur (Kanti dan Leliqia, 2022). Daun cempedak terbukti dapat menurunkan kadar glukosa darah (Fitriah dan Sulistyowati., 2023). Cempedak juga berkhasiat sebagai antiinflamasi (Shah *et al.*, 2016).

Terdapat juga tanaman lain yang berkhasiat sebagai antidepresan dengan kandungan fitokimia flavonoid didalamnya seperti kayu pada nangka (*Artocarpus heterophyllus*) terbukti efektif untuk melawan gejala kecemasan (Sharma dan Parle, 2017). Buah jambu nanas (*Feijoa sellowiana*) memiliki kandungan flavonoid yang tinggi menunjukkan aktivitas antidepresan lebih baik dari imipramine (Mahmoudi *et al.*, 2015). Menurut Sakakibara *et al.* (2006) kandungan utama yang memberikan

efek antidepresan pada daun ginkgo biloba berupa senyawa flavonoid dan yang kedua terpenoid (Sakakibara *et al.*, 2006).

Berdasarkan laporan terkait kandungan kimia dan aktivitas biologis daun cempedak penulis tertarik untuk melakukan penelitian mengenai uji aktivitas antidepresan ekstrak etanol daun cempedak terhadap mencit (*Mus musculus*).

## **1.2 Rumusan Masalah**

1. Bagaimana pengaruh ekstrak etanol daun cempedak terhadap lama waktu jatuh, lama waktu diam dan jumlah penyebrangan garis pada mencit sebagai antidepresan?
2. Berapa konsentrasi terbaik dari ekstrak etanol daun cempedak sebagai antidepresan?

## **1.3 Tujuan Penelitian**

1. Mengetahui pengaruh ekstrak etanol daun cempedak terhadap lama waktu jatuh, lama waktu diam dan jumlah penyebrangan garis pada mencit sebagai antidepresan.
2. Mengetahui konsentrasi terbaik dari ekstrak etanol daun cempedak sebagai antidepresan.

## **1.4 Manfaat Penelitian**

Hasil penelitian ini diharapkan dapat bermanfaat bagi masyarakat luas mengenai potensi daun cempedak sebagai antidepresan. Selain itu, penelitian ini diharapkan dapat menjadi *database* farmakologi bahan alam dari daun cempedak dan dapat menjadi data penunjang untuk pengembangan lebih lanjut mengenai formulasi fitofarmasetika untuk dijadikan obat antidepresan.

## DAFTAR PUSTAKA

- Adams SM, Miller KE, Zylstra RG. 2008, Pharmacologic Management of Adult Depression, *American Family Physician*, **77(6)**:785-792.
- Alexa, A.I., Zamfir, C.L., Bogdănici, C.M., Oancea, A., Mastaleru A., Abdulan., Branisteanu., Ciobica., Balmus., Stratulat., Ciuntu., Severin., Mocanu., Leon, M. 2023, The Impact of Chronic Stress on Behavior and Body Mass in New Animal Models, *Brain Sciences*, **3(10)**:1-18.
- Aliwu, I., Rorong, J. A., & Suryanto, E. 2020. Skrining Fitokimia dan Uji Efek Sedatif Pelarut dari Daun Takokak (*Solanum turvum* Swartz) pada Tikus Putih Galur Wistar, *Chemistry Progress*, **13(1)**:6-10.
- Anggraini, Fika Tri. 2023, Peran Hormon Serotonin dalam Fungsi Memori, *Prefortif*, **7(1)**:1541-1548.
- Azis, Arief., dan Lawan, Gorisni Rinding. 2020, Pengaruh Ekstrak Kentos Kelapa (*Cocos nucifera* L.) Terhadap Penurunan *Immobility Time* Sebagai Antidepresan Pada Mencit (*Mus musculus*), *Jurnal Kesehatan Yamasi Makassar*, **4(1)**:1-8.
- Chisholm-Burns M.A., Schwinghammer T.L., Wells B.G., Malone P.M., Kolesar J.M. and DiPiro J.T. 2016, *Pharmacotherapy Principles & Practice*, McGraw-Hill Companies, New York.
- De Almeida Lopes, M.M., De Souza K.O., De Oliveira Silva E. 2018, *Cempedak – Artocarpus champeden*, In: Rodrigues S., de Oliveira Silva E., de Brito E.S., Editors, *Exotic Fruits Reference Guide*, Oxford: Elsevier, London, United Kingdom.
- Dianovinina, K. 2018, Depresi pada Remaja: Gejala dan Permasalahannya, *Jurnal Psikogenesis*, **6(1)**:69-78.
- DiPiro, J.T., Wells, B.G., Schwinghammer, T., dan DiPiro, C.V. 2015, *Pharmacotherapy Handbook*, Ninth Edition, In McGraw-Hill Education Companies, United States of America.
- Dirgayunita, A. 2016, Depresi: Ciri, Penyebab dan Penangannya, *Journal An-Nafs: Kajian Penelitian Psikologi*, **1(1)**:1-14.
- Dopheide, J.A. 2006, Recognizing and Treating Depression in Children and Adolescents, *Am J Health Syst Pharm*, **63(3)**:233-43.
- Eaton, W.W., Martins, S.S., Nestadt, G., Bienvenu, O.J., Clarke, D., Alexandre, P. 2008, The Burden of Mental Disorders, *Epidemiol Rev*, **30(1)**:1-14.

- Endarini, L. H. 2016, *Farmakognisi dan Fitokimia*, Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta, Indonesia.
- Erjon., Ningsih, P., Rikmasari, Y. 2017, Efek Sedatif Ekstrak Etanol Umbi Wortel (*Daucus carota* L.) Pada Mencit Putih Jantan Galur *Swiss-Webster*, *Jurnal Ilmiah Bakti Farmasi*, **11(2)**:17-26.
- Es-Safi I, Mechchate H, Amaghnouje A, Elbouzidi A, Bouhrim M, Bencheikh N, Hano C, Bousta D. 2021, Assessment of Antidepressant-like, Anxiolytic Effects and Impact on Memory of *Pimpinella anisum* L. Total Extract on Swiss Albino Mice, *Plants (Basel)*, **10(8)**:1573.
- Fahrudin, F., Haribowo, D. R., Hamida, F., Wardhana, H. I., & Mirliana, F. 2021, Aktivitas Herbal Antidepresan Kombinasi Biji Salak dan Kulit Jeruk Terhadap Mencit yang Diperlakukan Tail Suspension Test (TST), *Jurnal Biotek Medisiana Indonesia*, **10(2)**:143-154.
- Fitmawati, F., Andani, V., & Sofiyanti, N. 2019, Jenis-Jenis Cempedak (*Artocarpus champaden* Lour.) di Kabupaten Kampar Provinsi Riau, *Ekotonia: Jurnal Penelitian Biologi, Botani, Zoologi Dan Mikrobiologi*, **3(1)**:35-43.
- Fitriah, R., Mujtahid, dan Sulistyowati, Y. 2023, Uji Aktivitas Antidiabetes Ekstrak Daun Cempedak (*Artocarpus integer* (Thunb.) Merr.) pada Mencit (*Mus musculus*), *Jurnal Mahasiswa Kesehatan*, **4(2)**:121-130.
- Garcia-Colunga J., Awad JN., dan Miledi R. 1997, Blokage of Muscle and Neuronal Nicotinic Acetylcholine Reseptors by Fluoxetine (Prozac), *Proc Natl Acad Sci USA*, **94(5)**:2041-2044.
- Gautam, S., Jain, A., Gautam, M., Vahia, V. N., & Grover, S. 2017, Clinical Practice Guidelines for the management of Depression, *Indian journal of psychiatry*, **59(1)**:34-50.
- Hadi, Indriono & Wijayanti, Fitri & Devianti, Reni & Rosyanti, Lilin. 2017, Gangguan Depresi Mayor (*Mayor Depressive Disorder*) Mini Review, *Health Information: Jurnal Penelitian*, **9(1)**:25-40.
- Hamzah, L., Soekamto, N.H., dan Firdaus. 2019, Phytocimia Test and Antibacterial Bioactivity of Extracts from Stem Bark of *Artocarpus integer* (Thunb.) Merr, *Jurnal Akta Kimia Indonesia*, **12(2)**:84-90.
- Hanifah, Dona Suzana. 2024, Uji Aktivitas Antidepresan Ekstrak Buah Pare (*Momordica Charantia* L) Dengan Metode Tail Suspension Test (TST) dan Forced Swimming Test (FST), *Jurnal Farmasi dan Farmakokinetika*, **2(1)**:39-49.

- Hilma, R., Dewi, E.P., dan Fadhli, H. 2018, Aktivitas Antimikroba dan Antidiabetes Ekstrak Etanol Biji Buah Cempedak Hutan (*Artocarpus integer* (Thunb.) Merr.), *Photon: Jurnal Sain dan Kesehatan*, **8(2)**:27-36.
- Hritcu, L., Ionita, R., Postu, P., Gupta G. K., Turkez H., Lima T., Carvalho., De Sousa. 2017, Antidepressant Flavonoids and Their Relationship with Oxidative Stress, *Hindawi*, **17(1)**:1-18.
- Jagadeesan, S., Musa Chiroma, S., Baharuldin, M. T. H., Taib, C. N. M., Amom, Z., Adenan, M. I., & Moklas, M. A. M. 2019, Centella Asiatica Prevents Chronic Unpredictable Mild Stress-Induced Behavioral Changes in Rats, *Biomedical Research and Therapy*, **6(6)**:3233-3243.
- Juananda, Desby., Astari, Reezky. 2018, Stres Imobilisasi Kronik Mengganggu Memori Spasial Mencit Putih (*Mus Muculus*) Galur Swiss Webster Jantan, *Anatomica Medica Journal*, **1(1)**:27-33.
- Kanti, N.M.M.S. and Leliqia, N.P.E. 2022, Studi Literatur Kandungan Fitokimia, Aktivitas Farmakologi, dan Toksisitas Cempedak (*Artocarpus integer* (Thunb.) Merr.). In *Prosiding Workshop dan Seminar Nasional Farmasi*, **1(1)**:203-212).
- Katzung, B., Masters, S., dan Trevor A. 2012, *Farmakologi Dasar dan Klinik Edisi 12 Vol. 1*, EGC, Jakarta, Indonesia
- Kemenkes. 2021, *Profil Kesehatan Indonesia*, Kementerian Kesehatan Indonesia, Jakarta, Indonesia.
- Khairunisa, N. S., Safitri, D. R., Angelia, D., Taufan, M., & Sihaloho, E. D. 2019, Produktivitas dan depresi di Indonesia: Analisis data Indonesia family life survey 2014, *Jurnal Ekonomi dan Pembangunan*, **27(2)**:75-84.
- Kurniawan, Y., & Kumolohadi, R. 2015, Spiritual-Emotional Writing Therapy Pada Subjek Yang Mengalami Episode Depresif Sedang Dengan Gejala Somatis. *Humanitas*, **12(2)**:142–157.
- Lee W, Moon M, Kim HG, Lee TH, Oh MS. 2015, Heat Stress-Induced Memory Impairment is Associated with Neuroinflammation in Mice, *Journal of Neuroinflammation*, **12(102)**:2-13.
- Lestari, R., Anggraeni, dan Romdhoni, E. 2020, Keanekaragaman Morfologi Cempedak (*Artocarpus integer* Merr.) di Kabupaten Bangka Tengah dan Selatan, *Floribunda*, **6(5)**:167-206.
- Mahmoudi, M., Ebrahimzadeh, M.A., Abdi, M., Arimi, Y., Fathi, H. 2015, Antidepressant Activities of *Feijoa sellowiana* Fruit, *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, **19(13)**:2510-2513.



- Makanaung, E., Rorong, J. A., & Suryanto, E. 2021, Analisis Fitokimia dan Uji Efek Sedatif dari Ekstrak Etanol dan Beberapa Fraksi Daging Buah Pala (*Myristica Fragrans* Houtt), *Chemistry Progress*, **14(1)**:7-13.
- Markov DD, Novosadova EV. 2022, Chronic Unpredictable Mild Stress Model of Depression: Possible Sources of Poor Reproducibility and Latent Variables. *Biology (Basel)*, **11(1621)**:1-30.
- Monroe, S. M., & Harkness, K. L. 2011, Recurrence in major depression: A conceptual analysis, *Psychological Review*, **118(4)**:655–674.
- Montgomery, S. A. 2011, *Handbook of generalised anxiety disorder*, Springer Healthcare, Tarporley, United Kingdom.
- Mudjihartini, Ninik. 2021, Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) dan proses penuaan: sebuah tinjauan, *Jurnal Biomedika dan Kesehatan*, **4(3)**:120-129.
- Musdalipah, M., Mahatya, Y. A. W., Karmilah, K., Austin, T. S., Reymon, R., Saadah, D. N., & Agustini, A. 2022, Toksisitas Akut dan Lethal Dose (Ld50) Ekstrak Buah Walay (*Meistera Chinensis*) Asal Sulawesi Tenggara Terhadap Mencit (*Mus Musculus*), *Pharmacoscrypt*, **5(2)**:186-200.
- Nauw, A.J.R., Sepus, M.F., Susilo, B.D., & Mecky, D. 2016, Pemanfaatan Tumbuhan (*Artocarpus champedon*) oleh Masyarakat Kampung Sabun Distrik Aitinyo Tengah Kabupaten Maybarat, Papua Barat, *Jurnal Ilmu Kehutanan*, **10(1)**:46-56.
- Nofianti, T., Nurviana, V., Aziz, A. 2021, Uji Efektivitas Antidepresan Ekstrak Etanol Jantung Pisang Klutuk (*Musa balbisiana* Colla) pada Mencit Putih Jantan Galur Swiss Webster dengan Metode Forced Swimming Test, *Journal of Pharmacopodium*, **1(2)**:62-68.
- Nurfahanum, Rahmah. 2022, Gambaran Penggunaan Obat Antidepresan pada Pasien Depresi di RSUD Embang Fatimah Kota Batam Periode Januari-Desember 2020, *Jurnal Health Sains*, **3(3)**:477-487.
- Olsen HT, Stafford GI, van Staden J, Christensen SB, Jäger AK. 2008, Isolation of the MAO-inhibitor naringenin from *Mentha aquatica* L. *J Ethnopharmacol*, **117(3)**:500-502.
- Ossowska G, Danilczuk Z, Klenk-Majewska B, Czajkowski L, Zebrowska-Lupina I. 2004, Antidepressants in Chronic Unpredictable Mild Stress (CUMS)-Induced Deficit of Fighting Behavior, *Pol J Pharmacol*, **56(3)**:305–311.
- Pekala, Karolina & Budzyńska, Barbara & Biala, Grazyna. 2014, Utility of the Chronic Unpredictable Mild Stress Model in Research on New

- Antidepressants, *Current Issues in Pharmacy and Medical Sciences*, **27(2)**:97-101.
- Praja, S., Yuniarni, U., Fitriyaningsih, S. P. 2016, Pengaruh Pemberian Ekstrak Etanol Daun Sirsak (*Annona muricata*) Sebagai Antidepresan Terhadap Mencit Swiss Webster Jantan, *Prosiding Farmasi*, **2(1)**:71-77.
- Priatna, Muharam., Dewi, Maharani., Suhendy, dan Hendy. 2021, Perbandingan Aktivitas Antidepresan Ekstrak Etanol Daun Pare (*Momordica charantia* L.), *Pharmacoscript*, **4(1)**:1-8.
- Pristahadi, Diah Nugrahani., Fahrudin, M., Boediono, A. 2018, Respon Fisioreproduksi Mencit Terhadap Perubahan Siklus Gelap Terang, *Jurnal Biotek Medisina Indonesia*, **7(2)**:103-113.
- Putri, F. M. S. 2018, Urgensi Etika Medis dalam Penanganan Mencit pada Penelitian Farmakologi, *Jurnal Kesehatan Stikes Madani*, **9(2)**:51-61.
- Rizki, M.I., Nurlily., Fadlilaturrahmah., dan Ma'shumah. 2021, Skrining Fitokimia dan Penetapan Kadar Fenol Total pada Ekstrak Daun Nangka (*Artocarpus integer*), dan Tarap (*Artocarpus odoratissimus*) Asal Desa Pengaron Kabupaten Banjar, *Jurnal Insan Farmasi Indonesia*, **4(1)**:95-102.
- Rodrigues, A. L., da Silva, G. L., Mateussi, A. S., Fernandes, E. S., Miguel, O. G., Yunes, R. A., Calixto, J. B., & Santos, A. R. 2002, Involvement of monoaminergic system in the antidepressant-like effect of the hydroalcoholic extract of *Siphocampylus verticillatus*, *Life sciences*, **70(12)**:1347–1358.
- Rosa, D., Sari, M. T., Astiti, P. K., Nugraheni, A., Santoso, F., Pranasti, E., dan Halim, Y. 2022, Phytochemical, Antioxidant, and Antibacterial Screening of *Artocarpus integer* from Indonesia, *GCISTEM Proceeding*, **1(20)**:181-185.
- Rosenblat J. D. McIntyre R. S., Alves G. S., Fountoulakis K. N., Carvalho A. F. 2015, Beyond Monoamines-Novel Targets for Treatment-Resistant Depression: A Comprehensive Review, *Curr Neuropharmacol*. **13(5)**:636-55.
- Rossi, A., Barraco, A., & Donda, P. 2004, Fluoxetine: a review on evidence based medicine, *Annals of general hospital psychiatry*, **3(1)**:1-8.
- Sakakibara, H., Ishida, K., Grundmann, O., Nakajima, J., Seo, S., Butterweck, V., Minami, Y., Saito, S., Kawai, Y., Nakaya, Y., & Terao, J. 2006, Antidepressant effect of extracts from Ginkgo biloba leaves in behavioral models, *Biological & pharmaceutical bulletin*, **29(8)**:1767–1770.

- Sansone, R.A., Sansone, L.A. 2009, Dysthymic disorder: forlorn and overlooked? *Psychiatry (Edgmont)*, **6(5)**:46-51.
- Santarsieri, D., & Schwartz, T. L. 2015, Antidepressant efficacy and side-effect burden: a quick guide for clinicians, *Drugs in context*, **4(1)**:1-12.
- Sausan, S., Fitriana, M., Abdillah, L. K., Lisi, F. H., Indriani, Z. I., Hidayat, L. H., & Hasina, R. 2023, Uji Aktivitas Antidepresan Ramuan Buah Adas (*Foeniculum vulgare* Mill.) pada Mencit Jantan (*Mus musculus*) dengan Metode Tail Suspension Test (TST), *Unram Medical Journal*, **12(2)**:1-11.
- Shah, M.K., Sirat, H.M., Jamil, S., dan Jalil J. 2016, Flavonoids from the Bark of *Artocarpus integer* var. *Silvestris* and Their Anti-Inflammatory Properties, *Natural Product Communications*, **11(9)**:1275-1278.
- Sharma, Kailash & Parle, Milind. 2017, Methanol extract of *Artocarpus heterophyllus* attenuates pentylenetetrazole induced anxiety like behaviours in mice, *Journal of Medicinal Plants Studies*, **5(1)**:181-186.
- Slattery, David & Cryan, John. 2012, Using The Rat Forced Swim Test to Assess Antidepressant-Like Activity in Rodents, *Nature protocols*, **7(6)**:1009-1014.
- Slavich, G.M., Irwin M.R. 2014, From Stress to inflammation and Major depressive Disorder: A Social Signal Transduction Theory of depression, *Psychol Bull*, **140(3)**:774-815.
- Strekalova T, Spanagel R, Bartsch D, Henn FA. 2004, Stress-induced anhedonia in mice is associated with deficits in forced swimming and exploration, *Neuropsychopharmacology*, **29(11)**:2007-2017.
- Sundarraaj, A., Ranganathan, T.V. 2018, Phytochemical Constituents and Thin-Layer Chromatography Evaluation of the Ethanolic Extract of Jackfruit (*Artocarpus integer*) Peel, *J Pharm Res*, **12(5)**:717-720.
- Solichah, A.I., Anwar, K., Rohman, A., dan Fakhrudin, N. 2021, Profil Fitokimia dan Aktivitas Antioksidan Beberapa Tumbuhan Genus *Artocarpus* di Indonesia, *Journal of Food and Pharmaceutical Sciences*, **9(2)**:443-460.
- Tetti, Mukhriani. 2014, Ekstraksi, Pemisahan Senyawa, dan Identifikasi Senyawa Aktif, *Jurnal Kesehatan*, **7(2)**:361-367.
- Thompson, W. R., & Binder-Macleod, S. A. 2006, Association of Genetic Factors with Selected Measures of Physical Performance, *Physical therapy*, **86(4)**:585-591.
- Tjay, T.H., dan Rahardja, K. 2010, *Obat-Obat Penting*, Elex Media Komputindo, Jakarta, Indonesia.

- Torres-Sanchez, S., Perez-Caballero, L., Berrocoso, E. 2017, Cellular and Molecular Mechanisms Triggered by Deep Brain Stimulation in Depression: A Preclinical and Clinical Approach, *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, **73(1)**:1-10.
- Townsend, A. K., Clark, A. B., McGowan, K. J., Buckles, E. L., Miller, A. D., & Lovette, I. J. 2009, Disease-Mediated Inbreeding Depression in A Large, Open Population of Cooperative Crows, *Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences*, **276(1664)**, 2057-2064.
- Townsend, M.C. 2017, *Essentials of psychiatric mental health nursing: Concepts of care in evidence-based practice*, FA Davis, Philadelphia, United States of Amerika.
- Trivedi, M.H., dan Daly, E.J. 2008, Treatment Strategies to Improve and Sustain Remission in Major Depressive Disorder, *Dialogues Clin Neurosci*, **10(4)**:377-384.
- Walker, E. R., McGee, R. E., & Druss, B. G. 2015, Mortality in mental disorders and global disease burden implications: a systematic review and meta-analysis, *JAMA Psychiatry*, **72(4)**:334-341.
- Wang, An-Li & Micov, Veronika & Kwarteng, Francis & Wang, Ruixiang & Hausknecht, Kathryn & Oubraim, Saida & Haj-Dahmane, Samir & Shen, Roh-yu. 2023, Prenatal Ethanol Exposure Leads to Persistent Anxiety-Like Behavior During Adulthood Indicated by Reduced Horizontal and Vertical Exploratory Behaviors, *Frontiers in Neuroscience*, **17(1)**:1-11.
- Wedri, N. M., Rahayu, V., dan Astuti, N. W. 2017, Stres pada Pasien Hipertensi, *Jurnal Gema*, **10(2)**:123-129.
- Whenny, W., Rusli, R., & Rijai, L. 2015, Aktivitas Tabir Surya Ekstrak Daun Cempedak (*Artocarpus champeden* Spreng), *Jurnal Sains Dan Kesehatan*, **1(4)**:154-158.
- Whiteford, H. A., Degenhardt L, Rehm J, Baxter AJ, Ferrari AJ, Erskine HE, Charlson FJ, Norman RE, Flaxman AD, Johns N, Burstein R, Murray CJ, Vos T. 2013, Global Burden of Disease Attributable to Mental and Substance Use Disorders: Findings from the Global Burden of Disease Study 2010, *Lancet*, **382(9904)**:1575-1586.
- World Health Organization. 2019, *Suicide in the World: Global Health Estimates*, World Health Organization, Geneva, Switzerland.
- Yang, Jiaying. 2022, The Discovery of Fluroxene in Depression Treatment, *Highlights in Sciences, Engineering and Technology*, **8(42)**:329-337.

- Zakaria, Soekamto, N.H., Syah, Y.M., dan Firdaus. 2017, Isoflavone from *Artocarpus integer* (Thunb.) Merr. and the Bioactivity of Antioxidants, *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*, **8(4)**:907-912.
- Zhang, Y., Li, L., Zhang, J. 2020, Curcumin in Antidepressant Treatments: An Overview of Potential Mechanism, Pre-Clinical/Clinical Trials and ongoing Challenges, *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, **127(4)**:243-253.
- Zhou, D., Jin, H., Lin, H. B., Yang, X. M., Cheng, Y. F., Deng, F. J., & Xu, J. P. 2010, Antidepressant effect of the extracts from Fructus Akebiae, *Pharmacology, biochemistry, and behavior*, **94(3)**:488–495.