

BAB IV

HASIL DAN PEMBAHASAN

A. Hasil Penelitian Daun Mengkudu

1. Hasil determinasi tanaman mengkudu

Determinasi tanaman mengkudu dilakukan di Balai Besar Penelitian dan Pengembangan Tanaman Obat dan Obat tradisional Tawangmangu, Karanganyar, Jawa Tengah. Determinasi bertujuan untuk mengetahui tanaman yang diambil adalah benar-benar tanaman yang digunakan dalam penelitian dengan mencocokkan ciri morfologis tanaman. Berdasarkan surat keterangan hasil determinasi nomor YK.01.03/2/1258/2019, dinyatakan bahwa sampel tersebut adalah mengkudu (*Morinda citrifolia* (L.) Merr.). Surat keterangan hasil determinasi dapat dilihat pada Lampiran 2.

2. Hasil pengambilan bahan dan pembuatan serbuk daun mengkudu

Daun mengkudu dalam penelitian ini diperoleh dari desa Legundi di daerah Ngawi, Jawa Timur pada bulan November 2018 sebanyak 5,5 kg. Setelah dikeringkan, diperoleh berat daun mengkudu kering sebanyak 1800 g. Kemudian daun mengkudu yang telah dikeringkan tersebut dihitung bobot kering terhadap berat basah sehingga diperoleh rendemen daun mengkudu adalah 32,7% (Tabel 1). Hasil perhitungan rendemen dapat dilihat pada Lampiran 4.

Tabel 1. Hasil perhitungan rendemen daun mengkudu

Berat basah (kg)	Berat kering (kg)	Rendemen (%)
5,5	1,8	32,7

Daun mengkudu yang telah kering dibuat serbuk dengan menggunakan mesin giling dan kemudian diayak menggunakan ayakan nomor 40. Tujuan simplisia dibuat serbuk adalah untuk memperbesar luas permukaan kontak serbuk dengan pelarut pada saat ekstraksi, sehingga senyawa aktif akan terekstrak lebih banyak dan prosesnya lebih cepat.

3. Hasil pembuatan ekstrak etanol daun mengkudu

Pembuatan ekstrak etanol daun mengkudu menggunakan metode remaserasi dengan perbandingan serbuk dan pelarut adalah 1:10. Serbuk daun

mengkudu yang digunakan adalah 500 gram dengan pelarut etanol 96% sebanyak 5 liter kemudian di saring dan ampasnya ditambah pelarut etanol 96% 2,5 liter dan di saring kembali.

Tabel 2. Hasil persentase rendemen serbuk daun mengkudu

Bobot serbuk (gram)	Bobot ekstrak (gram)	Rendemen (%)
500	91,8	18,36

Tabel 2 menunjukkan bahwa total senyawa aktif pada serbuk daun mengkudu sebanyak 500 gram dengan hasil ekstrak sebanyak 91,8 gram menghasilkan total senyawa aktif yang terkandung didalamnya sebesar 18,36%. Hasil perhitungan rendemen dapat dilihat pada Lampiran 4.

4. Hasil penetapan susut pengeringan daun mengkudu

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

Tabel 3. Persentase penetapan susut pengeringan serbuk daun mengkudu

Replikasi	Serbuk daun mengkudu (g)	Susut kering (%)	Pustaka (Katno <i>et al.</i> 2008) (%)
Replikasi 1	2,0	9,5	≤10
Replikasi 2	2,0	9,5	
Replikasi 3	2,0	9,2	
Rata-rata ± SD	2,0	9,4±0,173	

Tabel 3 menunjukkan persentase rata-rata susut pengeringan pada serbuk daun mengkudu yaitu 9,4±0,173. Menurut Katno *et al.* (2008), kadar lembab serbuk simplisia tidak boleh lebih dari 10%. Kadar lembab yang kurang dari 10% menyebabkan sel dalam keadaan mati, enzim tidak aktif serta bakteri dan jamur tidak tumbuh, sehingga bahan lebih awet. Hal ini menunjukkan bahwa susut pengeringan serbuk daun mengkudu telah memenuhi syarat. Hasil perhitungan persentase rata-rata susut pengeringan serbuk daun mengkudu terlampir pada Lampiran 5.

5. Hasil penetapan kadar air ekstrak daun mengkudu

Kadar air bertujuan untuk menetapkan residu air setelah proses pengentalan atau pengeringan.

Tabel 4. Persentase penetapan kadar air ekstrak daun mengkudu

Replikasi	Ekstrak daun mengkudu (g)	Volume air (mL)	Kadar air (%)	Pustaka (Harjadi 1993) (%)
Replikasi 1	20,0	1,6	8	≤10
Replikasi 2	20,0	1,8	9	
Replikasi 3	20,0	2	10	
Rata-rata ± SD	20,0	1,8±0,2	9±1	

Tabel 4 menunjukkan persentase rata-rata kadar air pada ekstrak daun mengkudu yaitu 9±1. Menurut Harjadi (1993), kadar air yang melebihi 10% dalam suatu bahan dapat menyebabkan mudahnya bahan ditumbuhi mikroba. Hal ini menunjukkan bahwa kadar air ekstrak daun mengkudu telah memenuhi syarat, yaitu tidak lebih dari 10%. Hasil perhitungan persentase rata-rata kadar air serbuk daun mengkudu terlampir pada Lampiran 6.

6. Hasil identifikasi kandungan senyawa kimia serbuk dan ekstrak daun mengkudu

Kandungan senyawa fitokimia yang dimiliki daun mengkudu antara lain saponin, triterpen, tanin, alkaloid, glikosida iridoid, dan flavonoid (Sabirin *et al.* 2013). Penelitian lain yang dilakukan oleh Evacuasiyany *et al.* (2010) menunjukkan hasil analisa uji kualitatif fitokimia dari daun mengkudu meliputi senyawa flavonoid, xeronin, dan asam-asam amino. Identifikasi kandungan senyawa kimia serbuk dan ekstrak etanol daun mengkudu dilakukan dengan menggunakan metode uji tabung. Hasil dari metode tabung dapat dilihat secara kualitatif menggunakan reaksi warna untuk mengetahui kandungan alkaloid, flavonoid, saponin, dan tanin. Hasil identifikasi senyawa kimia yang terkandung dalam ekstrak etanol daun mengkudu dapat dilihat pada Tabel 5. Berdasarkan pengujian tersebut ekstrak etanol daun mengkudu mengandung flavonoid, tanin, alkaloid, dan saponin (Lampiran 13). Hal ini menunjukkan bahwa kandungan senyawa kimia ekstrak etanol daun mengkudu sesuai dengan penelitian Sabirin *et al.* (2013). Flavonoid telah diteliti memiliki berbagai aktivitas biologis seperti

kanker, antiviral, antiinflamasi, mengurangi resiko penyakit kardiovaskuler dan penangkap radikal bebas (Amic *et al.* 2003).

Tabel 5. Hasil identifikasi kandungan kimia serbuk dan ekstrak daun mengkudu

No.	Kandungan kimia	Hasil	Pustaka DepKes (1995)	Keterangan
1	Flavonoid	Jingga pada lapisan amil alkohol	Merah/kuning/jingga pada lapisan amil alkohol	(+)
2	Tanin	Hijau kehitaman	Hijau kehitaman	(+)
3	Alkaloid	Timbul endapan	Timbul endapan	(+)
4	Saponin	Timbul buih	Timbul buih stabil 10 menit	(+)

Hasil identifikasi kandungan senyawa alkaloid, saponin, dan tanin pada Tabel 5 menunjukkan hasil yang positif.

B. Hasil Waktu Imobilitas dan Kadar Gula Darah

1. Penetapan dosis

Pada kelompok I (kontrol negatif) diberikan Na CMC 0,5%, kelompok II (kontrol positif) diberikan Amitriptyline 25 mg/kg BB, kelompok III, IV, dan V diberikan dosis ekstrak etanol daun mengkudu yang mengacu pada penelitian (Serafini *et al.* 2011) yaitu 100, 200, dan 400 mg/kg BB. Pemberian sediaan uji diberikan sesuai berat badan setiap hewan uji. Perhitungan dosis terdapat pada Lampiran 9.

2. Hasil induksi FST pada mencit

Hewan uji setelah di adaptasi selama 7 hari kemudian diukur *immobility time* nya sebagai waktu awal (T0), kemudian diinduksi secara FST selama 2 minggu dengan durasi 8 menit setiap hari dan pada hari ke 15 diukur kembali *immobility time* nya sebagai waktu setelah induksi (T1). Data yang didapat kemudian di analisis statistik menggunakan uji *Paired Samples T Test*. Hasil dari analisis didapatkan nilai sig (2-tailed) = 0,000 ($p < 0,05$) (Lampiran 14) yang berarti menunjukkan adanya perbedaan yang nyata pada kedua waktu tersebut.

3. Hasil *immobility time* pada mencit

Pengukuran aktivitas antidepresan dilakukan dengan menggunakan parameter *forced swim test* yang sesuai dengan metode yang diterangkan oleh (Istriningsih *et al.* 2018).

Tabel 6. Hasil *immobility time* pada mencit

Kelompok	Rata-rata <i>immobility time</i> (detik) + SD			Daya penurunan <i>immobility time</i> (%)
	T0	T1	T2	
I	114,8±35,90	291,8±31,15	215±60,30 ^{bcd}	26,32±18,70
II	98,6±40,42	285,2±35,45	56±32,56 ^{acd}	80,36±10,62
III	134,6±39,82	268±24,75	136±21,61 ^{abe}	49,25±9,68
IV	143,8±19,32	272,6±29,10	128±26,16 ^{abe}	53,04±12,13
V	64±7,56	288,8±19,32	67±14,04 ^{acd}	76,80±3,54

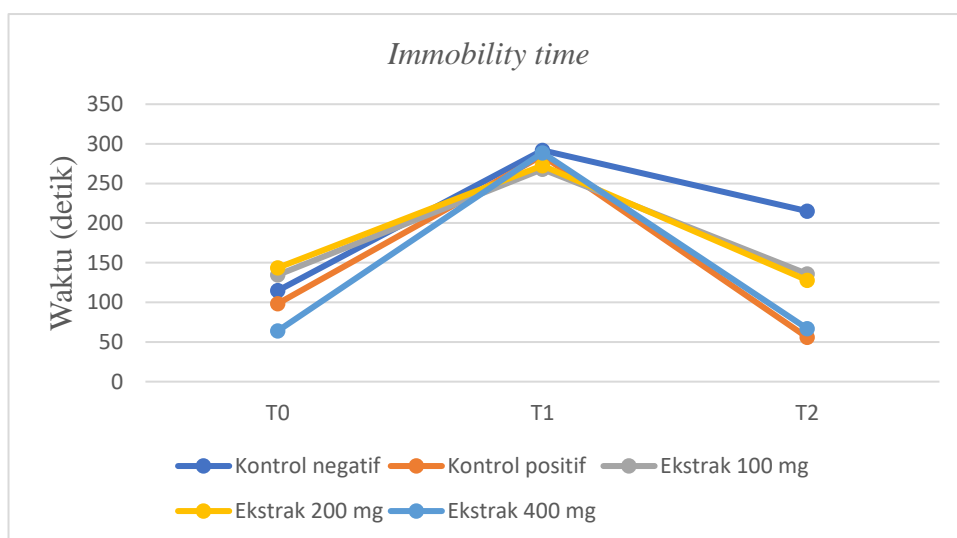
Keterangan

- I = Kelompok negatif (Na CMC 0,5%)
 II = Kelompok positif (Amitriptyline)
 III = Ekstrak buah mengkudu dengan dosis 100 mg/kg BB
 IV = Ekstrak buah mengkudu dengan dosis 200 mg/kg BB
 V = Ekstrak buah mengkudu dengan dosis 400 mg/kg BB
 a = Berbeda signifikan terhadap kelompok negatif ($p < 0,05$)
 b = Berbeda signifikan terhadap kelompok positif ($p < 0,05$)
 c = Berbeda signifikan terhadap kelompok dosis 100 mg/kg BB
 d = Berbeda signifikan terhadap kelompok dosis 200 mg/kg BB
 e = Berbeda signifikan terhadap kelompok dosis 400 mg/kg BB

Mencit putih jantan diadaptasi selama 1 minggu kemudian diukur waktu imobilitas sebagai waktu awal (T0). Mencit dibuat depresi dengan metode *forced swimming test* selama 14 hari dengan durasi 8 menit dan diukur waktu imobilitas sebagai waktu tanda mencit sudah mengalami depresi (T1). Pada hari ke-15 sampai 28 mencit diberikan Amitriptyline, CMC 0,5%, dan ekstrak daun mengkudu dosis 100, 200, dan 400 mg/kg BB mencit, kemudian dilakukan pengukuran *immobility time* dengan uji FST selama 8 menit dan pengukuran waktu imobilitas dilakukan pada 6 menit terakhir (T2).

Uji normalitas data dengan menggunakan *shapiro wilk* karena sampel yang akan dianalisis kurang dari 50 sampel yaitu 25 sampel. Hasil dari analisis *shapiro wilk* menunjukkan bahwa data terdistribusi normal (Lampiran 14), sehingga analisis dapat dilanjutkan dengan analisis variansi (ANOVA). Hasil analisis dengan uji *homogeneity of variance*, nilai signifikansi yang didapatkan adalah 0,080 ($p > 0,05$) maka H_0 diterima atau dari semua kelompok pengujian mempunyai varians yang sama. Kemudian, dari analisis uji ANOVA didapatkan nilai $p = 0,000$ ($p < 0,05$) yang berarti menunjukkan adanya perbedaan yang nyata pada hasil *immobility time* pada semua kelompok perlakuan.

Tabel 6 menunjukkan hasil waktu imobilitas pada penelitian ini terdapat perbedaan bermakna antara kelompok kontrol Amitriptyline dengan kontrol Na CMC 0,5% dengan nilai $p = 0,000$ ($<0,05$) dan kelompok kontrol Amitriptyline dengan kelompok 3 dan 4 dengan nilai $p = 0,004$ dan $0,008$ ($<0,05$). Antara kelompok kontrol Amitriptyline dengan kelompok 5 tidak terdapat perbedaan yang bermakna dengan nilai $p = 0,659$ ($>0,05$). Antara kelompok 3 dengan 4 tidak terdapat perbedaan bermakna dengan nilai $p = 0,748$ ($>0,05$).



Gambar 1. Rata-rata *immobility time* pada waktu T0, T1, dan T2.

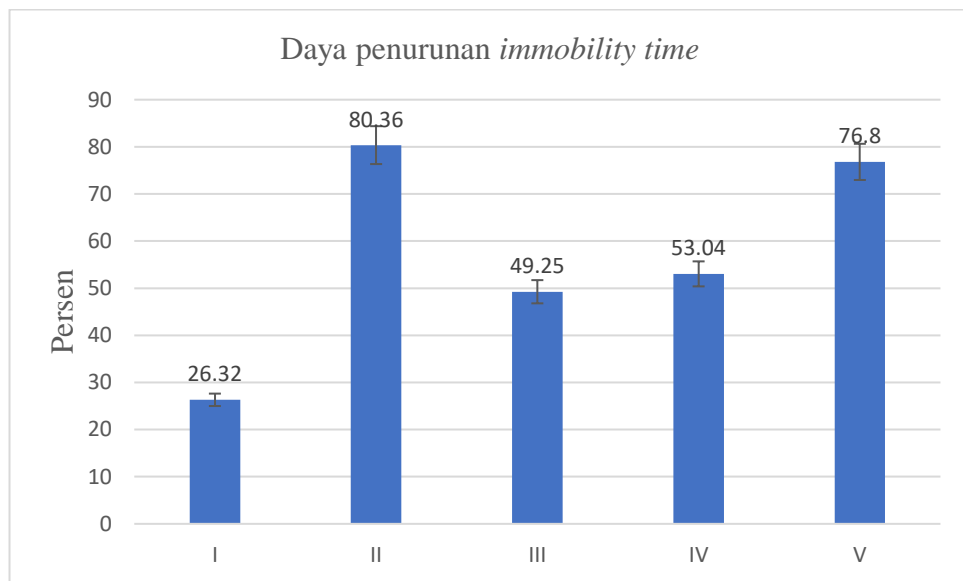
Keterangan

T0 = Waktu imobilitas setelah adaptasi 1 minggu

T1 = Waktu imobilitas setelah induksi FST 2 minggu

T2 = Waktu imobilitas setelah perlakuan 2 minggu

Gambar 7 menunjukkan pada waktu T0 mencit belum mengalami depresi yang ditandai dengan waktu imobilitas yang singkat. Setelah induksi depresi secara FST mencit sudah mengalami depresi yang ditandai dengan waktu imobilitas yang lama. Kemudian, setelah diberikan perlakuan mencit sudah tidak mengalami depresi lagi yang ditandai dengan kembalinya waktu imobilitas yang singkat.



Gambar 2. Daya penurunan *immobility time* tiap kelompok.

Keterangan

- I = Kelompok negatif (Na CMC 0,5%)
- II = Kelompok positif (Amitriptyline)
- III = Ekstrak daun mengkudu dengan dosis 100 mg/kg BB
- IV = Ekstrak daun mengkudu dengan dosis 200 mg/kg BB
- V = Ekstrak daun mengkudu dengan dosis 400 mg/kg BB

Gambar 8 menunjukkan persentase penurunan *immobility time* yang besar terdapat pada kelompok kontrol positif Amitriptyline, yaitu sebesar 80,36% diikuti oleh kelompok ekstrak 400 mg/kg BB sebesar 76,80%, ekstrak 200 mg/kg BB sebesar 53,04%, ekstrak 100 mg/kg BB sebesar 49,25% dan kontrol negatif Na CMC sebesar 26,32%.

4. Hasil kadar gula darah pada mencit

Pengukuran kadar gula darah dilakukan dengan menggunakan alat *Blood Glucosemeter Smartscan* melalui vena ekor mencit, dalam waktu 15 detik pada layar alat tertera kadar gula darah dalam satuan mg/dL (Soemardji 2004).

Tabel 7. Hasil kadar gula darah pada mencit

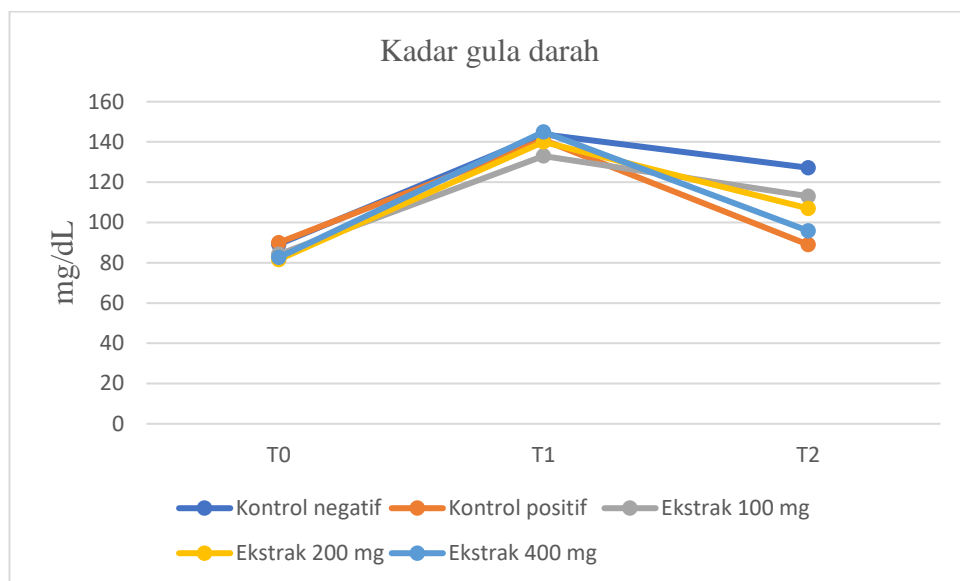
Kelompok	Rata-rata gula darah (mg/dL) + SD			Daya penurunan kadar gula darah (mg/dL)
	T0	T1	T2	
I	89,2±9,58	143,8±3,97	127,2±3,71 ^{bcd}	11,54±5,75
II	90±9,21	141±8,79	89±7,51 ^{acd}	36,88±2,31
III	84,2±10,96	133±7,40	113±3,63 ^{abe}	15,04±3,57
IV	81,6±7,86	140±7,21	107±2,61 ^{abe}	23,57±3,37
V	82,6±6,18	145±6,16	95,8±4,17 ^{acd}	33,93±3,43

Keterangan

- I = Kelompok negatif (Na CMC 0,5%)
- II = Kelompok positif (Amitriptyline)
- III = Ekstrak buah mengkudu dengan dosis 100 mg/kg BB
- IV = Ekstrak buah mengkudu dengan dosis 200 mg/kg BB
- V = Ekstrak buah mengkudu dengan dosis 400 mg/kg BB
- a = Berbeda signifikan terhadap kelompok negatif ($p < 0,05$)
- b = Berbeda signifikan terhadap kelompok positif ($p < 0,05$)
- c = Berbeda signifikan terhadap kelompok dosis 100 mg/kg BB
- d = Berbeda signifikan terhadap kelompok dosis 200 mg/kg BB
- e = Berbeda signifikan terhadap kelompok dosis 400 mg/kg BB

Mencit putih jantan diadaptasi selama 1 minggu kemudian diukur kadar gula darah sebagai waktu awal (T0). Mencit dibuat depresi dengan metode *forced swimming test* selama 14 hari dengan durasi 8 menit dan diukur kadar gula darah sebagai waktu tanda mencit sudah mengalami depresi (T1). Pada hari ke-15 sampai 28 mencit diberikan Amitriptyline, CMC 0,5%, dan ekstrak daun mengkudu dosis 100, 200, dan 400 mg/kg BB mencit, kemudian dilakukan pengukuran kadar gula darah dengan alat *Blood Glucosemeter Smartscan* untuk melihat penurunan gula darah setelah induksi FST (T2).

Uji normalitas data dengan menggunakan *shapiro wilk* karena sampel yang akan dianalisis kurang dari 50 sampel yaitu 25 sampel. Hasil dari analisis *shapiro wilk* menunjukkan bahwa data terdistribusi normal (Lampiran 14), sehingga analisis dapat dilanjutkan dengan analisis variansi (ANOVA). Hasil analisis dengan uji *homogeneity of variance* nilai signifikansi yang didapatkan adalah 0,187 ($p > 0,05$) maka H_0 diterima atau dari semua kelompok pengujian mempunyai varians yang sama. Kemudian, dari analisis uji ANOVA didapatkan nilai $p = 0,000$ ($p < 0,05$) yang berarti menunjukkan adanya perbedaan yang nyata pada hasil penurunan gula darah pada semua kelompok perlakuan.



Gambar 3. Rata-rata gula darah pada waktu T0, T1, dan T2.

Keterangan

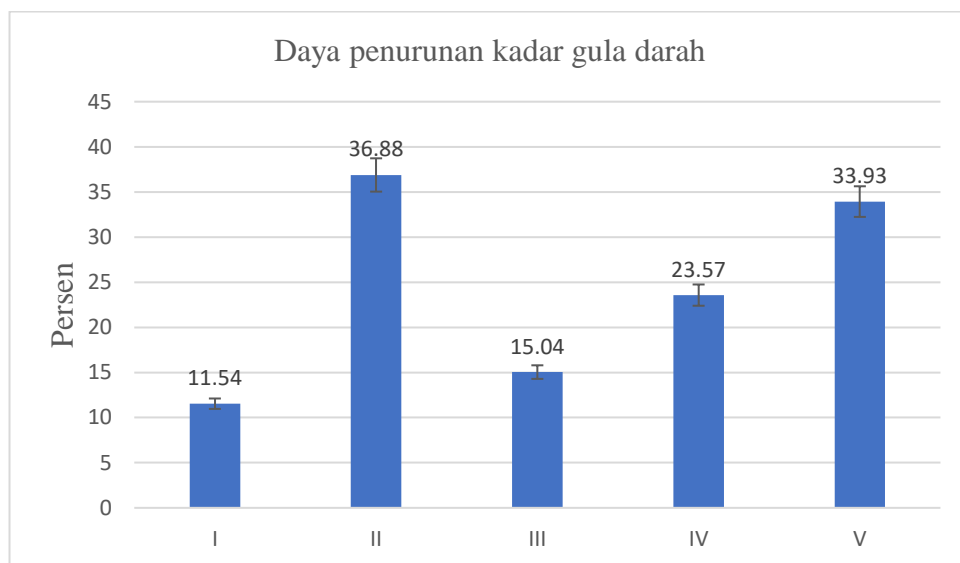
T0 = Kadar gula darah setelah adaptasi 1 minggu

T1 = Kadar gula darah setelah induksi FST 2 minggu

T2 = Kadar gula darah setelah perlakuan 2 minggu

Gambar 9 menunjukkan pada waktu T0 mencit belum mengalami depresi yang ditandai dengan kadar gula darah yang normal. Setelah induksi depresi secara FST mencit sudah mengalami depresi yang ditandai naiknya kadar gula darah. Kemudian, setelah diberikan perlakuan mencit sudah tidak mengalami depresi lagi yang ditandai dengan menurunnya kadar gula darah.

Hasil gula darah pada penelitian ini menunjukkan terdapat perbedaan bermakna antara kelompok kontrol Amitriptyline dengan kontrol Na CMC 0,5% dengan nilai $p = 0,000$ ($<0,05$) dan kelompok kontrol Amitriptyline dengan kelompok 3 dan 4 dengan nilai $p = 0,000$ dan $0,000$ ($<0,05$). Antara kelompok kontrol Amitriptyline dengan kelompok 5 tidak terdapat perbedaan yang bermakna dengan nilai $p = 0,058$ ($>0,05$). Antara kelompok 3 dengan 4 tidak terdapat perbedaan bermakna dengan nilai $p = 0,092$ ($>0,05$).



Gambar 4. Daya penurunan kadar gula darah tiap kelompok.

Keterangan

- I = Kelompok negatif (Na CMC 0,5%)
- II = Kelompok positif (Amitriptyline)
- III = Ekstrak daun mengkudu dengan dosis 100 mg/kg BB
- IV = Ekstrak daun mengkudu dengan dosis 200 mg/kg BB
- V = Ekstrak daun mengkudu dengan dosis 400 mg/kg BB

Gambar 10 menunjukkan persentase penurunan kadar gula darah yang besar terdapat pada kelompok kontrol positif Amitriptyline, yaitu sebesar 36,88% diikuti oleh kelompok ekstrak 400 mg/kg BB sebesar 33,93%, ekstrak 200 mg/kg BB sebesar 23,57%, ekstrak 100 mg/kg BB sebesar 15,04% dan kontrol negatif Na CMC sebesar 11,54%.

Kelompok I diberi perlakuan Na CMC, kelompok II Amitriptyline, kelompok III, IV, dan V diberikan perlakuan ekstrak etanol daun mengkudu dengan dosis 100, 200, dan 400 mg/kg BB. Ketiga dosis ekstrak etanol daun mengkudu menunjukkan dapat berpengaruh terhadap penurunan waktu imobilitas dan gula darah pada mencit yang diinduksi depresi dengan FST. Senyawa flavonoid yang terdapat pada ekstrak etanol daun mengkudu berkhasiat sebagai antidepresan yang bekerja dengan mengatur penggunaan *monoamine neurotransmitter* pada otak. Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Sang *et al.* (2005), didapat hasil isolasi senyawa flavonoid 5 glikosida flavonol yaitu, kuersetin-3-O- β -D-glukopiranosida ; kaemperol-3-O- α -L-ramnapirosil (1 \rightarrow 6)- β -D-glukopiranosida ; kuersetin-3-O- α -L-ramnapirosil (1 \rightarrow 6)- β -D-glukopiranosida ; kuersetin – 3 – O – β – D –

glukopiranosil - (1→2) - [α -L-rhamnopyranosil-(1→6)- β -D-glukopiranosida dan kaempferol-3-O- β -D-glukopiranosil (1→2)-[α -L-rhamnopyranosil (1→6) β -D-galakopiranosida. Flavonoid dinilai bertanggung jawab terhadap aktivitas yang diberikan melalui beberapa aktivitas farmakologi pada susunan saraf pusat, seperti menghambat *reuptake* dari *monoamine neurotransmitter* (Nuzband 2014).

Pada penelitian lain menyatakan bahwa kandungan flavonoid pada bunga cengkeh dinilai bertanggung jawab terhadap beberapa aktivitas farmakologi pada susunan saraf pusat, seperti menghambat *reuptake* dari *monoamine neurotransmitter* yang ditunjukkan dengan penurunan *immobility time*. Dilaporkan juga bahwa flavonoid menunjukkan efek penghambatan dari enzim *monoamine oxidase* pada penelitian *in vitro* (Mathiazhagan 2013).

Beberapa jenis alkaloid pada tanaman *Aconitum baicalense* terbukti memiliki aktivitas antidepresan dengan durasi *immobility time* yang lebih rendah dibandingkan dengan kelompok kontrol tanpa pemberian apapun. Alkaloid pada tanaman ini dianggap memiliki aktivitas antidepresan dengan mengubah sensitivitas dari serotonin (Nesterova 2011). Alkaloid lain yang diperoleh dari tanaman *Piper longum* juga dapat menurunkan durasi *immobility time* pada hewan uji secara FST, dimana alkaloid piperine terbukti mampu meningkatkan kadar serotonin pada hipokampus dan juga 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. Disebutkan juga bahwa ginsenoside mampu meningkatkan kadar serotonin, norepinefrin, dan dopamin pada frontal cortex dan hipokampus otak. Berdasarkan hasil ini dapat disimpulkan bahwa efek antidepresan dari saponin yang terkandung dari tanaman *Panax ginseng* dihubungkan dengan peningkatan kadar serotonin dan norepinefrin pada susunan saraf pusat, dan mempengaruhi sintesis dan metabolisme dari dopamin (Yao 2012).

Tanin yang diperoleh dari ekstrak air *Teminalia chebula* memberikan aktivitas antidepresan pada metode FST. Tanin terbukti mampu memberikan durasi penurunan *immobility time* yang lebih baik dibandingkan pemberian Imipramine sebagai kontrol positif. Tanin menunjukkan efek seperti non selektif *monoamine*

oxidase inhibitor dengan meningkatkan kadar neurotransmitter monoaminergik di otak, serta mampu menurunkan stres oksidatif yang diproduksi selama depresi (Shekar 2012).

Beberapa senyawa yang terkandung dalam daun mengkudu kemungkinan memiliki aktivitas menghambat *reuptake* dari *monoamine neurotransmitter* (mekanisme yang sama seperti Amitriptyline). Hambatan ini mengakibatkan terjadinya peningkatan *monoamine neurotransmitter* yang kemudian menyebabkan terjadinya peningkatan kadar epinefrin, norepinefrin, dan serotonin. Efek yang ditimbulkan pada peningkatan kadar serotonin dan norepinefrin di otak kemudian akan berimplikasi pada perbaikan suasana perasaan (*mood*), bertambahnya aktivitas fisik, peningkatan nafsu makan dan waktu tidur yang lebih baik (Syarif 2011). Perbaikan tersebut dapat dilihat dari penurunan *immobility time* yang diukur pada kelompok kontrol.

Beberapa penelitian telah membuktikan bahwa efek antidepresan dapat disebabkan oleh adanya penurunan *immobility time* pada hewan uji dengan metode *forced swimming 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 etanol daun 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).

Menurut Tarno (2004), depresi dapat menyebabkan peningkatan aktivitas sumbu *Hipotalamus Pituitary Adrenal* (HPA). Hipotalamus akan melepaskan *Corticotrophic 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 *Adrenocorticotrophic*

Hormone (ACTH) oleh hipofisis. Selanjutnya ACTH akan memacu korteks adrenal sehingga sekresi kortisol akan bertambah. Akibat hiperaktivitas sumbu HPA produksi kortisol akan bertambah, gula darah akan naik dan terjadi DM. Dengan demikian terjadilah lingkaran kejadian, dimana stres akan menimbulkan gangguan sumbu HPA yang dapat berakhir dengan terjadinya DM (Gambar 11).



Gambar 5. Skema peningkatan kadar gula darah akibat depresi.

Efek antidepresan pada ekstrak etanol daun mengkudu yang diamati pada penelitian ini telah terbukti mampu menurunkan *immobility time* dan kadar gula darah pada mencit yang diinduksi depresi dengan FST secara signifikan. Ekstrak etanol daun mengkudu dengan dosis 400 mg/kg BB merupakan dosis efektif yang mendekati kontrol positif dan dapat memberikan pengaruh terhadap penurunan *immobility time* dan kadar gula darah pada mencit yang diinduksi depresi dengan FST dibandingkan dengan dosis 100 dan 200 mg/kg BB.