

## Uji Aktivitas Antidepresan Fraksi Etil Asetat Ekstrak Daun Sirih Merah (*Piper Crocatum Ruiz & Pav.*) Terhadap Mencit Putih Jantan Galur *Swiss Webster*

Nilda Lely<sup>1\*</sup>, Ade Arinia Rasyad<sup>2</sup>, Ayu Agita Sundari<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Prodi Sarjana Farmasi STIFI Bhakti Pertiwi, nildalely@gmail.com

<sup>2</sup>Prodi Sarjana Farmasi STIFI Bhakti Pertiwi,

<sup>3</sup>Prodi Sarjana Farmasi STIFI Bhakti Pertiwi,

\*Corresponding author email: nildalely@gmail.com

### ABSTRAK

Depresi merupakan gangguan mental yang ditandai dengan munculnya gejala penurunan *mood*, kehilangan minat terhadap sesuatu, perasaan bersalah, gangguan tidur atau nafsu makan, kehilangan energi dan penurunan konsentrasi. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui aktivitas antidepresan dari fraksi etil asetat ekstrak daun sirih merah dan dosis yang paling optimal untuk mengurangi depresi pada mencit putih jantan. Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental dengan menggunakan hewan percobaan berupa mencit putih jantan sebanyak 25 ekor dan dibagi menjadi 5 kelompok perlakuan yaitu kontrol negatif (Tween 80 1%), kontrol positif (fluoxetine 2,6 mg/kgBB), fraksi etil asetat daun sirih merah dengan variasi dosis 200 mg/kgBB, 400 mg/kgBB dan 800 mg/kgBB dengan menggunakan dua metode yaitu *Hole Board Test* dan *Tail Suspension Test*. Uji antidepresan dilakukan selama 10 hari dengan parameter berupa jumlah jengukan dan *Immobility time*. Hasil uji di analisa dengan menggunakan metode ANOVA satu arah dan uji *Independent T-Test*. Berdasarkan hasil penelitian dapat disimpulkan bahwa fraksi etil asetat ekstrak daun sirih merah dengan dosis 400 mg/kgBB memiliki aktivitas sebagai antidepresan yang paling optimal.

**Kata Kunci:** Antidepresan, sirih merah, hole board, tail suspension.

### PENDAHULUAN

Depresi merupakan gangguan mental yang ditandai dengan munculnya gejala penurunan *mood*, kehilangan minat terhadap sesuatu, perasaan bersalah, gangguan tidur atau nafsu makan, kehilangan energi dan penurunan konsentrasi (Sutejo, 2019). Keadaan tersebut dapat berlangsung lama atau berulang, sehingga dapat mengganggu aktivitas sehari-hari baik di tempat kerja maupun di sekolah (WHO, 2012). Antidepresan adalah obat efektif yang digunakan untuk mengobati depresi, meredakan gejala gangguan depresi, termasuk penyakit psikis yang dibawa sejak lahir (Sunaryo *et al.*, 2020).

Obat-obat antidepresan dibagi menjadi beberapa golongan besar diantaranya Selective Serotonin Reuptake Inhibitor (SSRI), Serotonin Norephrine Reuptake Inhibitor (SNRI), Tricyclic Antidepressant (TCA) dan Monoamine Oxidase Inhibitor (MAO) (Ningtyas *et al.*, 2018). Namun penggunaan dari masing-masing golongan obat antidepresan memiliki efek samping antara lain sakit kepala, insomnia, kelelahan, kecemasan, disfungsi seksual, peningkatan berat badan, tekanan darah rendah, dan tekanan darah tinggi (Santarsieri & Schwartz, 2015)

Pemanfaatan dan pengembangan tanaman obat tradisional selalu dilakukan untuk

mendapatkan obat-obat yang mempunyai efek yang lebih baik dan dengan efek samping yang lebih ringan. Salah satu tanaman obat yang secara empiris biasa digunakan sebagai obat tradisional adalah daun sirih merah (*Piper crocatum* Ruiz & Pav.). Mengunyah daun sirih atau meminum air rebusan daun sirih dapat memicu otak untuk memproduksi hormon serotonin lebih banyak sehingga menghasilkan rasa nyaman dan perasaan bahagia yang meningkat. Sirih merah banyak memiliki manfaat untuk pengobatan seperti antibiotik, antiinflamasi, analgetik, antiseptik, merangsang saraf pusat, merangsang daya pikir, antikejang, diabetes dan kolesterol (Arjani, 2016).

Daun sirih merah (*Piper crocatum* Ruiz & Pav.) memiliki kandungan kimia berupa flavonoid, alkaloid, fenol, steroid, terpenoid, saponin dan minyak atsiri. Minyak atsiri tersebut diketahui mengandung senyawa monoterpen ( $\alpha$ -thujene,  $\alpha$ -pinene, sabinene,  $\beta$ -myrcene,  $\alpha$ -terpinene,  $\beta$ -phellandrene,  $\gamma$ -terpinene,  $\beta$ -terpineol, terpinolen,  $\alpha$ -terpineol, copaene, chavicol, eugenol) dan sesquiterpen (caryophyllene,  $\alpha$ -caryophyllene dan germacrene D).

Eugenol yang terkandung dalam minyak atsiri fraksi etil asetat ekstrak etanol merupakan senyawa golongan minyak atsiri turunan fenol (Abdul, 2018). Dimana eugenol ini memiliki aktivitas antidepresan yang bekerja dengan cara menghambat aktivitas mono amine oksidase (MAO) (Istriningsih *et al.*, 2018) sehingga menyebabkan kadar epinefrin, norepinefrin dan serotonin dalam otak meningkat (Syarif *et al.*, 2007). Efek yang ditimbulkan dari meningkatnya kadar epinefrin, norepinefrin dan serotonin adalah perbaikan suasana perasaan (mood), bertambahnya aktivitas fisik, peningkatan nafsu makan dan waktu tidur yang lebih baik (Puspitasari, 2017).

Menurut penelitian sebelumnya (Sari, 2017) bahwa ekstrak etanol daun sirih merah

sebagai antidepresan pada mencit putih jantan dengan dosis ekstrak yang digunakan adalah 200 mg/KgBB, 400 mg/KgBB dan 800 mg/KgBB. Aktivitas antidepresan terjadi pada dosis 400 mg/KgBB. Maka dari itu, perlu dilakukan penelitian lebih lanjut ke tahap fraksinasi untuk mengetahui golongan zat yang berkhasiat sebagai antidepresan. Fraksinasi bertujuan untuk memisahkan senyawa-senyawa berdasarkan tingkat kepolaran dengan menggunakan pelarut etanol untuk ekstraksi daun sirih merah yang kemudian dilanjutkan dengan fraksinasi menggunakan pelarut air, n-heksan, dan etil asetat (Dwitiyanti, 2020).

Berdasarkan hal tersebut telah dilakukan uji aktivitas antidepresan fraksi etil asetat ekstrak daun sirih merah pada mencit jantan galur *Swiss Webster* dengan metode *Hole-Board* dan *Tail Suspension Test*.

## METODE DAN PENELITIAN

### Waktu dan Tempat Penelitian

Penelitian dilakukan pada bulan Maret sampai Juni 2022, di laboratorium Kimia Bahan Alam dan laboratorium Farmakologi STIFI Bhakti Pertiwi Palembang

### Alat dan Bahan

Alat yang digunakan dalam penelitian adalah : destilasi vakum, *rotary evaporator* (Hahn vapor), lumpang, stamper, spatel, vial, beker gelas, gelas ukur, labu ukur, erlenmeyer, corong pisah, corong kaca, pipet tetes, batang pengaduk, stopwatch, *tiang penggantung*, *hole board*, spuit injeksi.

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini yaitu daun sirih merah (*Piper crocatum* Ruiz & Pav.), aquadest, etanol 70 % (PT. Brataco), tween 80 (Busaindo), etil asetat (PT.Brataco), n-heksan (PT.Brataco), mencit putih jantan, kapsul fluoxetine (Kalbe Farma), H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> pekat, reagen dragendorff, reagen mayer, FeCl<sub>3</sub>, HCl pekat, kloroform, serbuk magnesium, kloroform, asam asetat anhidrat.

## Prosedur Penelitian

### Ekstraksi dan Fraksinasi Daun Sirih Merah

Daun sirih merah segar disortir kemudian dikering anginkan, diserbukkan dan ditimbang sebanyak 700 gram. Dimaserasi dengan etanol 70% selama 5 hari, dan disaring. Maserat yang di dapat kemudian di uapkan dengan destilasi vakum dan dipekatkan dengan *rotary evaporator* hingga di dapatkan ekstrak kental daun sirih merah. Sebanyak 60 gram ekstrak kental dilarutkan dalam air hangat, kemudian difraksinasi dalam corong pisah. Setelah itu difraksinasi dengan pelarut n-heksan hingga diperoleh fraksi air. Ambil fraksi air kemudian difraksinasi kembali dengan etil asetat hingga didapatkan fraksi etil asetat. Kemudian fraksi etil asetat di uapkan dengan destilasi vakum dan *rotary evaporator* hingga di dapat fraksi kental etil asetat.

### Uji Fitokimia Sampel

#### Uji Alkaloid

Sebanyak 1 gram ekstrak dimasukan kedalam tabung reaksi lalu tambahkan 2 ml kloroform dan 2 ml ammonia kemudian disaring. Kemudian ambil filtrate dan tambahkan 3-5 tetes  $H_2SO_4$  pekat lalu dikocok hingga terbentuk dua lapisan. Kemudian ambil lapisan asam pindahkan kedalam tabung reaksi lain, lalu tambahkan pereaksi mayer sebanyak 4-5 tetes. Apabila terbentuk endapan putih berarti ekstrak positif mengandung alkaloid (Kaidun *et al*, 2022).

#### Uji Flavonoid

Ekstrak dimasukkan ke dalam tabung reaksi kemudian dipanaskan selama 5 menit kemudian tambahkan 1-2 tetes HCl pekat dan beberapa butir serbuk magnesium. Apabila terbentuk warna merah atau jingga maka menunjukkan flavonoid (Indrayani *et al.*, 2006).

### Uji saponin danfenol

Sebanyak 2 gram sampel dimasukkan kedalam tabung reaksi lalu ditambahkan 1 ml kloroform dan 1 ml air dikocok hingga terbentuk 2 lapisan, yaitu lapisan air dan lapisan kloroform. Pemeriksaan saponin, sebagian lapisan air dimasukkan kedalam tabung reaksi, kemudian dikocok. Bila ada saponin akan terbentuk busa yang stabil selama 15 menit. Pemeriksaan fenol, sebagian lapisan air ditambahkan besi (III) klorida ( $FeCl_3$ ), reaksi dinyatakan positif bila terjadi perubahan warna menjadi biru atau hitam (Kaidun *et al*, 2022).

### Uji Steroid danTerpenoid

Ekstrak daun sirih merah dimasukkan ke dalam tabung reaksi, dilarutkan dalam 0,5 mL kloroform kemudian ditambahkan 0,5 mL asam asetat anhidrat dan ditambah 1-2 mL  $H_2SO_4$  pekat melalui dinding tabung. Apabila terbentuk warna hijau atau biru, maka ekstrak positif mengandung steroid dan apabila terbentuk warna ungu-merah, maka ekstrak positif mengandung triterpenoid (Indrayani *et al.*, 2006).

### Persiapan Hewan uji

Pada penelitian ini hewan percobaan yang digunakan adalah mencit putih jantan galur *Swiss Webster* dengan usia 2-3 bulan deanberat badan 20-30 gram. Hewan uji diaklimatisasi selama 7 hari. dikelompokkan menjadi 6 kelompok dimana masing-masing kelompok terdiri dari 5 ekor. Kelompok I kontrol positif (fluoxetin dosis 2,6 mg/KgBB, kelompok II kontrol negatif (tween 80 1%), dan III kelompok yang diberi fraksi etil asetat dosis (200 mg/kgbb), kelompok IV dosis (400 mg/kgbb), dan kelompok V dosis (800 mg/kgBB).

### PembuatanLarutanSediaanUji

Pembuatan sediaan uji sebagai berikut :

#### 1. Kontrol Negatif

Kontrol negatif yang digunakan adalah tween 80 1%. tanda batas kocok hingga homogen.

## 2. Suspensi kontrol positif (Fluoxetine 2,6 mg/kgBB)

Timbang Fluoxetine setara dengan 65 mg lalu masukkan ke dalam lumpang lalu digerus homogen. Kemudian ditambahkan sedikit tween 80 1% sebanyak 0,2 mL masukkan kedalam labu ukur, lalu tambahkan sedikit demi sedikit aquadest hingga volume 25 mL.

## 3. Suspensi fraksi etil asetat daun sirih merah dosis 200 mg/kgBB

Sebanyak 500 mg fraksi kental etil asetat ekstrak daun sirih merah di timbang, kemudian di masukkan ke dalam lumpang lalu tambahkan sebanyak 0,2 mL tween 80 gerus lalu masukkan ke dalam labu ukur dan tambahkan aquadest dicukupkan 25 mL.

## 4. Suspensi fraksi etil asetat daun sirih merah dosis 400 mg/kgBB

Sebanyak 1000 mg fraksi kental etil asetat ekstrak daun sirih merah ditimbang, kemudian di masukkan ke dalam lumpang, kemudian ditambahkan sebanyak 0,2 mL tween 80 gerus lalu masukkan ke dalam labu ukur dan tambahkan aquadest dicukupkan 25 mL.

## 5. Suspensi fraksi etil asetat daun sirih merah dosis 800 mg/kgBB

Sebanyak 2000 mg fraksi kental etil asetat ekstrak daun sirih merah ditimbang, kemudian dimasukkan ke dalam lumpang, kemudian ditambahkan sebanyak 0,2 ml tween 80 gerus lalu masukkan ke dalam labu ukur dan tambahkan aquadest dicukupkan 25 mL.

## Pengujian Aktivitas Antidepresan

Mencit diaklimatisasi selama 7 hari, pada hari terakhir aklimatisasi hewan diuji *hole board* dan diuji *tail suspension* sebagai

kontrol mencit normal. Masing-masing kelompok diberi perlakuan untuk membuat mencit depresi dengan cara menggantung ekor mencit selama 6 menit dalam sehari dengan jangka waktu 10 hari. Setelah hari ke-10, mencit kemudian diuji dengan *Hole-Board Test* dimana mencit dimasukkan kedalam *Hole-Board* berlubang selama 5 menit dan dihitung jumlah jengukan mencit. Kemudian mencit diuji coba menggunakan *Tail Suspension* dengan mengamati waktu *Immobilitytime*.

Pada hari ke-11 sampai hari ke-20 dilakukan pemberian sediaan uji pada mencit, pada menit ke 30 di hari terakhir pemberian fraksi senyawa uji dilakukan uji *Hole-Board Test* selama 5 menit dan dihitung jumlah jengukan dari mencit. Parameter dalam pengujian ini aktivitas lokomotorik dari mencit. Mencit dikatakan depresi jika aktivitas jengukan (lokomotorik) kurang dari 25 kali jengukan dalam waktu 5 menit. Kemudian di menit ke-60 di hari terakhir pemberian ekstrak dilakukan uji *Tail Suspension Test* dimana ekor mencit digantung selama 6 menit pada tiang penggantung lalu dihitung *immobility time* dari mencit. *Immobility time* dimana mencit tidak bergerak dan dalam keadaan diam. Semakin sedikit waktu *immobility time* dari mencit maka efek antidepresan dari suatu senyawa obat akan semakin besar.

## Analisa Data

Hasil yang diperoleh pada penelitian ini yaitu berupa waktu (detik) aktivitas lokomotorik (jengukan) dan waktu *Immobility Time* pada mencit. Data dikumpulkan dan ditabulasi untuk selanjutnya disajikan dalam bentuk grafik. Analisa statistik dimulai dengan menguji normalitas data dan homogenitas varian. Jika data terdistribusi normal dan varian homogen, maka dilanjutkan dengan analisa statistik metode *One Way ANNOVA* dan *Independent Sample T-Test*.

**HASIL DAN PEMBAHASAN**

Setelah dilakukan penelitian uji antidepresan menggunakan sampel uji fraksi etil asetat ekstrak daun sirih merah (*Piper crocatum* Ruiz & Pav.) terhadap mencit putih jantan diperoleh hasil sebagai berikut :

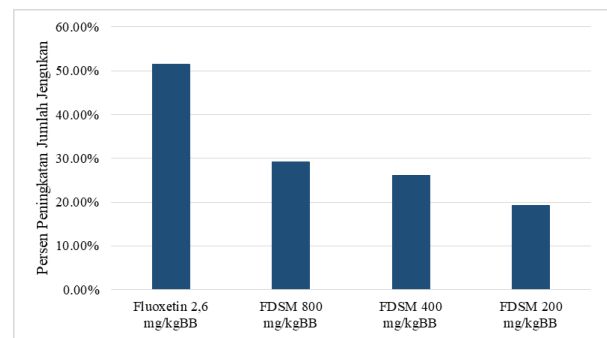
Dari 700 gram daun sirih merah (*Piper crocatum* Ruiz & Pav.) yang telah dikering anginkan kemudian dimaserasi menggunakan pelarut etanol 70%, didapatkan ekstrak kental sebanyak 60 gram.

Hasil uji fitokimia menunjukkan bahwa pada ekstrak daun sirih merah (*Piper crocatum* Ruiz & Pav.) positif mengandung senyawa alkaloid, flavonoid, fenol, saponin dan steroid sedangkan pada fraksi etil asetat positif mengandung senyawa alkaloid, flavonoid dan fenol, Daun sirih merah memiliki beberapa kandungan seperti alkaloid, tanin, flavonoid, fenolik dan saponin. Hasil uji fitokimia ini sejalan dengan penelitian sebelumnya yang menunjukkan bahwa ekstrak dan fraksi etil asetat daun sirih merah (*Piper crocatum* Ruiz & Pav.) mengandung senyawa alkaloid, flavonoid, fenolik (Fitriyani et al., 2011; Reveny, 2011). Selain itu juga daun sirih merah memiliki kandungan senyawa eugenol yang mempunyai aktivitas sebagai antidepresan (Fadlilah, 2015). Rerata jumlah jengukan yang diperoleh dari penelitian uji aktivitas antidepresan sebelum pemberian sediaan uji dan sesudah pemberian sediaan uji pada kelompok kontrol negatif tween 80 1%, kontrol positif fluoxetine, fraksi daun sirih merah dosis 200 mg/kgBB, fraksi daun sirih merah dosis 400 mg/kgBB, fraksi daun sirih merah dosis 800 mg/kgBB pada mencit putih jantan dengan metode *Hole-Board* Test. Hasil pengujian dari data rerata jumlah jengukan (Tabel 1 dan Gambar 1) menunjukkan bahwa adanya aktivitas antidepresan pada daun sirih merah dimana pada dosis 800 mg/kgBB memiliki jumlah jengukan paling banyak, lalu diikuti dengan dosis 400 mg/kgBB dan

200 mg/kgBB. Dari uji statistik *ANOVA one way* dimana data jumlah jengukan memiliki data homogenitas dengan nilai signifikan sebesar 0,868 ( $p > 0,05$ ), data tersebut memenuhi syarat untuk dilakukan uji *Anova*. Hasil uji *Anova* ini menunjukkan bahwa pada kelompok fraksi etil asetat daun sirih merah dosis 800 mg/kgBB dan 400 mg/kgBB berada pada subset yang sama, hal ini menunjukkan bahwa tidak adanya perbedaan bermakna antara kedua dosis fraksi tersebut.

Tabel 1. Rerata jumlah jengukan mencit pada menit ke-30 selama 5 menit

Kelompok Perlakuan	Sebelum Pemberian Sediaan ± SD	Sesudah Pemberian Sediaan ± SD
Tween 80 1%	24,2 ± 1	26 ± 1
Fluoxetine 2,6 mg	23,2 ± 1,48	39,4 ± 1,67
FDSM 200 mg/kgBB	23,2 ± 2	31 ± 1,58
FDSM 400 mg/kgBB	22,2 ± 1,92	32,8 ± 1,48
FDSM 800 mg/kgBB	22,8 ± 1,3	33,6 ± 1,34



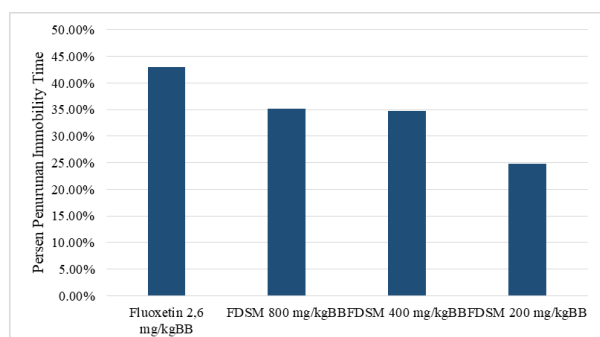
Gambar 1. Diagram persen peningkatan jumlah jengukan

Data rerata jumlah immobility time yang diperoleh dari sebelum pemberian sediaan uji dan sesudah pemberian sediaan uji pada kelompok kontrol negatif tween 80 1%, kontrol positif fluoxetine, fraksi daun sirih merah dosis 200 mg/kgBB, fraksi daun sirih merah dosis 400 mg/kgBB, fraksi daun sirih merah dosis 800 mg/kgBB pada mencit putih

jantan dengan metode *Tail Suspension Test*. Hasil pengujian rerata jumlah *immobility time* *Tail suspension Test* (Tabel 2 dan Gambar 2) menunjukkan bahwa adanya aktivitas antidepresan daun sirih merah pada dosis 800 mg/kgBB memiliki jumlah *immobility time* terkecil diikuti dosis 400 mg/kgBB, dan dosis 200 mg/kgBB. Dari uji ANOVA dimana data jumlah *immobility time* miliki homogenitas dengan nilai signifikan sebesar 0,858 ( $p > 0,05$ ) data tersebut memenuhi syarat untuk dilakukan uji Anova. Dari uji *duncan*, menunjukkan fraksi etil asetat daun sirih merah dosis 800 mg/kgBB dan 400 mg/kgBB berada pada subset yang sama, hal ini menunjukkan bahwa tidak adanya perbedaan bermakna antara kedua dosis fraksi tersebut.

Tabel 2. Tabel rerata waktu tidak bergerak (*immobility time*) sebelum dan sesudah pemberian sediaan uji pada semua kelompok perlakuan dengan metode TST

Kelompok Perlakuan	Sebelum Pemberian Sediaan $\pm$ SD	Sesudah Pemberian Sediaan $\pm$ SD
Tween 80 1%	216,8 $\pm$ 5,16	206,8 $\pm$ 6,97
Fluoxetine 2,6 mg	226,2 $\pm$ 10,15	117,8 $\pm$ 6,41
FDSM 200 mg/kgBB	201,4 $\pm$ 6,10	155,4 $\pm$ 4,92
FDSM 400 mg/kgBB	196,6 $\pm$ 3,71	134,8 $\pm$ 5,21
FDSM 800 mg/kgBB	198,8 $\pm$ 3,89	133,8 $\pm$ 5,11



Gambar 4.2 Diagram persen penurunan *immobility time*

Hasil uji statistik *duncan* untuk parameter jumlah jengukan dan *immobility time* menunjukkan bahwa tidak adanya perbedaan bermakna antara dosis 400 mg/kgBB dan 800 mg/kgBB, untuk melihat perbedaan dari kedua dosis maka dilanjutkan analisa statistik uji *Independent Sample T Test*. Dari hasil uji T-Test menunjukkan bahwa tidak ada perbedaan bermakna ( $P > 0.05$ ) antara fraksi etil asetat daun sirih merah dosis 400 mg/kgBB dan 800 mg/kgBB.

## SIMPULAN

Dari hasil penelitian uji aktivitas antidepresan fraksi etil asetat ekstrak daun sirih merah (*Piper crocatum* Ruiz & Pav.) terhadap mencit putih jantan, maka dapat disimpulkan bahwa fraksi etil asetat daun sirih merah memiliki aktivitas sebagai antidepresan dengan dosis yang paling optimal untuk menurunkan depresi adalah pada dosis fraksi etilasetat daun sirih merah adalah 400 mg/kgBB.

## SARAN

Saran bagi peneliti selanjutnya adalah dapat melakukan penelitian dengan menguji efek fraksi asetat daun sirih merah (*Piper crocatum* Ruiz & Pav.) terhadap parameter lain, sesuai dengan penggunaan daun sirih merah sebagai obat tradisional.

## DAFTAR PUSTAKA

- Abdul, A. (2018). Identifikasi Dan Isolasi Isolat Non Polar, Semipolar Dan Non Polar Dari Fraksi Heksana Ekstrak Etanol Daun Sirih (*Piper Betle L.*) Dengan Metode Tlc Scanner Dan Gc- Ms. *Jurnal Ilmiah Farmasi Farmasyifa*, 1(2), 88–98. <https://doi.org/10.29313/jiff.v1i2.3746>
- Afrilliana, P. I. (2019). Gambaran Pengetahuan dan Sikap Masyarakat Terhadap Penggunaan Obat Tradisional Dikecamatan Mlati. (Skripsi) In *Universitas Islam Indonesia*.
- Anas, Y., Puspitasari, N., & Nuria, M. C. (2013). Aktivitas Stimulasi Ekstrak Etanol Bunga Cengkeh (*Syzygium Aromaticum L.*) Pada Mencit Jantan Galur Swiss Beserta Identifikasi Golongan Senyawa Aktif. *Jurnal Biologi*, 12(2), 13–22.
- Arjani, I. A. M. S. (2016). Kadar Tanin Pada Air Rebusan Daun Sirih Merah (*Piper crocatum*). *Meditorty the Journal of Medical Laboratory*, 4, 39–41.
- Artini, Astuti, & Warditiani. (2013). Uji Fitokimia Ekstrak Etil Asetat Rimpang Bangle (*Zingiber purpureum Roxb .*). 1–7.
- Matzke, G. R., Wells, B. G., & Posey, L. M. (2004). Pharmacotherapy a Pathophysiologic Approach. In *Management of Laparoscopic Surgical Complications*. <https://doi.org/10.5694/j.1326-5377.1989.tb136626.x>
- Djamal, R. (2012). *Kimia Bahan Alam Prinsip-prinsip dasar isolasi dan identifikasi* (Cetakan 3). Universitas Baiturrahmah. Hal 31-50.
- Dwitiyanti, Ladeska, V., Hasanah, L., & Rizkiana, F. (2020). Antidepressant Activity Test Of Water Fraction And Ethyl Acetate Fraction From Ethanol Extract 70% Herb Bandotan (*Ageratum conyzoides (L.)L.*) In male White Rats Using Forced Swim Test Method. *Bungong Jeumpa Journal of Pharmceutical Science*, 1(1), 01–04.
- Emelda. (2019). *Farmakognosi Untuk Mahasiswa Kompetensi Keahlian Farmasi*. Pustaka Baru Press. Hal 171-185.
- Evizal, R. (2013). *Tanaman Rempah dan Fitofarmaka*. Lembaga Penelitian Universitas Lampung. Hal 2.
- Fadlilah, M. (2015). Benefit of Red Betel (*Piper Crocatum Ruiz & Pav .*) As Antibiotics. *Journal Majority*, 4(3), 71–75.
- Fitriyani, A., Winarti, L., Muslichah, S., & Nuri, D. (2011). Uji Antiinflamasi Ekstrak Metanol Daun Sirih Merah (*Piper crocatum Ruiz & Pav .*) Pada Tikus Putih Anti-Inflammatory Activityy Of Piper Crocatum Ruiz & Pav. Leaves Metanolic Extract In Rats. *Majalah Obat Tradisional*, 16(1), 2011.
- Galal, A. A. A., & Abdellatief, S. A. (2015). Neuropharmacological studies on *Syzygium aromaticum* ( clove ) essential oil. *Int J Pharma Sci.*, 5(2), 1013–1018.
- Hadi, I., Wijayanti, F., Devianti, R., & Rosyanti, L. (2017). Gangguan Depresi Mayor (Mayor Depressive Disorder) Mini Review. *Health Information : Jurnal Penelitian*, 9(1), 25–40. <https://doi.org/10.36990/hijp.v9i1.102>
- Hasnaeni, Wisdawati, & Usman, S. (2019). Pengaruh Metode Ekstraksi Terhadap

- Rendemen Dan Kadar Fenolik Ekstrak Tanaman Kayu Beta-Beta (*Lunasia amara Blanco*). *Jurnal Farmasi Galenika (Galenika Journal of Pharmacy) (e-Journal)*, 5(2), 166–174. <https://doi.org/10.22487/j24428744.2019.v5.i2.13149>
- Ikawati, Z. (2018). *Tata Laksana Terapi Penyakit Sistem Syaraf Pusat*. Edisi Pertama. Yogyakarta: Bursa Ilmu. Hal 181-184.
- Indrayani, L., Soetjipto, H., & Sihasale, L. (2006). *Skrining Fitokimia dan Uji Toksisitas Ekstrak Daun Pecut Kuda (Stachytarpheta jamaicensis L. Vahl) Terhadap Larva Udang Artemia Salina Leach*. Universitas Kristen Satya Wacana. Hal 58-59.
- 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), 256. <https://doi.org/10.30591/pjif.v7i2.926>
- ITIS (Integrated Taxonomic Information System). 2020. Taxonomic Hierarchy: *Piper crocatum* Ruiz & Pav. <https://www.itis.gov>. Diakses pada Oktober 2021.
- Kaidun, C.R., Tombuku, L.J., Sumalong, P.F., dan Sangande, F. (2022). Skrining Fitokimia Fraksi Methanol, Etil Asetat, N-Heksan Ekstrak Kulit Buah Sirsak *Annona Muricata L.* *Jurnal Biofarmasetikal Tropis*, 5 (1), 73-78.
- Kauffman, J. M. (2009). Selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) drugs: More risks than benefits? *American Physicians and Surgeons*, 14(1), 7–12.
- Kementrian Kesehatan RI. (2018). *Hasil Utama Riset Kesehatan Dasar* (Riskesdas). <https://doi.org/10.1088/1751-8113/44/8/085201>
- Kurama, N. P., Bodhi, W., & Wiyono, W. (2013). Uji Efek Antidepresan Ekstrak Metanol Jamur Tlethong (*Psilocybe Cubensis*) Pada Tikus Putih Jantan (*Rattus Norvegicus*): Ditinjau Dari Immobility Time Dengan Metode Forced Swim Test. *Pharmacoon*, 2(3), 29–33. <https://doi.org/10.35799/pha.2.2013.2328>
- Lister, I. N. E. (2020). *Daun Sirih Merah Manfaat Untuk Kesehatan*. Universitas Prima Indonesia. Cetakan Pertama. Hal 2-6.
- Markham, K. (1988). *Cara Mengidentifikasi Flavonoid*, diterjemahkan oleh Kokasih Padmawinata. Bandung : Institut Teknologi Bandung.
- National Institute of Mental Health (NIH). (2012). Depression and College Students. *NIH Publication*, 1–4.
- Ningtyas, R. A., Puspitasari, M. I., & Sinuraya, K. A. (2018). Review Artikel : Farmakoterapi Depresi Dan Pengaruh Jenis Kelamin Terhadap Efikasi Antidepresan. *Farmaka*, 16(2), 186–201.
- Nugroho, A. (2017). Buku Ajar: Teknologi Bahan Alam. In *Lambung Mangkurat University Press*.
- Parfati, N., & Windono, T. (2016). Sirih merah (*Piper crocatum* Ruiz & Pav) Kajian Pustaka, Aspek Botani, Kandungan Kimia dan Aktivitas Farmakologi. *Media Pharmaceutica Indonesiana*, 1(2), 106–115.
- Perez-Caballero, L., Torres-Sanchez, S., Bravo, L., Mico, J. A., & Berrocoso, E. (2014). Fluoxetine: A case history of its discovery and preclinical development. *Expert Opinion on Drug Discovery*, 9(5),
- Lely, dkk

567–578.

<https://doi.org/10.1517/17460441.2014.9>

07790

