

BAB IV

HASIL DAN PEMBAHASAN

1. Determinasi Tanaman Mengkudu

Determinasi dilakukan di Laboratorium Balai Besar Penelitian dan Pengembangan Tanaman Obat dan Obat Tradisional (B2P2TO2T) Tawangmangu, Karanganyar. Determinasi bertujuan untuk mengetahui tanaman yang diambil adalah benar-benar tanaman yang digunakan dalam penelitian dengan mencocokkan ciri morfologis tanaman. Berdasarkan surat keterangan nomor YK.01.03/2/1257/2019 hasil determinasi menyatakan simplisia yang diperiksa merupakan buah mengkudu (*Morinda citrifolia* L.). Surat keterangan determinasi terdapat pada lampiran 1.

2. Pembuatan Simplisia Buah Mengkudu

Buah mengkudu yang digunakan pada penelitian didapat dari daerah Legundi, Karangjati, Ngawi pada bulan Januari 2019 sebanyak 6 kg. Buah mengkudu yang digunakan dalam keadaan segar, berwarna kuning pucat dan tidak terlalu matang. Buah mengkudu dicuci dengan air mengalir kemudian mengalami tahap perajangan setelah itu dikeringkan menggunakan oven dengan suhu konstan. Simplisia kering dihaluskan dengan penggilingan yang kemudian dihaluskan kembali menggunakan blender untuk mendapatkan serbuk yang homogen. Serbuk halus simplisia kemudian diayak menggunakan ayakan No.40.

Tabel 1. Rendemen berat kering terhadap berat basah buah mengkudu

No.	Bobot basah (g)	Bobot kering (g)	Rendemen (%)
1	6.000	1.750	29,2%

Berat serbuk buah mengkudu yang diperoleh sebanyak 2 kg. Rendemen dari buah mengkudu yang diperoleh adalah 29,2%. Pengeringan diartikan sebagai pengurangan kadar air sehingga dapat mencegah terjadinya kerusakan kandungan zat aktif yang ada dalam tanaman. Pengeringan dimaksudkan untuk menjamin stabilitas zat menjadi lebih baik, karena pada kondisi kering tidak terjadi penguraian secara kimia maupun mikrobiologi sehingga tidak ditumbuhi bakteri atau jamur,

dimana jamur akan mudah tumbuh pada simplisia dengan kadar air >10% (KemenKes 2015).

3. Penetapan Susut Pengerinan Buah Mengkudu

Tabel 2. Hasil penetapan susut pengerinan serbuk buah mengkudu

Replikasi	Serbuk buah mengkudu (g)	Susut pengerinan (%)	Pustaka
I	2	9,5	≤10
II	2	9,4	(KemenKes 2009)
III	2	10,0	
Rata-rata ± SD	2	9,63±0,32	

Susut pengerinan adalah kadar bagian yang menguap dari suatu zat. Di dalam penetapan kadar susut pengerinan yang dihitung adalah zat-zat yang menguap yang ada dalam simplisia termasuk air. Tujuan dari susut pengerinan adalah memberikan batasan maksimal (rentang) tentang besarnya senyawa yang hilang pada proses pengerinan.

Persentase rata-rata susut pengerinan serbuk buah mengkudu adalah 9,63±0,32. Hal ini menunjukkan bahwa susut pengerinan serbuk buah mengkudu telah memenuhi syarat, yaitu tidak lebih dari 10%. Hasil perhitungan persentase rata-rata susut pengerinan serbuk buah mengkudu terlampir pada lampiran 7.

4. Pembuatan Ekstrak Etanol Buah Mengkudu

Pembuatan ekstrak etanol buah mengkudu menggunakan metode remaserasi dengan perbandingan serbuk dan pelarut 1:10. Remaserasi dipilih karena pengerjaan dan peralatan yang digunakan sederhana, mudah dilakukan, mudah larut dalam pelarut dan untuk menghindari kerusakan senyawa aktif yang tidak tahan terhadap pemanasan (KemenKes 2009).

Tabel 3. Rendemen ekstrak etanol buah mengkudu

No.	Bobot serbuk (g)	Bobot ekstrak (g)	Rendemen (%)	Pustaka
1	500	151,2	30,2%	≥10,9% (KemenKes 2009)

Serbuk buah mengkudu yang digunakan sebanyak 500 g dengan etanol 96% sebanyak 5000 ml selama 18 jam. Ampas yang diperoleh ditambah setengah dari jumlah pelarut awal dengan perlakuan sama. Maserat yang diperoleh diuapkan menggunakan *rotary evaporator* pada 50°C sampai diperoleh ekstrak cair. Ekstrak cair diupkan kembali diatas *waterbath* hingga diperoleh ekstrak kental. Didapat ekstrak kental sebanyak 151,2 g dengan hasil rendemen 30,2%. Ekstrak buah

mengkudu pada penelitian ini sudah sesuai dengan persyaratan rendemen tidak <10,9%. Perhitungan rendemen ekstrak dapat dilihat pada lampiran 8.

5. Penetapan Kadar Air Ekstrak Etanol Buah Mengkudu

Ekstrak buah mengkudu sebanyak 20 g, diukur kadar airnya dengan alat *sterling bidwell* menggunakan pelarut toluen. Persyaratan kadar air ekstrak mengkudu yaitu kurang dari 10%, karena dengan jumlah kadar air tersebut merusak ekstrak dapat ditekan baik dalam pengolahan maupun waktu penyimpanan (KemenKes 2009). Cairan pembawa yang digunakan adalah toluen karena toluen memiliki berat jenis dan titik didih lebih besar daripada air serta tidak bercampur dengan air.

Tabel 4. Hasil penetapan kadar air ekstrak etanol buah mengkudu

No	Berat awal (gram)	Volume air (ml)	Kadar air (%)	Pustaka
1	20	2,0	10	≤10 %
2	20	1,8	9	(KemenKes 2009)
3	20	1,7	8,5	
Rata-rata ± SD		1,03	9,16 ±0,76	

Hasil perhitungan kadar air ekstrak buah mengkudu menggunakan alat *sterling bidwell* didapat kadar air rata-rata 9,16%. Ekstrak buah mengkudu pada penelitian ini sudah sesuai dengan persyaratan kadar air yaitu <10%. Hasil perhitungan kadar air ekstrak dapat dilihat pada lampiran 9.

6. Identifikasi Kandungan Senyawa Kimia Ekstrak Etanol Buah Mengkudu

Identifikasi senyawa kimia dalam ekstrak etanol buah mengkudu dilakukan dengan metode uji tabung. Hasil dari uji tabung dapat dilihat secara kualitatif menggunakan reaksi endapan dan warna untuk mengetahui kandungan flavonoid, saponin, alkaloid, dan tanin. Hasil identifikasi kandungan kimia ekstrak etanol buah mengkudu dapat dilihat pada tabel 5.

Tabel 5. Hasil identifikasi kandungan kimia ekstrak etanol buah mengkudu

Kandungan Kimia	Hasil Penelitian	Pustaka*	Interpretasi Hasil
Flavonoid	Warna jingga pada lapisan amil alkohol	Warna merah, kuning atau jingga pada lapisan amil alkohol (Harborne 2006).	+
Saponin	Buih tinggi 1-10 cm	Buih tinggi 1-10 cm (DepKes 1995).	+
Alkaloid	Terbentuk endapan putih atau kuning (Ekstrak + Reagen Mayer 2 tetes)	Terbentuk endapan putih (Mayer), kecoklatan dan atau hitam (Dragendorf) (Harborne 1987).	+
Tanin	Warna hijau kehitaman	Terbentuk warna biru atau hijau kehitaman (Harborne 2006).	+

Berdasarkan hasil identifikasi kualitatif pada tabel 7, dapat diketahui bahwa ekstrak etanol buah mengkudu positif mengandung senyawa flavonoid, tanin, saponin, alkaloid. Hasil positif flavonoid ditunjukkan dengan terbentuknya warna merah, kuning atau jingga pada lapisan amil alkohol. Jingga sampai merah untuk flavon, merah sampai merah tua flavonol, merah tua sampai magenta flavonon (Farnsworth 1966). Identifikasi senyawa kimia pada tabel hasil positif flavonoid ditunjukkan dengan adanya warna jingga pada lapisan amil alkohol, yang berarti sampel mengandung senyawa flavon.

Hasil positif saponin ditunjukkan dengan adanya buih konstan setinggi 1-10 cm pada sampel. Hasil positif alkaloid ditunjukkan dengan terbentuknya endapan putih atau kuning pada sampel yang diberi pereaksi mayer. Hasil positif tanin ditunjukkan dengan reaksi warna hijau kehitaman, yang berarti tannin yang terkandung dalam ekstrak etanol buah mengkudu adalah tanin katekol.

7. Uji Potensi Antidepresan Ekstrak Etanol Buah Mengkudu

Pengujian aktivitas antidepresan hewan uji mencit menggunakan metode *forced swim test* (FST) dilihat dari *immobility time* dan kadar gula darah pada mencit. FST merupakan salah satu metode yang sering digunakan untuk mengukur efek antidepresan pada hewan uji. Efek antidepresan diukur melalui *immobility time* yang lebih singkat dibandingkan dengan kelompok uji yang tidak diberikan obat antidepresan (Swati 2013). Induksi depresi dilakukan dengan memaksa hewan

untuk berenang, mencit direnangkan dalam silinder kaca berdiameter 25 cm, tinggi 23 cm, diisi air hingga ketinggian 12 cm, suhu air $\pm 23^{\circ}\text{C}$ (Istriningsih *et al.* 2018).

Hewan yang digunakan mencit putih jantang sebanyak 25 ekor dengan berat badan 20-30 g, diperoleh dari Pasar Burung Depok Manahan Surakarta. Dosis yang digunakan berdasar penelitian sebelumnya, dimana dosis tidak berefek toksik pada rentang dosis 25-100 mg untuk mencit (Lin *et al.* 2018). Ada 5 kelompok kontrol yang digunakan dalam penelitian diantaranya kontrol positif (amitriptilin 25 mg/kg BB), kontrol negatif (CMC), ekstrak etanol buah mengkudu dosis 25, 50 dan 100 mg/kg BB. Ekstrak diberikan dalam bentuk suspensi dengan konsentrasi 0,8%.

Amitriptilin merupakan antidepresan golongan trisiklik. Antidepresan trisiklik lebih baik dibanding senyawa penghambat monoamin oksidase (MAO-I) dan menimbulkan efek samping yang lebih rendah. Amitriptilin paling banyak digunakan untuk terapi depresi dan dianggap sebagai pengganti penghambat MAO yang tidak banyak digunakan lagi. Obat ini telah dibuktikan dapat mengurangi keadaan depresi, terutama depresi endogenik dan psikogenik. Perbaikan berwujud sebagai perbaikan suasana (mood), bertambahnya aktivitas fisik, kewaspadaan mental, perbaikan nafsu makan, dan pola tidur yang lebih baik, serta berkurangnya pikiran morbid. Obat ini tidak menimbulkan euphoria pada orang normal (Ebuehi 2008; Ganiswara 1995; Siswandono 1995).

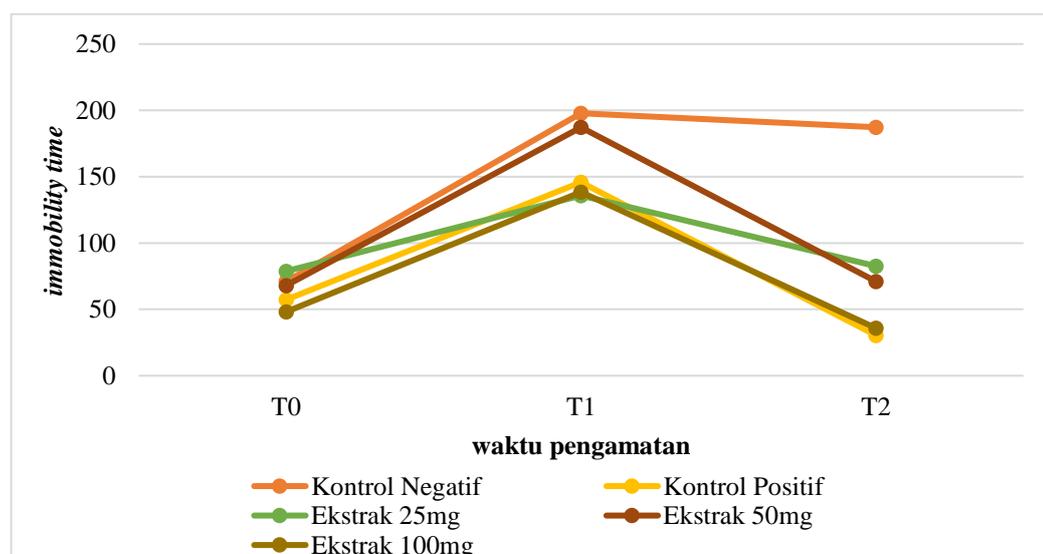
7.1 Pengamatan *Immobility Time*. Imobilitas didefinisikan waktu dimana binatang mengapung di permukaan dengan kaki depan bersama-sama dan hanya membuat gerakan-gerakan yang diperlukan untuk tetap bertahan. Data hasil yang diperoleh dianalisis menggunakan ANOVA. Pengujian dilakukan untuk melihat perbedaan signifikan antara 5 kelompok data hasil penelitian.

Tabel 6. *Immobility time* mencit putih jantan

Kelompok	Rata-rata±SD			Penurunan <i>immobility time</i>
	T0	T1	T2	%
I	71,0±32,8	197,8±65,8	187,2±9,9 ^b	5,4±6,3
II	57,2±29,1	145,8±87,6	30,4±7,1 ^a	79,1±26,7
III	78,8±25,1	135,8±40,8	82,6±15,1 ^{ab}	39,2±13,5
IV	68,0±32,4	187,2±22,9	71,0±25,1 ^{ab}	62,1±14,0
V	48,2±11,4	138,4±50,6	35,8±30,9 ^a	74,1±9,7

Keterangan:

- I = Kelompok negatif (Na CMC 0,5%)
 II = Kelompok positif (amitriptilin 25 mg/kg)
 III = Ekstrak buah mengkudu dengan dosis 25 mg/kg BB
 IV = Ekstrak buah mengkudu dengan dosis 50 mg/kg BB
 V = Ekstrak buah mengkudu dengan dosis 100 mg/kg BB
 a = Berbeda signifikan terhadap kelompok negatif ($p < 0,05$)
 b = Berbeda signifikan terhadap kelompok positif ($p < 0,05$)



Gambar 1. Rata-rata *immobility time* pada mencit putih jantan

Peningkatan *immobility time* diakibatkan oleh induksi depresi dengan metode FST. Dari data yang diperoleh kemudian dilakukan uji *paired test* untuk mengetahui peningkatan *immobility time* pada pengamatan sebelum induksi dan setelah induksi. Hasil analisis statistik menunjukkan nilai p pada data sebelum dan sesudah induksi kurang dari 0,05 yang berarti kedua data memiliki perbedaan yang signifikan. Penurunan *immobility time* yang terjadi diakibatkan karena adanya pemberhentian induksi depresi dan juga perlakuan terhadap mencit putih jantan

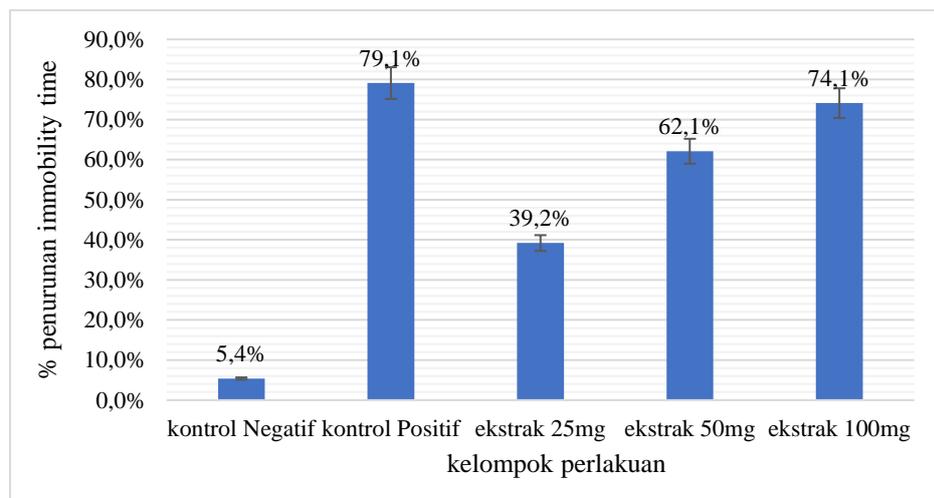
dengan berbagai kelompok kontrol. Data yang diperoleh kemudian dilakukan uji *paired test* untuk mengetahui penurunan *immobility time* pada pengamatan sebelum induksi dan setelah induksi. Hasil analisis statistik menunjukkan nilai p pada data sebelum dan sesudah induksi kurang dari 0,05 yang berarti kedua data memiliki perbedaan yang signifikan.

Data hasil penelitian yang berupa *immobility time* dianalisis dengan uji *one way anova* yang kemudian dilanjutkan dengan *post hoc*. Data diolah dengan program *Statistical Product and Service Solution (SPSS) for windows*.

Uji Normalitas menggunakan *shapiro wilk* dikarenakan analisis dilakukan kurang dari 50 sampel, dilakukan untuk melihat apakah data yang dianalisis terdistribusi normal atau tidak. Sebanyak 25 sampel yang dianalisis menggunakan *shapiro wilk*, menunjukkan data terdistribusi normal. Kontrol positif; negatif; ekstrak 25; 50; 100 mg/kg BB menunjukkan nilai $p > 0,05$ berturut-turut 0,776; 0,545; 0,286; 0,401; 0,180. Data terdistribusi normal, maka analisis dapat dilanjutkan menggunakan uji ANOVA. Data yang dianalisis terdistribusi normal dapat dilihat pada lampiran 16. Analisis *homogeneity of variances* menunjukkan nilai $p = 0,105 > 0,05$, maka H_0 diterima atau data semua kelompok yang diuji memiliki varians sama. Analisis ANOVA menunjukkan nilai $p = 0,000 < 0,05$, maka H_0 ditolak yang berarti data menunjukkan perbedaan signifikan pada hasil aktivitas antidepresan pada semua kelompok perlakuan.

Hasil uji *post hoc* menunjukkan perbedaan signifikan antara kelompok kontrol positif dengan negatif; ekstrak 25; 50 mg, nilai $p < 0,05$ berturut-turut 0,000; 0,003; 0,023, dan pada kontrol positif dengan ekstrak 100mg tidak terdapat perbedaan signifikan, nilai $p = 0,991 > 0,05$. Antara kelompok kontrol negatif dengan positif; ekstrak 25; 50; 100 mg menunjukkan perbedaan signifikan, nilai $p = 0,000 < 0,05$. Antara kelompok ekstrak 25 mg dengan kontrol positif; negatif; ekstrak 100 mg menunjukkan perbedaan signifikan, nilai $p < 0,05$ berturut-turut 0,003; 0,000; 0,007, dan ekstrak 25 dengan 50 mg tidak terdapat perbedaan signifikan, nilai $p = 0,868 > 0,05$. Antara kelompok ekstrak 50 mg dengan kontrol positif dan negatif menunjukkan perbedaan signifikan, nilai $p < 0,05$ berturut-turut 0,023; 0,000, ekstrak 50 dengan 25 mg tidak terdapat perbedaan signifikan, nilai p

0,868>0,05, dan ekstrak 50 dengan 100 mg tidak terdapat perbedaan signifikan, nilai p 0,058>0,05. Antara kelompok ekstrak 100 mg dengan kontrol negatif dan ekstrak 25 mg menunjukkan perbedaan signifikan, nilai p <0,05 berturut-turut 0,000; 0,007, ekstrak 100mg dengan kontrol positif tidak terdapat perbedaan signifikan, nilai p 0,991>0,05, dan pada ekstrak 100mg dengan ekstrak 50 mg tidak terdapat perbedaan signifikan, nilai p 0,058>0,05.



Gambar 2. Persentase penurunan *immobility time*

Dapat dilihat pada grafik bahwa rata-rata kelompok kontrol positif menunjukkan penurunan *immobility time* lebih baik dibandingkan dengan kontrol negatif. Persentase *immobility time* pada kelompok kontrol positif mengalami penurunan sebesar 79,1%. Rata-rata *immobility time* pada kelompok kontrol negatif mengalami penurunan sebesar 5,4%. Rata-rata *immobility time* pada kelompok ekstrak 25 mg/kg BB mengalami penurunan sebesar 39,2%. Rata-rata *immobility time* pada kelompok ekstrak 50 mg/kg BB terjadi penurunan sebesar 62,1%. Rata-rata *immobility time* pada kelompok ekstrak 100 mg/kg BB terjadi penurunan sebesar 74,1%. Penurunan *immobility time* yang paling mendekati kontrol positif ditunjukkan oleh ekstrak mengkudu dosis 100 mg/kg BB.

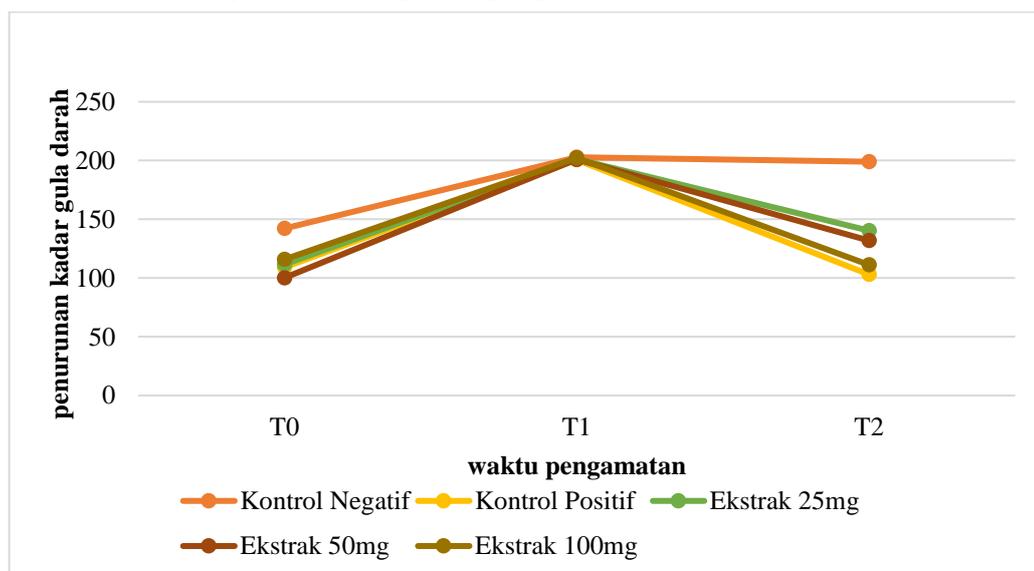
7.2 Pengecekan Kadar Gula Darah. Data hasil yang diperoleh dianalisis menggunakan ANOVA. Pengujian dilakukan untuk melihat perbedaan signifikan antara 5 kelompok data hasil percobaan.

Tabel 7. Kadar gula darah mencit putih jantan

Kelompok	Rata-rata±SD			Penurunan kadar gula darah
	T0	T1	T2	%
I	142,2±15,9	200,8±17,8	199,0±19,3 ^b	0,9±5,8
II	109,4±13,0	202,6±26,9	103,0±6,2 ^a	49,2±3,2
III	111,6±32,6	201,2±18,8	140,4±11,1 ^{ab}	30,0±4,4
IV	100,2±32,2	201,0±24,4	131,8±8,2 ^a	34,4±7,6
V	116,0±5,3	202,2±23,3	111,2±7,1 ^a	45,0±3,2

Keterangan:

- I = Kelompok negatif (Na CMC 0,5%)
- II = Kelompok positif (amitriptilin 25 mg/kg)
- III = Ekstrak buah mengkudu dengan dosis 25 mg/kg BB
- IV = Ekstrak buah mengkudu dengan dosis 50 mg/kg BB
- V = Ekstrak buah mengkudu dengan dosis 100 mg/kg BB
- a = Berbeda signifikan terhadap kelompok negatif ($p < 0,05$)
- b = Berbeda signifikan terhadap kelompok positif ($p < 0,05$)

**Gambar 3. Rata-rata kadar gula darah pada mencit putih jantan**

Peningkatan kadar gula darah diakibatkan oleh induksi depresi dengan metode FST. Dari data yang diperoleh kemudian dilakukan uji *paired test* untuk mengetahui peningkatan kadar gula pada pengamatan sebelum induksi dan setelah induksi. Hasil analisis statistik menunjukkan nilai p pada data sebelum dan sesudah induksi kurang dari 0,05 yang berarti kedua data memiliki perbedaan yang signifikan. Penurunan kadar gula darah yang terjadi diakibatkan karena adanya pemberhentian induksi depresi dan juga perlakuan terhadap mencit putih jantan dengan berbagai kelompok kontrol. Data yang diperoleh kemudian dilakukan uji

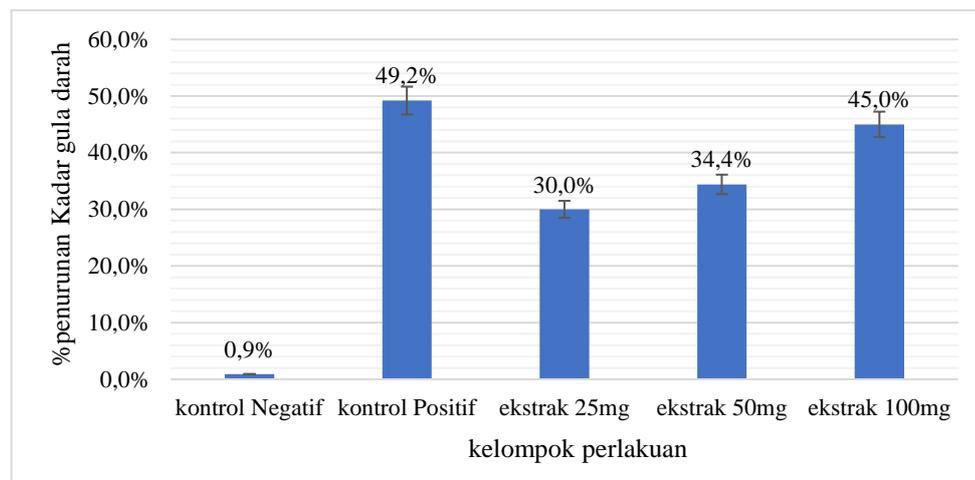
paired test untuk mengetahui penurunan kadar gula pada pengamatan sebelum induksi dan setelah induksi. Hasil analisis statistik menunjukkan nilai p pada data sebelum dan sesudah induksi kurang dari 0,05 yang berarti kedua data memiliki perbedaan yang signifikan.

Data hasil penelitian yang berupa gula darah dianalisis dengan uji *one way anova* yang kemudian dilanjutkan dengan *post hoc test*. Data diolah dengan program *Statistical Product and Service Solution (SPSS) for windows*.

Uji Normalitas, dilakukan untuk melihat apakah data yang dianalisis terdistribusi normal atau tidak. Uji normalitas menggunakan *shapiro wilk* dikarenakan analisis dilakukan pada <50 sampel. Data terdistribusi normal, maka analisis dapat dilanjut menggunakan uji ANOVA. Sebanyak 25 sampel dianalisis menggunakan *shapiro wilk*, menunjukkan data yang terdistribusi normal, kontrol positif; negatif; ekstrak 25; 50; 100 mg/kg BB dengan nilai $p > 0,05$ berturut-turut 0,366; 0,614; 0,541; 0,217; 0,918. Hasil analisis menunjukkan data yang terdistribusi normal (lampiran 16). Analisis *homogeneity of variances* menunjukkan nilai $p 0,060 > 0,05$, maka H_0 diterima atau data semua kelompok yang diuji memiliki varians sama. Analisis ANOVA menunjukkan nilai $p 0,000 < 0,05$, maka H_0 ditolak yang berarti data menunjukkan perbedaan signifikan pada hasil aktivitas antidepresan pada semua kelompok perlakuan (Lampiran 17).

Hasil uji *post hoc* menunjukkan perbedaan signifikan antara kelompok kontrol positif dengan kontrol negatif dan ekstrak 25 mg, nilai $p < 0,05$ berturut-turut 0,000; 0,007, pada kontrol positif dengan ekstrak 50 dan 100 mg tidak terdapat perbedaan signifikan, nilai $p > 0,05$ berturut-turut 0,054; 0,914. Antara kelompok kontrol negatif dengan positif; ekstrak 25; 50; 100 mg menunjukkan perbedaan signifikan, nilai $p 0,000 < 0,05$. Antara kelompok ekstrak 25 mg dengan kontrol positif; negatif; ekstrak 100 mg menunjukkan perbedaan signifikan, nilai $p < 0,05$ berturut-turut 0,007; 0,000; 0,045, dan ekstrak 25 dengan 50 mg tidak terdapat perbedaan signifikan, nilai $p 0,884 > 0,05$. Antara kelompok ekstrak 50 mg dengan kontrol negatif menunjukkan perbedaan signifikan, nilai $p 0,000 < 0,05$, ekstrak 50 dengan 25 mg tidak terdapat perbedaan signifikan, nilai $p 0,884 > 0,05$, serta tidak menunjukkan perbedaan signifikan antara ekstrak 50 mg dengan kontrol positif dan

ekstrak 100 mg, nilai $p < 0,005$ berturut turut 0,054; 0,252. Antara kelompok ekstrak 100 mg dengan kontrol negatif; ekstrak 25 mg menunjukkan perbedaan signifikan, nilai $p < 0,05$ berturut-turut 0,000; 0,045, ekstrak 100 mg dengan kontrol positif dan ekstrak 50 mg tidak terdapat perbedaan signifikan, nilai $p > 0,05$ berturut turut 0,914; 0,252. Hasil dari data yang dianalisis menunjukkan bahwa ekstrak etanol buah mengkudu 50 dan 100 mg/ kg BB tidak berbeda signifikan dengan kontrol positif.



Gambar 4. Persentase penurunan kadar gula darah

Dapat dilihat data pada grafik bahwa rata-rata kelompok kontrol positif menunjukkan penurunan kadar gula darah lebih baik dibandingkan dengan kontrol negatif. Persentase kadar gula darah pada kelompok kontrol positif mengalami penurunan sebesar 49,2%. Rata-rata kadar gula darah pada kelompok kontrol negatif mengalami penurunan sebesar 0,9%. Rata-rata kadar gula darah pada kelompok ekstrak 25 mg/kg BB mengalami penurunan sebesar 30,0%. Rata-rata kadar gula darah pada kelompok ekstrak 50 mg/kg BB terjadi penurunan sebesar 34,4%. Rata-rata kadar gula darah pada kelompok ekstrak 100 mg/kg BB terjadi penurunan sebesar 45,0%. Penurunan kadar gula darah paling mendekati kontrol positif ditunjukkan oleh ekstrak etanol buah mengkudu dosis 100 mg/kg BB.

Buah mengkudu memiliki sejarah tradisional panjang digunakan untuk pencegahan dan pengobatan banyak penyakit termasuk kanker, pilek, diabetes, flu, kecemasan, hipertensi, nyeri, dan gangguan kesehatan lainnya (Wang *et al.* 2002; McClatchey 2002). Penduduk pedesaan di Pasifik Selatan, buah mengkudu dianggap berguna untuk pengobatan kecemasan dan depresi, juga dikaitkan dengan

peningkatan suasana hati wanita menopause. Jus buah mengkudu telah ditunjukkan dapat ditoleransi dengan baik, bahkan pada dosis tinggi (Pandu *et al.* 2005; West *et al.* 2009; Langford *et al.* 2004).

Beberapa senyawa yang terkandung dalam buah mengkudu memiliki aktivitas menghambat kerja enzim monoamine oksidase. Hambatan ini mengakibatkan terjadinya peningkatan monoamine yang kemudian menyebabkan terjadinya peningkatan kadar epinefrin, norepinefrin, dan serotonin. Efek yang ditimbulkan pada peningkatan kadar serotonin dan norepineprin di otak kemudian akan berimplikasi pada perbaikan suasana perasaan (mood), bertambahnya aktivitas fisik, peningkatan nafsu makan dan waktu tidur yang lebih baik (Syarif 2011). Senyawa alkaloid, flavonoid, saponin dan tanin memiliki aktivitas sebagai antidepresan dengan mekanisme yang berbeda-beda. Aktivitas antidepresan tersebut dapat dilihat dari penurunan *immobility time* dan kadar gula darah yang diukur pada kelompok kontrol.

Efek antidepresan dari ekstrak buah mengkudu diselidiki secara *in vitro* dengan Monoamine Oksidase (MAO) A dan B bioassay. Sebuah studi fitokimia dari ekstrak paling aktif menyebabkan isolasi sembilan senyawa. Tiga senyawa diantaranya dua flavonoid, kaempferol dan quercetin, serta satu lignan, 3,4,3',4'tetrahydroxy-9,7"-epoxylignano-7",9'-lactone, ditemukan sebagai penghambat MAO-A dan B yang kuat. Hasil penelitian menunjukkan bahwa buah mengkudu adalah penghambat MAO-A dan MAO-B alami, yang melibatkan efek sinergis dari berbagai komponen aktif (Deng 2011). Senyawa lain yang juga terkandung dalam buah mengkudu yaitu scopoletin memiliki aktivitas sebagai antidepresi dengan melibatkan reseptor serotonin (Capra *et al.* 2010).

Pada penelitian lain menyatakan bahwa kandungan flavonoid pada bunga cengkeh dinilai bertanggung jawab terhadap aktivitas yang diberikan melalui beberapa aktivitas farmakologi pada susunan saraf pusat, seperti menghambat reuptake dari neurotransmitter monoamine yang ditunjukkan dengan penurunan *immobility time* (Mathiazhagan 2013).

Alkaloid pada tanaman *Aconitum baicalense* terbukti memiliki aktivitas antidepresan dengan durasi *immobility time* yang lebih rendah dibandingkan

kelompok kontrol tanpa pemberian apapun. Alkaloid pada tanaman ini memiliki aktivitas antidepresan dengan mengubah sensitivitas dari serotonin (Nesterova 2011). Alkaloid lain yang diperoleh dari tanaman *Piper longum* dapat menurunkan durasi *immobility time* pada hewan uji pada *forced swim test*. Alkaloid piperine terbukti mampu meningkatkan kadar serotonin pada hipokampus dan *frontal cortex* pada tikus yang kemudian menimbulkan efek antidepresan (Mao 2011).

Saponin dari tanaman *Panax notoginseng* diketahui dapat menurunkan *immobility time* pada FST secara signifikan. Efek antidepresan dari saponin yang terkandung dari tanaman *Panax notoginseng* dihubungkan dengan peningkatan kadar serotonin dan norepinefrin pada susunan saraf pusat, dan mempengaruhi sintesis dan metabolisme dari dopamine (Yao 2012).

Tanin yang diperoleh dari ekstrak air *Terminalia chebula* memberikan aktivitas antidepresan pada metode FST. Tanin mampu menurunkan durasi *immobility time* yang lebih baik dibandingkan pemberian imipramine sebagai kontrol positif. Tanin menunjukkan efek seperti non selektif inhibitor monoamine-oksidadase dengan meningkatkan kadar neurotransmitter monoamin di otak, serta menurunkan stres oksidatif yang diproduksi selama depresi (Shekar 2012).

Efek antidepresan dapat disebabkan oleh adanya penurunan *immobility time* pada hewan uji dengan metode *forced swim test*. Semakin rendah nilai *immobility time* dari hewan uji dapat diindikasikan bahwa hewan uji tidak sedang dalam kondisi depresi, sedangkan ketika dalam kondisi depresi akan terjadi peningkatan durasi *immobility time* atau keadaan putus asa pada hewan uji. Pemberian ekstrak mengkudu menunjukkan penurunan *immobility time* yang cukup baik, walaupun belum mampu memberikan persentase yang lebih besar dibandingkan kontrol positif. Senyawa alkaloid, flavonoid, tanin, dan saponin disebutkan berperan terhadap penurunan *immobility time* melalui beberapa mekanisme yang berbeda (Bahramsoltani 2015).

Kelompok kontrol positif amitriptilin memiliki persentase penurunan *immobility time* tertinggi. Amitriptilin bekerja dengan menghambat ambilan kembali neuro-transmitter di otak, dimana terjadi hambatan re-uptake dari noradrenalin dan serotonin di otak (Syarif 2011). Perbaikan mood atau suasana hati

yang dialami juga akan disertai dengan bertambahnya aktivitas fisik pada kondisi depresi. Pada hewan uji, perbaikan ini mengakibatkan terjadinya peningkatan aktivitas dari hewan uji ketika dilakukan FST, dimana hewan uji cenderung bergerak lebih aktif didalam air untuk menyelamatkan diri dan tidak berada lama dalam kondisi diam/putus asa.

Penelitian lain yang dilakukan McCowen (2001), menunjukkan bahwa terdapat hubungan tingkat depresi dengan kadar gula darah pada pasien nondiabetes yang dirawat di ICU. Fenomena hiperglikemia akibat stres berasal dari pelepasan berlebihan hormon dan sitokin pengatur, dengan demikian semakin sakit pasien, secara umum, semakin besar kemungkinan terjadinya peningkatan glukosa darah. Penelitian menunjukkan adanya korelasi positif yang signifikan antara depresi dengan hiperglikemi, artinya semakin tinggi tingkat depresi maka semakin tinggi pula kadar gula darah.



Gambar 5. Skema peningkatan kadar gula darah akibat depresi

Depresi dapat menyebabkan peningkatan aktivitas sumbu HPA (*Hipotalamus Pituitary Adrenal*). Hipotalamus akan melepaskan *Corticotropic Releasing Hormone* (CRH). Hipersekresi CRH merupakan gangguan sumbu HPA yang sangat penting pada depresi. Terjadinya hipersekresi CRH diduga akibat adanya gangguan pada sistem umpan balik kortisol atau adanya kelainan sistem monoaminergik dan neuromodulator yang mengatur CRH. Peningkatan CRH ini akan berakibat tingginya sintesa dan pengeluaran ACTH (*Adrenocorticotropic Hormone*) oleh hipofisis. ACTH akan memacu korteks adrenal sehingga sekresi kortisol akan bertambah. Akibat hiperaktivitas sumbu HPA produksi kortisol akan bertambah dan kadar gula darah akan naik. Terjadilah lingkaran kejadian, dimana stress akan menimbulkan gangguan sumbu HPA yang dapat berakhir dengan terjadinya peningkatan kadar gula darah (Tarno 2004).

Efek antidepresan pada ekstrak etanol buah mengkudu yang diamati pada penelitian ini telah terbukti mampu menurunkan *immobility time* dan kadar gula

darah secara signifikan. Kandungan senyawa yang terdapat dalam ekstrak etanol buah mengkudu memiliki mekanisme kerja yang hampir sama dengan obat antidepresan golongan trisiklik yaitu amitriptilin. Ekstrak etanol buah mengkudu dosis 25, 50, 100 mg/kg BB memiliki pengaruh terhadap penurunan *immobility time* dan kadar gula darah. Ekstrak etanol buah mengkudu dosis 100 mg/kg BB menunjukkan penurunan *immobility time* serta kadar gula darah yang paling tinggi dan mendekati kontrol positif.