

Kajian Tanaman Obat Indonesia yang Berpotensi sebagai Antidepresan

Rosa Adelina

Pusat Biomedis dan Teknologi Dasar Kesehatan, Badan Litbang Kesehatan, Kemenkes RI
email: rosa.adelina@litbang.depkes.go.id

Abstract

Depression as a mental illness has many negative effects to people's quality of life. The synthetic drugs has been developed to cure this illness but the side effect has compromised the therapy. Other side, the use of herbal medicine has been accepted in almost country in the world. The objective of this study is to find antidepressant drug from Indonesian herbal medicine. The study is an assessment derived from 53 publications of antidepressant effect of Indonesian herbal from national and international papers. The assessment include the active compounds, mechanism, and used part of plant. The result of this study is there are nine potential Indonesian plants to be a co-therapy or alternative drug as antidepressant. They are Valeriana javanica, Areca catechu Linn, Piper longumBl., Curcuma longaLinn, Momordica charantia Linn, Clitoria ternatea, Morinda citrifolia, Myristica fragrans, and Ocimum basilicum.

Keywords: *Depression, Antidepressant, Medicinal plant.*

Pendahuluan

Depresi merupakan penyakit psikologis yang dapat terjadi pada manusia tidak tergantung jenis kelamin, umur, dan latar belakang.¹ Depresi adalah penyakit mental yang mempengaruhi *mood* seseorang, kesehatan fisik, dan perilaku. Depresi diprediksi menjadi penyakit prevalensi kedua pada tahun 2020.² Hampir 30% pasien depresi tidak memberikan respon terhadap terapi obat dan 70% pasien gagal mencapai kesembuhan total. Selain itu obat antidepresan sangat erat kaitannya dengan banyaknya efek samping dan interaksi obat-obat atau obat-makanan.²

Gejala-gejala depresi terdiri dari gejala biologis dan emosional. Gejala-

gejala biologis termasuk di dalamnya retardasi pemikiran dan gerak, kehilangan gairah, gangguan tidur, dan kehilangan ketertarikan terhadap kesenangan. Gejala-gejala emosional mencakup perasaan sengsara, tidak acuh, pesimis, rendah diri, perasaan bersalah, perasaan tidak puas, tidak dapat memutuskan, dan kehilangan motivasi.¹ Gejala depresi lainnya adalah kehilangan berat badan, hilangnya konsentrasi, meningkatnya keinginan bunuh diri. Pada awalnya, depresi merupakan penyakit yang menyerang orang lanjut usia, namun saat ini persentase penderita depresi yang berusia muda makin meningkat.² Bahkan, depresi dapat menyebabkan peristiwa bunuh diri sebanyak 850.000 kematian setiap tahunnya dan merupakan penyebab kedua

DALY (*Disability-Adjusted Life Year*) pada rentang umur 15-44 tahun tanpa memandang pria maupun wanita.¹

Obat Antidepresan Sintetik

Obat-obat antidepresan sintetik memiliki sembilan (9) mekanisme farmakologi, antara lain yaitu *Monoamine Oxidase Inhibitor* (MAOI) dan *Tricyclic Antidepressant* (TCA), *Selective Serotonin Reuptake Inhibitors* (SSRI), *Dual Serotonin and Norepinephrine Reuptake Inhibitor* (SNRI), *Serotonin-2 Antagonist and Reuptake Inhibitors* (SARIs), *Norepinephrine and Dopamine Reuptake Inhibitor* (NDRI), *Noradrenergic and Specific Serotonergic Antidepressant* (NaSSAs), *Noradrenalin Specific Reuptake Inhibitor* (NRI), dan *Serotonin Reuptake Enhancer*.³ Contoh obat-obat antidepresan adalah fluoksetin, imipramin, venlafaksin, bupropion, trazodon, moklobemid, amoksapin, dan tianeptin.⁴ Walaupun obat-obat sintetik telah digunakan untuk penanganan standar bagi pasien antidepresan namun obat sintetik ini memiliki efek samping yang dapat memberikan efek tidak nyaman (beberapa efek samping tersebut meliputi mulut kering, kaku otot, masalah pernapasan dan pencernaan, perasaan gelisah, mengantuk, dan aritmia jantung). Kondisi-kondisi inilah yang menciptakan peluang bagi tanaman obat sebagai penanganan alternatif bagi penyakit depresi dengan menjadikannya suatu formula atau racikan.⁵

Di sisi lain, penggunaan bahan alami sebagai obat tradisional telah lama

diterima di hampir seluruh negara di dunia.

Satu dari tiga orang Amerika telah menggunakan pengobatan herbal,⁶ dan 50 juta orang menggunakan pengobatan herbal selama berbulan-bulan.⁷

Di Indonesia pengobatan menggunakan tanaman obat juga sering digunakan oleh masyarakat. Oleh karenanya, perlu ada data saintifik yang lebih akurat untuk mendukung pengobatan menggunakan herbal agar dosis yang diberikan kepada pasien lebih akurat dan efek samping yang membahayakan dapat dihindari. Tujuan dari kajian ini adalah untuk menemukan obat antidepresan sebagai *co-therapy* atau alternative dari tanaman obat Indonesia.

Metode

Metode yang digunakan untuk mengkaji tanaman obat Indonesia yang berefek antidepresan ini adalah melalui kajian pustaka yang berkaitan dengan penyakit depresi, obat antidepresan, mekanisme farmakologi obat antidepresan, tanaman obat yang mengandung zat berkhasiat sebagai antidepresan, dan bagian tanaman yang mengandung senyawa aktif antidepresan.

Hasil dan Pembahasan

Beberapa tanaman obat asli Indonesia yang memiliki aktivitas antidepresan adalah *Valeriana javanica*, *Areca catechu* Linn, *Piper longum* Bl., *Curcuma longa* Linn, *Momordica charantia*, *Clitoria ternatea*, *Morinda citrifolia*, *Myristica fragrans*, dan *Ocimum basilicum*. Tanaman-tanaman tersebut dalam dilihat pada Gambar 1.



*Valeriana javanica*⁸



Buah *Areca catechu* Linn⁹



Piper longum Bl.¹⁰



Curcuma longa Linn¹¹



Momordica charantia Linn¹²



*Clitoria ternatea*¹³



*Morinda citrifolia*¹⁴



*Myristica fragrans*¹⁵



*Ocimum basilicum*¹⁶

Gambar 1. Tanaman obat sebagai antidepresan

Tabel 1. Nama tanaman obat, bagian yang bermanfaat, senyawa, dan mekanisme kerja

No	Nama Tanaman Obat	Nama lokal	Bagian yang bermanfaat	Kandungan Senyawa Aktif	Senyawa aktif antidepresan	Mekanisme kerja
1	<i>Valeriana javanica</i> atau <i>Valeriana hardwickii</i> Wall	Valerian	Akar dan rimpang	- Seskuiterpen (Asam valeremat dan derivatnya, valeranon, valeranal, kessyl ester) - valepotriat (valtrat, didrovaltrat, asevaltrat, isovaleroksihidroksivaltrat)	Asam valeremat 6-metilapigenin dan hesperidin,	Agonis parsial terhadap reseptor 5-HT _{5a} sehingga menurunkan cAMP (<i>in vitro</i>) Menghambat enzim pemecah GABA sehingga menyebabkan efek sedasi Berikatan dengan sisi ikatan benzodiazepin
2	<i>Areca catechu</i> Linn	Pinang	Buah	alkaloid (arecaidine dan arecoline), <i>pilocarpine</i> , <i>muscarine</i> , (+)-katekin dan (-)-epikatekin	Belum diketahui	Menghambat MAO-A
3	<i>Piper longum</i> Bl.	Cabai jawa	Buah	Metilpiperat, guinensin, piperlonguminin, piperin.	Metilpiperat, Guinensin, Piperlonguminin Piperin	Menghambat MAO-A dan MAO-B
4	<i>Curcuma longa</i> Linn	Kunyit	Rimpang	Kurkuminoid (kurkumin, desmetoksikumin dan bisdesmetoksikurkumin) dan Minyak asiri / Volatil oil (Keton sesquiterpen, turmeron, tumeon, Zingiberen felandren, sabinen, borneol dan sineil)	Kurkumin	menghambat MAO-A dan MAO-B Mengatur tingkat norepinefrin, dopamin, dan serotonin Meningkatkan serotonin dan dopamine Menghambat pelepasan glutamate
5	<i>Momordica charantia</i> Linn	Pare	Daun	Momordisin, momordin, momorkarin, momordisinin, karantin, asam trikosanik, resin, asam resinat, saponin, vitamin A dan C serta minyak lemak (asam oleat, asam linoleat, asam stearat dan L.oleostearat). ¹⁷	Belum diketahui	Belum diketahui
6	<i>Clitoria ternatea</i>	Kembang telang	Akar	Saponin, Alkaloid, Flavonoid(anonim), Asam lemak, delfinidin 3,3',5'-triglukosida, fenol, beta-sitosterol	Belum diketahui	Mengatur sistem serotonergik dan asetikolin
7	<i>Morinda citrifolia</i>	Noni	Buah	Kaempferol, kuersetin, 3,4,3',4'-tetrahidro-9,7' α -epoksilignan-7 α ,9'-lakton, pinoresinol, skopoletin, vanillin, tetrindol, isoskopoletin, 3,3'-bisdemetiltanegol,3,3'-bisdemetilpinoresinol.	Kaempferol Kuersetin 3,4,3',4'-tetrahidro-9,7' α -epoksilignan-7 α ,9'-lakton	Menghambat MAO-A dan MAO-B
8	<i>Myristica fragrans</i>	Pala	Biji	Minyak atsiri, minyak lemak, saponin, miristisin, elemisin, safrol, isoeugenol, enzim lipase, pektin, hars, zat samak, lemonena, dan asam oleanolat	Miristisin Elemisin, safrol, dan isoeugenol	Menghambat MAO Belum diketahui
9	<i>Ocimum basilicum</i>	Kemangi	Daun	Monoterpen(alfa-pinen, beta-pinen), Seskuiterpen(beta-betakariofilen, beta-elemen, isokariofilen, cis-3-heksanol, linalol, fenkol, eugenol, metil-eter fenol (metil-kavikol), 1,8-sineol.	Eugenol	Menghambat MAO-A dan MAO-B

Sedangkan senyawa aktif yang berperan sebagai antidepresan, bagian tanaman yang bermanfaat, dan mekanisme kerja tercantum tercantum pada tabel 2. Dari tabel 2 diketahui tanaman obat yang paling berpotensi sebagai antidepresan adalah *Valeriana javanica* atau *Valeriana hardwickii* Wall, *Piper longum* Bl., *Curcuma longa* Linn, dan *Morinda citrifolia*.

Keempat tanaman obat ini sudah diketahui senyawa aktif yang berperan sebagai antidepresan dan mekanisme kerja senyawa aktif tersebut. Mayoritas mekanisme kerja antidepresan dari tanaman-tanaman obat Indonesia melalui penghambatan enzim *Mono Amine Oxidase* (MAO). Mekanisme kerja lainnya yaitu dengan penghambatan pelepasan glutamate, penghambatan enzim pemecah GABA, agonis parsial reseptor 5-HT_{5a}, mengatur sistem serotonergik dan asetilkolin.

***Valeriana javanica* atau *Valeriana hardwickii* Wall**

Valeriana javanica merupakan spesies valerian yang tumbuh di Indonesia. Spesies yang telah lama digunakan sebagai obat di Eropa karena efek sedatif dan anti-anxietasnya adalah *Valeriana officinalis* atau yang lebih dikenal sebagai valerian.¹⁸ Kandungan Valerian adalah Seskuitrpen (Asam valerenat dan derivatnya, valeranon, valeranal, kessyl ester) dan valepotriat (valtrat, didrovaltrat, asevaltrat, isovaleroksi hidroksi valtrat).⁸ Akar dan rimpang valerian mengandung minyak atsiri berupa seskuitrpen (asam valerenat dan derivatnya, valeranon, valeranal, kessyl ester) dan valepotriat (valtrat, didrovaltrat, asevaltrat, isovaleroksihidroksivaltrat).¹⁹

Asam valerenat secara *in vitro* dapat berefek agonis parsial terhadap

reseptor 5-HT_{5a}²⁰ yang berperan penting dalam susunan sistem syaraf pusat untuk menurunkan formasi cAMP²¹ sehingga dapat berperan dalam mekanisme antidepresan¹⁹. Secara *in vivo*, inhalasi minyak atsiri dari akar valerian dapat memperpanjang waktu tidur tikus yang diinduksi pentobarbital.²² Asam valerenat mampu menghambat enzim pemecah GABA yang menghasilkan efek sedasi.²³ Bahkan, dua senyawa flavonoid yang berasal dari akar valerian (*Valeriana wallichii*), 6-metilapigenin dan hesperidin, terbukti mampu berikatan dengan sisi ikatan benzodiazepine.²⁴

***Areca catechu* Linn.**

Areca catechu Linn dikenal sebagai Pinang di Indonesia. Pinang memiliki kandungan alkaloid (*arecaidine* dan *arecoline*), *pilocarpine*, *muscarine*, (+)-katekin dan (-)-epikatekin.²⁵⁻²⁷ Ekstrak etanolik Pinang dapat mengurangi durasi imobilitastikus secara signifikan tanpa berefek terhadap aktivitas motorik spontan (dosis 4-80 mg/kg).²⁸ Fraksi diklormetan Pinang dapat menghambat monoamina oksidase A (MAO-A) dengan nilai IC₅₀ sebesar 665 ± 65,1 µg/ml. Pinang dapat mengurangi durasi imobilitas secara signifikan bahkan sama dengan *moclobemide* (sebuah selektif MAO-A *Inhibitor*) tanpa menyebabkan perubahan yang signifikan terhadap aktivitas motorik. Pinang mengandung alkaloid seperti *arecaidine*, *arecoline*, dan senyawa lainnya yang tidak ditemukan dapat menghambat MAO namun ekstrak diklormetan Pinang mampu berefek sebagai antidepresan. Dengan kata lain, ada senyawa selain alkaloid yang dimiliki Pinang yang dapat berefek sebagai antidepresan

***Piper longum* Bl**

Piper longum Bl memiliki nama lokal cabe jawa. Alkaloid piperidine (piperine) yang merupakan kandungan utama cabe jawa, ditemukan dapat menghambat aktivitas MAO-A dan MAO-B pada otak tikus secara kompetitif. Selain itu, piperin juga menunjukkan aktivitas *antidepressant-like* dengan uji *tail suspension*. Tiga senyawa lainnya yang dapat diisolasi dari fraksi metilen klorida *Piper longum* yaitu metilpiperat, guinensin, dan piperlonguminin juga menunjukkan efek antidepresan. Metilpiperat dan guinensin menghambat aktivitas MAO dengan nilai IC_{50} berturut-turut sebesar 3,6 dan 139,2 μ M. Sedangkan metilpiperat lebih menghambat MAO-B secara selektif (IC_{50} = 1,6 μ M) dibandingkan dengan MAO-A (IC_{50} = 27,1 μ M).²⁹

Piperin yang berasal dari isolasi ekstrak etanol *Piper longum* menghasilkan aktivitas penghambatan MAO-A (IC_{50} = 20,9 μ M) dan MAO-B (IC_{50} = 7,0 μ M). Kemampuan piperin sebagai antidepresan serupa dengan obat antidepresan sintetik *fluoxetine* tanpa perubahan ambulasi.³⁰ Dengan demikian piperin dapat menjadi kandidat senyawa alami sebagai agen antidepresan.

***Curcuma longa* Linn**

Curcuma longa Linn dikenal sebagai kunyit. Kunyit berasal dari India namun sudah lama digunakan di Indonesia sebagai bahan masakan. Kandungan utama dalam kunyit adalah kurkumin. Kurkumin merupakan *Monoamine Oxidase Inhibitor* (MAOI), baik MAO-A maupun MAO-B.³¹ Selain itu kurkumin juga mengatur tingkat norepinefrin, dopamin, dan serotonin.^{27,32} Peran lainnya, kurkumin berfungsi sebagai antiinflamasi yang berperan penting dalam patofisiologi penyakit depresi.³³

Sayangnya penggunaan kurkumin secara klinis tidak menjanjikan karena kurkumin sulit diabsorpsi di sistem pencernaan.² Kurkumin dengan dosis 10-80 mg/kgBB menghambat imobilitas dan meningkatkan level serotonin (5-HT) dan dopamin dengan efek bergantung dosis. Pemberian kurkumin dengan dosis 20 dan 40 mg/kgBB bersama dengan piperin (2,5mg/kgBB) menghasilkan potensiasi aktivitas farmakologis, biokimia, dan neurokimia.³⁰ Kurkumin juga menghambat pelepasan glutamat yang diduga berperan dalam mekanisme antidepresan.³⁴ Kemungkinan mekanisme antidepresan lainnya yaitu dengan berinteraksi dengan reseptor 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, dan 5-HT_{2C}.³⁵ Penelitian lain menyebutkan ekstrak air kunyit dengan dosis 140-560 mg/kgBB mampu mengurangi waktu imobilitas mencit.³⁶ Dengan demikian, kurkumin menjanjikan sebagai agen antidepresan.

***Momordica charantia* Linn**

Momordica charantia Linn dikenal sebagai pare di Indonesia. Ekstrak metanol daun pare memiliki aktivitas sebagai antidepresan terhadap tikus dengan dosis 300 mg/kgBB dibandingkan obat imipramin.³⁷ Aktivitas antidepresan ekstrak daun pare dilihat dengan metode *forced swim test* dan menunjukkan penurunan waktu mobilitas tikus.¹⁶ Pare mengandung momordisin, momordin, momorkarin, momordisinin, karantin, asam trikosanik, resin, asam resinat, saponin, vitamin A dan C serta minyak lemak (asam oleat, asam linoleat, asam stearat dan L.oleostearat)¹² namun belum dapat dipastikan senyawa aktif mana yang berperan sebagai antidepresan karena belum ada penelitian yang mendukung data tersebut.

Clitoria ternatea

Clitoria ternatea memiliki nama lokal kembang telang atau bunga biru. *Clitoria ternatea* mengandung saponin, alkaloid, flavonoid(anonim), asam lemak, delphinidin 3,3',5'-triglukosida, fenol, beta-sitosterol namun belum dapat dipastikan senyawa mana yang berperan utama sebagai antidepresan.³⁸ Sedangkan untuk ekstrak *Clitoria ternatea* telah terbukti berefek antidepresan yang bergantung pada dosis.^{39,40} Penelitian lainnya menyebutkan, ekstrak akar *Clitoria ternatea* dapat meningkatkan jumlah asetilkolin dan aktivitas asetilkolinesterase pada otak tikus.^{41,42} Selain itu, ekstrak *Clitoria ternatea* dapat mengurangi durasi imobilitas melalui sistem serotonergik dan asetilkolin sedangkan tidak berefek signifikan terhadap tingkat dopamin dan noradrenalin.⁴⁰

Morinda citrifolia

Ekstrak buah *Morinda citrifolia* atau noni dapat berefek sebagai antidepresan.⁴³⁻⁴⁵ dengan menghambat enzim MAO-A (78%) dan MAO-B (49%).³⁷ Tiga dari sembilan senyawa aktif yang terkandung dalam buah Noni merupakan antidepresan yang potensial. Tiga senyawa tersebut adalah dua golongan flavonoid (kaempferol dan kuersetin) dan satu golongan lignan ((+)-3,4,3',4'-tetrahidro-9,7'-epoksilignan-7 α ,9'-laktone).⁴⁵ Dengan demikian buah Noni potensial menjadi antidepresan alami

Myristica fragrans

Myristica fragrans dikenal dengan nama Pala. Ekstrak n-heksan biji pala memiliki aktivitas sebagai antidepresan yang signifikan melalui uji *tail suspension* dan *forced swim* dengan dosis yang memberikan efek antidepresan terbesar adalah 10 mg/kgBB. Standar perbandingan yang digunakan adalah imipramin dengan dosis 15 mg/kgBB dan fluoksetin dengan dosis 20 mg/kgBB.⁴⁶ Ramuan Indian yang memiliki komposisi pala sebesar 1,4% juga memiliki aktivitas sebagai antidepresan.⁴⁷ Senyawa aktif yang berperan sebagai antidepresan adalah miristin, elemisin, safrol, dan isoeugenol. Miristin memiliki mekanisme kerja dengan menghambat enzim *Mono Amine Oxidase* (MAO) sedangkan untuk senyawa lainnya belum diketahui mekanisme kerja spesifiknya.¹⁵

Ocimum basilicum

Ocimum basilicum dikenal sebagai daun kemangi. Minyak atsiri daun kemangi memiliki efek antidepresan menggunakan metode *detail suspension, swimming forced*.^{48,49} Sedangkan uji antidepresan dengan metode *radial arm maze* menunjukkan minyak atsiri daun kemangi tidak dapat menghambat penurunan kemampuan kognitif akibat stressor berulang.⁵⁰ Minyak atsiri daun kemangi memiliki kandungan eugenol yang dapat menghambat enzim Mono Amino Oksidase A dan B (MAO *Inhibitor*).⁵¹⁻⁵³

Kesimpulan

1. Penelitian mengenai tanaman obat berefek antidepresan masih relatif sedikit dan penelitian lebih banyak menggunakan ekstrak. Dengan demikian diperlukan penelitian mendalam mengenai kandungan senyawa aktif yang berperan sebagai antidepresan dengan mekanisme kerjanya.
2. Sembilan tanaman obat Indonesia yang berpotensi sebagai *co-therapy* atau alternatif obat antidepresan adalah *Valeriana javanica*, *Areca catechu* Linn, *Piper longum* Bl., *Curcuma longa* Linn, *Momordica charantia* Linn, *Clitoria ternatea*, *Morinda citrifolia*, *Myristica fragrans*, dan *Ocimum basilicum*.
3. Lima Tanaman obat yang memiliki referensi lengkap hingga mekanisme kerja antidepresan adalah *Valeriana javanica* atau *Valeriana hardwickii* Wall, *Piper longum* Bl., *Curcuma longa* Linn, *Morinda citrifolia*, dan *Ocimum basilicum*. Sedangkan untuk tanaman *Areca catechu* Linn dan *Clitoria ternatea* masih memerlukan penelitian mendalam terkait senyawa aktif yang berperan sebagai antidepresan. *Momordica charantia* Linn dan *Myristica fragrans* masih memerlukan penelitian mengenai mekanisme aksi senyawa aktif.
4. Mekanisme kerja mayoritas tanaman obat Indonesia sebagai antidepresan adalah sebagai penghambat enzim *Mono Amine Oxidase* (MAO).

Daftar Rujukan

1. WHO. Depression. In: WHO, editor., 2011.
2. Kulkarni S, K., Dhir A, Akula K, Potentials of Curcumin as an Antidepressant. The Scientific World Journal 2009;9: 1233-41.

3. Yildis A, Gonul AS, L T. Mechanism of Actions of Antidepressants: Beyond the Receptors. Bull Clin Psychopharmacol 2002;12: 194-200.
4. Obat Depresan, diperoleh dari http://medicastore.com/apotik_online/obat_saraf_tot/obat_depresan.htm, pada tanggal 4 Mei 2012.
5. Dhingra D, and Sharma A. A review on antidepressant plants. Natural Product Radiance 2005;5 (2): 144-52.
6. Brevoort P. The Booming US Botanical Market : A New Overview. HerbalGram 1998;44: 33-46.
7. Hellmich N. Popularity of Herbs Sprouts from Publicity. USA Today 1998;pD4.
8. *Valeriana javanica* (BL.) DC, diperoleh dari hasil [mengunduh ftp://komo.padinet.com/free/v12/artikel/ttg_tanam_an_obat/depkes/buku1/1-291.pdf](ftp://komo.padinet.com/free/v12/artikel/ttg_tanam_an_obat/depkes/buku1/1-291.pdf) pada tanggal 30 April 2012.
9. Areca Seed - Areca Catechu, diperoleh dari <http://herbs.bf-1.com/seed-fruit-nuts/areca-seed-areca-catechu> pada tanggal 30 April 2012.
10. Cabe Jawa, diperoleh dari hasil [mengunduh http://www.iptek.net.id/ind/pd_tanobat/view.php?mnu=2&id=108](http://www.iptek.net.id/ind/pd_tanobat/view.php?mnu=2&id=108), pada tanggal 30 April 2012.
11. Kunyit, diperoleh dari hasil [mengunduh http://www.iptek.net.id/ind/pd_tanobat/view.php?mnu=2&id=2](http://www.iptek.net.id/ind/pd_tanobat/view.php?mnu=2&id=2), pada tanggal 30 April 2012.
12. Pare, diperoleh dari hasil [mengunduh http://www.iptek.net.id/ind/pd_tanobat/view.php?mnu=2&id=92](http://www.iptek.net.id/ind/pd_tanobat/view.php?mnu=2&id=92), tanggal 30 April 2012.
13. Fabaceae, diperoleh dari hasil [mengunduh http://www.plantoftheweek.org/week043.shtml](http://www.plantoftheweek.org/week043.shtml), pada tanggal 30 April 2012.
14. Noni (*Morinda citrifolia*), diperoleh dari <http://www.prlog.org/10749295-noni-morinda-citrifolia-drabhay-kumar-pati-biotechayur-orissa-india.html>, pada tanggal 30 April 2012.
15. Sangalli B.C., Toxicology of Nutmeg Abuse, Clinical Toxicology 2000;38 (6): 671-8.
16. Basil, diperoleh dari hasil [mengunduh http://www.natuurlijkerwijs.com/english/basil.htm](http://www.natuurlijkerwijs.com/english/basil.htm), pada tanggal 30 April 2012.
17. Sahu R.K., Jain A., Nayak S., *Momordica charantia* Linn.: a Mini Review. International Journal of Biomedical Research 2011;2 (11): 579-87.
18. Houghton P.J., The Biological Activity of Valerian and Related Plants. Journal of Ethnopharmacology 1988;22: 121-42.
19. Goppel M, dan Franz G. Stability Control of Valerian Ground Material and Extracts: A New HPLC-method for the Routine Quantification of

- Valerenic Acids and Lignans. *Pharmazie* 2004;59: 446-52.
20. Dietz B.M., Mahady GB, Pauli GF, dan Farnsworth NR, Valerian extract and valerenic acid are partial agonists of the 5-HT_{5a} receptor in vitro, *Molecular Brain Research* 2005;138: 191-7.
 21. Svenningsson P., Tzavara E.T., Qi H., Carruthers R., Witkin JM., Nomikos GG, dan Greengard P., Biochemical and Behavioral Evidence for Antidepressant-Like Effects of 5-HT₆ Receptor Stimulation. *The Journal of Neuroscience* 2007;27 (5): 4201-9.
 22. Komori T, Matsumoto T, Motomura E, dan Shiroyama T. The Sleep-Enhancing Effect of Valerian Inhalation and Sleep-Shortening Effect of Lemon Inhalation. *Chemical Senses* 2006;31: 731-7.
 23. Isetts B.J. Valerian. *Herbal Products: Toxicology and Clinical Pharmacology*. 1st ed. Totowa: Humana Press Inc. 2007. 55p.
 24. Marder M, Viola H, Wasowski C, Fernandez S, Medina JH, dan Paladini AC, 6-Methylapigenin and Hesperidin : New Valeriana Flavonoids with Activity on the CNS. *Pharmacology, Biochemistry and Behaviour* 2003;75: 537-45.
 25. Taylor P. Cholinergic agonists. In: Gilman AG, Goodman LS, Gilman A, eds. *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, ed 6. New York, Macmillan, 91-99;1980.
 26. Wang C.K, Hwang L.S. Analysis of the phenolic compounds in betel quid (in Chinese). *J Chin Agric Chem Soc* 31:623-632;1993.
 27. Dar A. dan Khatoun S.. Behavioral and Biochemical studies of Dichloromethane Fraction from the Areca catechu Nut. *Pharmacology, Biochemistry, and Behaviour* 1998;65 (1): 1-6.
 28. Dar A. dan Khatoun S. Antidepressant Effects of Ethanol Extract of Areca catechu in Rodents. *Phytotherapy Research* 1997;11: 174-6.
 29. Lee S.A., Hwang J.S., Han X.H., Lee C., Lee M.H., Choe S.G., Hong S.S., Lee D., Lee M.K., dan Hwang B.Y., Methylpiperate Derivatives from Piper longum and Their Inhibition of Monoamine Oxidase. *Arch Pharm Res* 2008;31 (6): 679-83.
 30. Lee S.A., Hong S.S., Han X.H, Hwang J.S., Oh G.J., Lee K.S., Lee M.K., Hwang B.Y., dan Ro J.S., Piperine from the fruits of Piper longum with Inhibitory Effect on Monoamine Oxidase and Antidepressant-like Activity. *Chem Pharm Bull (Tokyo)* 2005;53 (7): 832-5.
 31. Kulkarni S, K., Bhutani M, K., dan Bishnoi M. Antidepressant Activity of Curcumin: Involvement of Serotonin and Dopamine System. *Psychopharmacology (Berl)* 2008;201: 435-42.
 32. Xu Y., Ku B.S., Yao H.Y., Lin Y.H., Ma X., Zhang Y.H., dan Li X.J., The Effects of Curcumin on Depressive-like Behaviour in Mice. *Eur J Pharmacol* 2005;518: 40-6.
 33. Wong M.L, Dong C, Maestre-Mesa J, dan Licinio J., Polymorphisms in Inflammation-Related Genes are Associated with Susceptibility to Major Depression and Antidepressant Response. *Mol Psychiatry* 2008;13: 800-12.
 34. Lin T.Y., Lu C.W., Wang C.C., dan Wang Y.C., dan Wang S.J., Curcumin Inhibits Glutamate Release in Nerve Terminals from rat Prefrontal Cortex: Possible Relevance to Its Antidepressant Mechanism. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2011;35 (7): 1785-93.
 35. Wang R., Xu Y., Wu H.L., Li Y.B., Li Y.H., Guo J.B., dan Li X.J., The Antidepressant Effect of Curcumin in the Forced Swimming Test Involve 5-HT₁ and 5-HT₂ receptors. *Eur J Pharmacol* 2008;578 (1): 43-50.
 36. Yu Z.F., Kong L.D., Chen Y., Antidepressant Activity of Aqueous Extracts of Curcuma longa in Mice. *Journal of Ethnopharmacology* 2002;83 (1-2): 161-5.
 37. Ganesan A, Natesan S, Perumal PG, Vellayutham R., Manickam K, dan Ramasamy N., Anxiolytic, Antidepressant, and Antiinflammatory Activities of Methanol Extract of Momordica charantia Linn Leaves (Cucurbitaceae). *Iranian Journal of Pharmacology and Therapeutics* 2008;7 (1): 43-7.
 38. Taur D.J., dan Patil R.Y., Antihistaminic Activity of Clitoria ternatea L. Roots. *Journal of Basic and Clinical Pharmacy* 2011;002 (001): 41-4.
 39. Malik J., Karan M., dan Vasisht K., Nootropic, Anxiolytic, and CNS-Depressant Studies on Different Plant Sources of Shankhpushpi. *Pharm Biol* 2011.
 40. Jain N.N, Ohal C.C, Shroff S.K., Bhutada R.H., Somani R.S., Kasture V.S., dan Kasture S.B., Clitoria ternatea and the CNS. *Pharmacology, Biochemistry, and Behaviour* 2003;75 (3): 529-36.
 41. Rai K.S., Murthy K.D., Karanth K.S., Nalini K., Rao M.S., dan Srinivasan K.K., Clitoria ternatea Root Extract Enhances Acetylcholine Content in Rat Hippocampus. *Fitoterapia* 2002;73 (7-8): 685-689.
 42. Taranalli A.D., dan Cheeramkuzhy T.C., Influence of Clitoria ternatea Extracts on Memory and Central Cholinergic Activity in Rats. *Pharmaceutical Biology* 2000;38 (1): 51-6(6).
 43. Zhang ZQ, Yuan L, Zhao N, et al. Antidepressant effect of the ethanolic extracts of the roots of

- Morinda officinalis in rats and mice. *Chin Pharm J* 2000;35: 739-41.
44. Zhang Z.Q., Huang S.J., Yuan L., Zhao N., Xu Y.K., Yang M., Luo Z.P., Zhao Y.M., dan Zhang Y.X., Effect of Morinda officinalis oligosaccharides on performance of the swimming tests in mice and rats and the learned helplessness paradigm in rats. *Chin J Pharmacol Toxicol* 2001;15: 262-5.
 45. Deng S., dan West B.J., Antidepressant Effects of Noni Fruit and its Active Principals. *Asian Journal of Medical Sciences* 2011;3 (2): 79-83.
 46. Dhingra D., dan Sharma A. Antidepressant-Like Activity of n-Hexane Extract of Nutmeg (*Myristica fragrans*) seeds in mice. *J Med Food* 2006;9 (1): 84-9.
 47. Bhardwaj S.K., dan Srivastava K.K., Effect of a Composite Indian Herbal Preparation, CIHP (III) on Avoidance Learning during Endurance Performance of Rats *Indian Journal of Experimental Pharmacology* 1995;33 (580-584).
 48. Insani R.L., Efek Minyak Atsiri Daun Kemangi (*Ocimum basilicum*) sebagai Antidepresan pada Mencit BALB/C Ditinjau dari Immobility Time pada Tail Suspension Test [Skripsi]. Semarang: Universitas Diponegoro; 2010.
 49. Apsera L. Efek Minyak Atsiri Daun Kemangi (*Ocimum basilicum*) sebagai Anti Depresan pada Tikus Wistar" Ditinjau dari Immobility Time dengan Metode Forced Swim Test [Skripsi]. Semarang: Universitas Diponegoro; 2010.
 50. Wulandari M., Efek Dosis Bertingkat Minyak Atsiri *Ocimum basilicum* sebagai Antidepresan Ditinjau dari Kemampuan Kognisi pada Tikus Wistar dengan Radial Arm Maze [Skripsi]. Semarang: Universitas Diponegoro; 2010.
 51. Tao G., Irie Y., Li D.J., dan Keung W.M. Eugenol and Its Structural Analogs Inhibit Monoamine Oxidase A and Exhibit Antidepressant-like Activity. *Bioorganic and Medicinal Chemistry* 2005;13 (15): 4777-88.
 52. Irie Y, Itokazu N, Anjiki N, Ishige A, Watanabe K, dan Keung WM. Eugenol exhibits antidepressant-like activity in mice and induces expression of metallothionein-III in the hippocampus. *Brain research*. 2004; 1011 (2): 243-6.
 53. Irie Y. Effects of eugenol on the central nervous system: its possible application to treatment of alzheimer's disease, depression, and parkinson's disease current bioactive compounds. 2006; 2 (10): 57-66.