

STUDI EFEK ANTIDEPRESAN EKSTRAK DAUN KRATOM (*Mitragyna speciosa* (KORTH.) PADA MENCIT JANTAN GALUR *Swiss Webster*

Selvianita Tarigan¹, Kusnandar Anggadiredja^{2*}

¹Magister Farmasi, Sekolah Farmasi, Institut Teknologi Bandung

²Departemen Farmakologi-Farmasi Klinik, Sekolah Farmasi, Institut Teknologi Bandung

*Email: kusnandar_a@itb.ac.id

Received: 19/06/2024 , Revised: 25/07/2024 , Accepted: 25/07/2024 , Published: 08/08/2024

ABSTRAK

Antidepresan yang selama ini telah digunakan memiliki beberapa kekurangan terutama terkait keamanannya. Bahan alam dapat menjadi alternatif, dan salah satunya adalah kratom (*Mitragyna speciosa* Korth.), yang telah ditunjukkan memiliki aktivitas biologi pada sistem saraf. Penelitian ini bertujuan untuk mempelajari aktivitas antidepresan ekstrak etanol kratom pada model mencit depresi. Sebanyak 25 ekor mencit dibagi ke dalam 5 kelompok dengan perlakuan berbeda, yaitu kelompok kontrol negatif, kelompok kontrol positif (fluoksetin 5 mg/kgBB) dan kelompok perlakuan dengan konsentrasi dosis 50mg/kgBB, 100mg/kgBB dan 200mg/kgBB. Tingkat depresi diukur dengan 5 parameter yang didapat melalui *open-field test* (T_{center} , T_{border} , $T_{periphere}$, dan jarak tempuh) dan *forced swimming test* (*immobility time*), dilanjutkan dengan pengamatan konsentrasi kortisol. Selanjutnya, dilakukan uji statistic dengan metode ANOVA dan *post-hoc* dengan metode Tukey untuk melihat signifikansi perbedaan ke-3 kelompok perlakuan dengan kelompok kontrol negatif. Berdasarkan hasil pengamatan, mencit yang mengonsumsi ekstrak daun kratom sebesar 100 mg/kgBB dianggap memiliki efek antidepresan paling kuat, ketika dibandingkan dengan kelompok kontrol pada pengamatan T_{center} (rata-rata $6,92 \pm 4,27\%$), $T_{perifer}$ ($80,02 \pm 12,44\%$), jarak tempuh ($7.033,08 \pm 1.541,85$ cm), dan *immobility time* ($98,89 \pm 13,95$ detik). Hal tersebut diperkuat dengan perbandingan konsentrasi kortisol antara kelompok yang diadministrasikan daun kratom dengan dosis 100 mg/kgBB.

Kata kunci : Antidepresan, kratom (*Mitragyna speciosa* Korth.), kortisol, mencit

ABSTRACT

*Antidepressants that have been used so far have several shortcomings, especially regarding their safety. Natural ingredients can be alternatives, and one of them is kratom (Mitragyna speciosa Korth.), which has been shown to have biological activity in the nervous system. This research aims to study the antidepressant activity of kratom ethanol extract in a mouse model of depression. A total of 25 mice were divided into 5 groups with different treatments. namely a negative control group, a positive control group (fluoxetine 5 mg/kg) and treatment groups with doses of 50mg/kg, 100mg/kg and 200mg/kg. The level of depression was measured using 5 parameters obtained through an open-field test (T_{center} , T_{border} , $T_{periphere}$, and distance travelled) and a forced swimming test (*immobility time*), followed by observation of cortisol concentrations. Then, statistical tests were carried out using the ANOVA method and a post-hoc using the Tukey method to see the significance of the differences between the 3 treatment groups and the negative control group. Based on the results of observations, mice that consumed 100*

mg/kg of kratom leaf extract were considered to have the strongest antidepressant effect, when compared with the control group in T_{center} observations (average T_{center} value $6.92 \pm 4.27\%$), T_{periph} ($80.02 \pm 12.44\%$), distance travelled ($7.833.08 \pm 1.541.85$ cm) and immobility time (98.89 ± 13.95 seconds). This was confirmed by the comparison of cortisol concentrations between groups administered kratom leaves at a dose of 100 mg/kg.

Keywords: Antidepressant, kratom (*Mitragyna speciosa* Korth.), cortisol, mice

PENDAHULUAN

Depresi merupakan salah satu penyakit yang umum terjadi dan telah mempengaruhi lebih dari 200 juta jiwa orang diseluruh dunia. Menurut Riskesdas (2018), sebanyak 700.000 penduduk Indonesia dengan usia di atas 15 tahun mengalami gangguan mental emosional dan depresi. Umumnya, depresi dianggap sebagai keadaan tonus perasaan yang secara umum ditandai oleh rasa kesedihan, apati, pesimisme, dan kesepian (Mayasari 2020). Kondisi tersebut dapat menjadi kronis dan berulang, dan secara substansial dapat mengganggu kemampuan individu dalam menjalankan tanggung jawab sehari-hari (Dianovinina 2018). Tanda awal dari depresi adalah meningkatnya tingkat kortisol yang disebabkan oleh disregulasi adrenal hipofisi hipotalamus (HPA) yang dipicu oleh stress kronis yang berulang (Apriansyah 2017).

Indonesia merupakan salah satu negara dengan tingkat keanekaragaman hayati tertinggi di dunia. Namun, masih belum banyak informasi mengenai manfaat dan potensi berdasarkan jenis tumbuhan, khususnya di bidang farmasi (Nugroho

2010). Salah satu yang dianggap memiliki potensi herbal adalah daun kratom (*Mitragyna speciosa*) yang tersebar di Indonesia, Malaysia, dan Thailand (Hassan *et al.* 2013). Beberapa penelitian tentang daun kratom menunjukkan aktivitas efek farmakologi antara lain; analgesik dan stimulan (Reanmongkol *et al.* 2007), antidepressan (Idayu *et al.* 2011), antiinflamasi dan antinosiseptif (Mossadeq *et al.* 2009), antioksidan dan antibakteri (Parthasathy *et al.* 2009).

Penelitian ini dilakukan guna mengetahui aktivitas antidepressan ekstrak etanol daun kratom (*Mitragyna speciosa* (Korth.)) serta mengetahui konsentrasi optimum dari ekstrak daun tersebut yang memiliki efek antidepressan pada mencit *Swiss webster*.

METODE PENELITIAN

Alat

Perangkat OFT, dan alat FST. Selanjutnya, ELISA kit mouse cortisol dan perangkat lunak SPSS versi 25 digunakan dalam proses pengolahan data. Penelitian ini menggunakan kode etik KEP/I/VIII/H050823ST/PEKM.

Penelitian menggunakan 25 ekor mencit putih jantan webster swiss sebagai hewan uji dengan bobot 20-25 gram dengan rentang usia 8-14 minggu. Hewan uji tersebut didapat dari CV Kencana.

Bahan

Material utama yang digunakan adalah simplisia kratom yang didapat dari antara lain akuades, etanol 95%, kloroform, Na-CMC.

Jalannya Penelitian

1. Protokol Pemberian Obat

25 mencit dibagi ke dalam 5 kelompok. Kelompok 1 sebagai sebagai kontrol negatif diadministrasikan yaitu Na-CMC 0,5%. Kelompok 2 sebagai pembanding diberi fluoksetin dengan dosis 5 mg/kg yang digunakan dosis 671,58 mg/kg BB Kelompok 3 diberikan ekstrak kratom dengan dosis 50 mg/kg BB. Kelompok 4 diadministrasikan ekstrak kratom dengan dosis 100 mg/kg BB. Kelompok 5 diadministrasikan ekstrak kratom dengan dosis 200 mg/kg BB. Pemberian obat dilakukan selama 14 hari.

2. Open Field Test (OFT)

Mencit diletakan pada sebuah kotak berbahan *stainless* berukuran 40 x 40 x 60 cm. Pada ketinggian 60 cm, diletakkan lampu pijar dengan daya 40 watt di atas kotak tersebut. Dasar kotak dibagi menjadi 3 area, yaitu area tengah (*center*), pembatas (*border*), dan sisi (*periphere*) kotak,

Parameter yang diamati adalah proporsi waktu mencit berada pada area *center* (T_{center}), *border* (T_{border}), dan *periphere* ($T_{periphere}$) serta jarak yang tempuh mencit selama berada perangkat tersebut. Hasil pengamatan diolah dengan bantuan perangkat lunak AnimalTA.

3. Forced Swim Test (FST)

Pengujian ini dilakukan pada gelas toples berbentuk tabung dengan diameter 15 cm dan tinggi 25 cm. Toples tersebut diisi air dengan ketinggian 15 cm dan suhu sebesar 25°C. Pengamatan dilakukan selama 5 menit. Parameter yang diukur pada FST adalah durasi waktu mencit berhenti berenang (*immobility time*).

4. Homogenisasi Otak dan Analisis Kortisol dengan ELISA

Otak mencit dihomogenkan menggunakan homogenizer HO-4. Pengukuran kortisol dilakukan dengan Mouse Dopamine ,DA BT-LAB Kit menggunakan panjang gelombang 450 Nm. mengetahui konsentrasi kortisol pada masing-masing sampel supernatant.

Analisis Statistik

Analisis statistik dilakukan dengan metode ANOVA *one-way* dan *post-hoc* metode Tukey dengan membandingkan hasil pengukuran pada setiap parameter dari masing-masing kelompok perlakuan dengan kelompok kontrol negatif.

HASIL DAN PEMBAHASAN

1. Karakteristik Ekstrak dan Penapisan Fitokimia

Karakteristik ekstrak daun kratom dinilai dengan perhitungan rendemen ekstrak, penetapan kadar sari larut etanol dan kadar air pada simplisia maupun ekstrak, penetapan bobot jenis dan kadar air ekstrak, serta penapisan fitokimia. Hasil pengamatan menyatakan bahwa bobot ekstrak sebesar 94,92 gram, atau sekitar 23,74% dari bobot simplisia. Bobot jenis ekstrak didapat sebesar 0,806 gram/mL. Sementara itu, kadar air sampel ekstrak masing-masing adalah sebesar 4,90%.

Sementara itu, hasil pengamatan penapisan fitomikimia menyatakan bahwa ekstrak daun kratom mengandung flavonoid, tannin galat, tannin gelatin, tannin FeCl₃, saponin, alkaloid, dan steroid. Sementara itu, tidak ditemukan tannin katekat pada ekstrak daun kratom. Selanjutnya, dilakukan analisis kadar sari larut etanol dan air pada simplisia dan ekstrak daun kratom yang memperoleh hasil kadar sari larut etanol dan air pada simplisia secara berturut-turut sebesar 29,6% dan 26,5%. Kadar sari larut etanol dan kadar sari larut air pada sampel ekstrak daun kratom didapat masing-masing sebesar 61,3% dan 33,5%. Karakteristik Ekstrak dan Penapisan Fitokimia

Daun kratom atau *Mitragyna speciosa* (Korth.) memiliki fungsi

rekreasional seperti meningkatkan rasa bahagia dan *euphoria* (Meireles *et al.* 2019). Selain itu, daun kratom juga dianggap dapat digunakan untuk penerapan potensi farmasetik (Ghazalli *et al.* 2021). Karakteristik ekstrak daun kratom dinilai dengan perhitungan rendemen ekstrak, penetapan kadar sari larut etanol dan kadar air pada simplisia maupun ekstrak, penetapan bobot jenis dan kadar air ekstrak, serta penapisan fitokimia. Hasil pengujian bobot jenis dan kadar air ditampilkan pada Tabel 1

Tabel 1. Hasil Penetapan Bobot Jenis dan Kadar Air

Parameter	Nilai
Bobot ekstrak	94,93 gram
Persentase rendemen	23,74 %
Bobot jenis ekstrak	0,806 gram/mL
Kadar air ekstrak	4,90 %

Tabel 1. Hasil Penapisan Fitokimia Ekstrak Daun Kratom

Metabolit Sekunder	Hasil
Flavonoid	+
Tannin	+
Saponin	+
Alkaloid	+
Steroid/Triterpenoid	+

2. *Open-Field Test* (OFT)

Parameter yang diamati antara lain proporsi waktu mencit berada pada area *center* (T_{center}), *border* (T_{border}), dan *periphere* ($T_{periphere}$) serta jarak yang tempuh mencit selama berada perangkat tersebut.

Hasil pengamatan T_{center} ditampilkan pada Gambar 1.

Berdasarkan Gambar 1, terjadi penurunan rata-rata proporsi waktu pada area center kotak antara T_0 dan T_{16} pada kelompok 1, 3, dan 5, masing-masing sebesar 3,50% pada hari ke-1 menjadi 1,38% pada hari ke-16; 5,70% menjadi 1,78%; dan 10,22% menjadi 1,30%. Sementara itu, kelompok 2 dan 4 sedikit mengalami kenaikan, masing-masing dari 0,70% menjadi 1,32% dan 5,06% menjadi 6,92%. Kelompok hewan dengan proporsi T_{center} tertinggi adalah hewan pada kelompok 4. Selanjutnya, hasil pengamatan T_{border} ditampilkan oleh Gambar 2.

Pada hari pertama, rata-rata proporsi waktu hewan uji kelompok 1, 2, 3, 4, 5 berada pada area *border* masing-masing sebesar 2,54%; 3,08%; 11,94%; 6,52%, dan 2,90%; sedangkan pada hari ke-16 masing-masing kelompok memiliki rata-rata proporsi waktu sebesar 2,70%; 2,26%; 3,24%; 13,06%; dan 8,54%. Kelompok 4 dan 5 mengalami kenaikan secara drastis pada pengamatan kedua, sedangkan kelompok 1 mengalami sedikit kenaikan. Sementara itu, kelompok 2 dan 3 mengalami penurunan proporsi waktu pada pengamatan kedua. Nilai rata-rata proporsi waktu hewan uji berada pada area *periphery* tercantum pada Gambar 3.

Area *periphery* merupakan area dengan proporsi waktu tertinggi dibandingkan dengan area lainnya. Berdasarkan hasil yang tercantum pada Gambar 3, kelompok 1, 2, 3, dan 5 mengalami kenaikan proporsi waktu hewan uji berada pada area *periphery* pada hari ke-16 (masing-masing dari 93,96% menjadi 95,92%; 82,36% menjadi 94,98%; 96,22% menjadi 96,42%, dan 96,88% menjadi 90,16%), sedangkan penurunan proporsi waktu hanya terjadi pada kelompok 4 (dari 88,42% menjadi 80,02%). Pada hari pertama, mencit dengan $T_{perifer}$ tertinggi adalah kelompok 2, sedangkan yang terendah adalah kelompok 3. Setelah 16 hari, $T_{perifer}$ tertinggi dimiliki oleh kelompok 2 sedangkan yang terendah adalah kelompok 4. Selain proporsi waktu hewan uji berada pada area *center*, *border*, dan *periphere* kotak, jarak tempuh masing-masing hewan uji pada setiap kelompok juga diamati. Hasil pengamatan jarak tempuh tercantum pada Gambar 4.

Rata-rata jarak tempuh hewan uji selama 15 menit pengamatan pada kelompok 1, 2, 3, 4, dan 5 pada pengamatan pertama masing-masing adalah sebesar 3.060,38 cm; 5.318,09 cm; 8.285,49 cm; 5.721,26 cm; dan 5.355,74 cm; sedangkan pada pengamatan kedua, rata-rata jarak tempuh hewan uji pada kelompok 1, 2, 3, 4, dan 5 adalah sebesar 3.860,98 cm; 4.685,67

cm; 5.391,96 cm; 7.033,08 cm; dan 3.391,99 cm. Penurunan rata-rata jarak tempuh terjadi pada hewan uji pada kelompok 2, 3, dan 5; sedangkan rata-rata jarak tempuh hewan uji pada kelompok 1 dan 4 mengalami kenaikan.

3. Forced Swimming Test (FST)

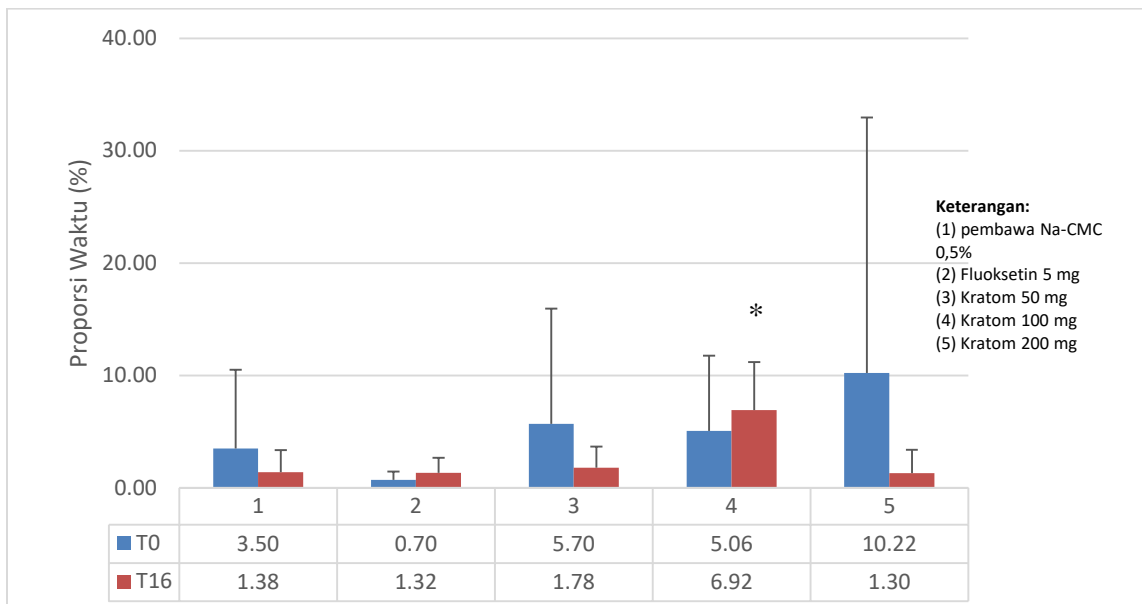
Metode *Forced Swimming Test* dilakukan untuk mengamati nilai *immobility time* dari masing-masing kelompok hewan uji. Berdasarkan hasil pengamatan, hanya kelompok 2 yang mengalami penurunan *immobility time*.

4. Uji Elisa

Uji ELISA dilakukan dengan instrumen ELISA *microplate reader* sehingga memperoleh nilai absorbansi yang digunakan untuk menentukan pola konsentrasi kortisol pada ekstrak kratom dengan bantuan kurva. Kelompok 4 (dosis 100 mg/kg BB) dipilih karena hanya kelompok tersebut yang memiliki perbedaan signifikan dengan kelompok 1, yaitu pada parameter T_{center} , $T_{perifer}$, jarak tempuh, dan *immobility time*. Berdasarkan hasil pengukuran untuk memperoleh kurva standar, didapatkan persamaan linear $y = -$

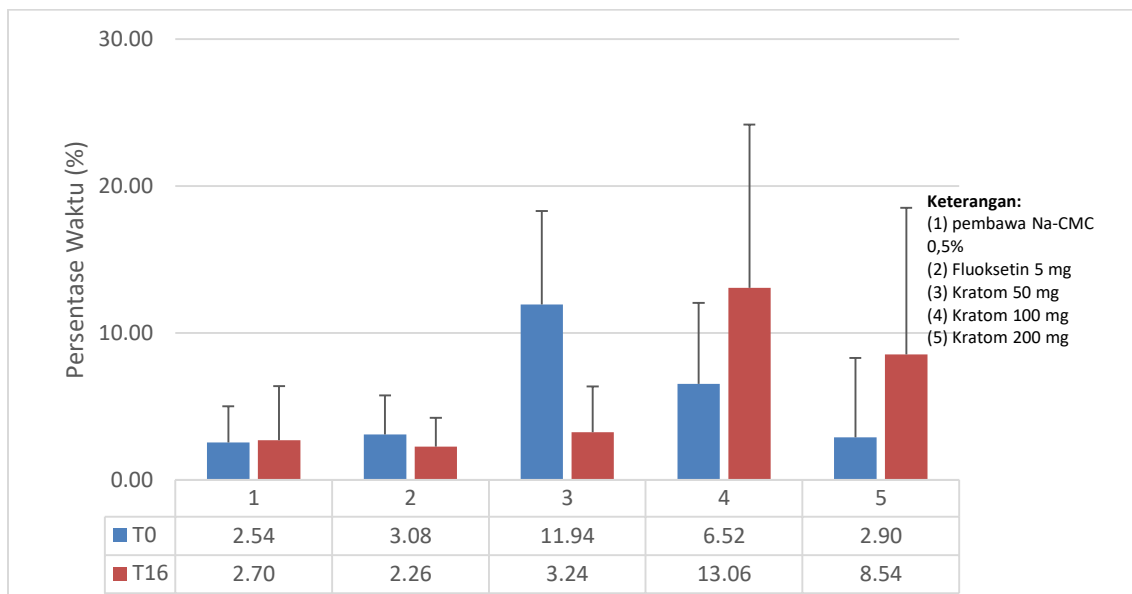
$0,0034x + 1,8006$ dengan nilai R^2 sebesar 0,9381. Berdasarkan persamaan tersebut, didapat konsentrasi kortisol pada 5 sampel kelompok 1 masing-masing sebesar 371,35; 401,35; 400,47; 405,18; dan 432,24 mg/L; sedangkan sampel kelompok 4 masing-masing sebesar 336,94; 357,38; 361,09; 341,21; dan 255,18 mg/L. Hasil perhitungan konsentrasi kortisol pada sampel kelompok 1 dan 4 ditampilkan pada Tabel 1.

Selanjutnya, dilakukan uji signifikansi antara varian konsentrasi kortisol pada kelompok 1 dan 4 menggunakan metode ANOVA. Hasil uji signifikansi mendapatkan nilai *p-value* sebesar 0,047. Hal ini dapat mengindikasikan terdapat perbedaan signifikan ($p\text{-value} < 0,05$) pada konsentrasi kortisol kelompok 1 dan kelompok 4, sehingga dapat disimpulkan bahwa administrasi kratom dengan dosis 100 mg/kg BB memiliki efek antidepresan.

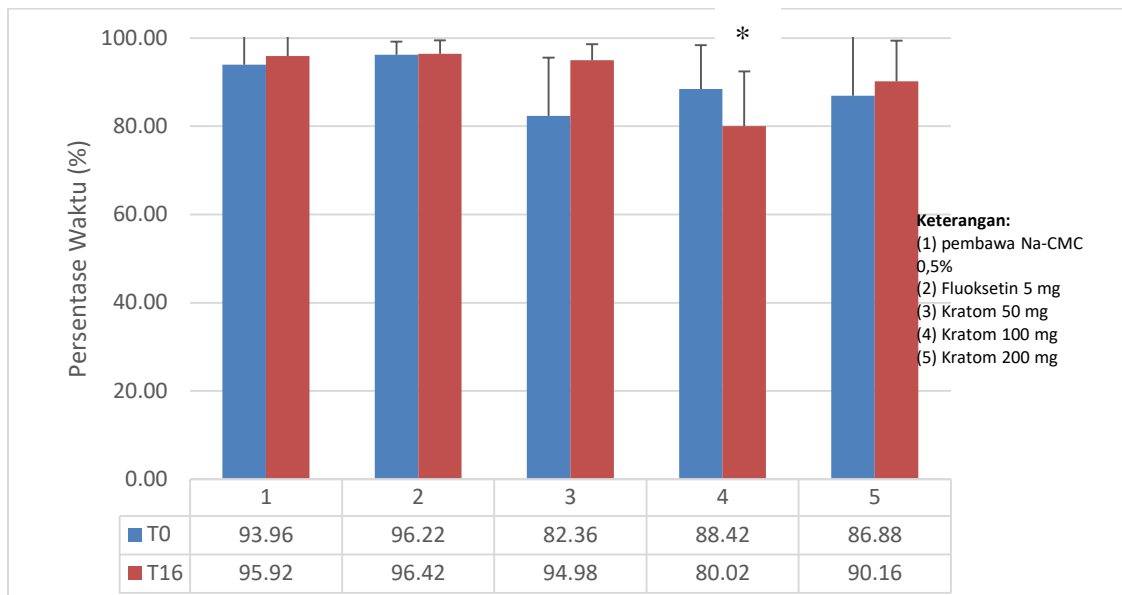


Gambar 1. Hasil pengamatan T_{center}

Keterangan: (*) p -value < 0,05; dibandingkan dengan kelompok 1 berdasarkan hasil uji ANOVA dan *post-hoc* metode Tukey

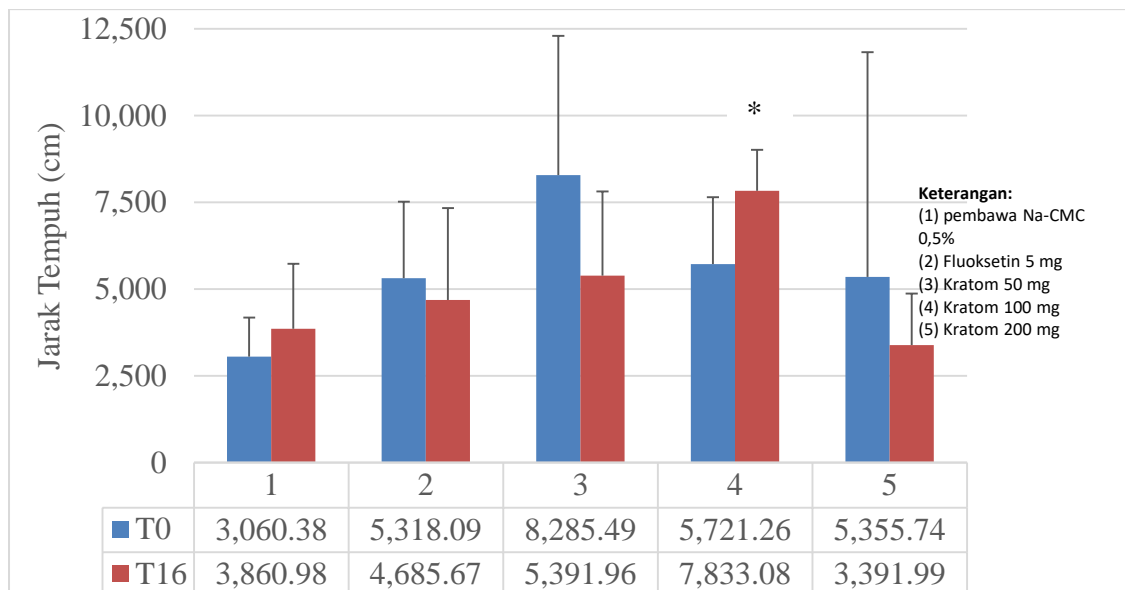


Gambar 2. Hasil pengamatan T_{border}



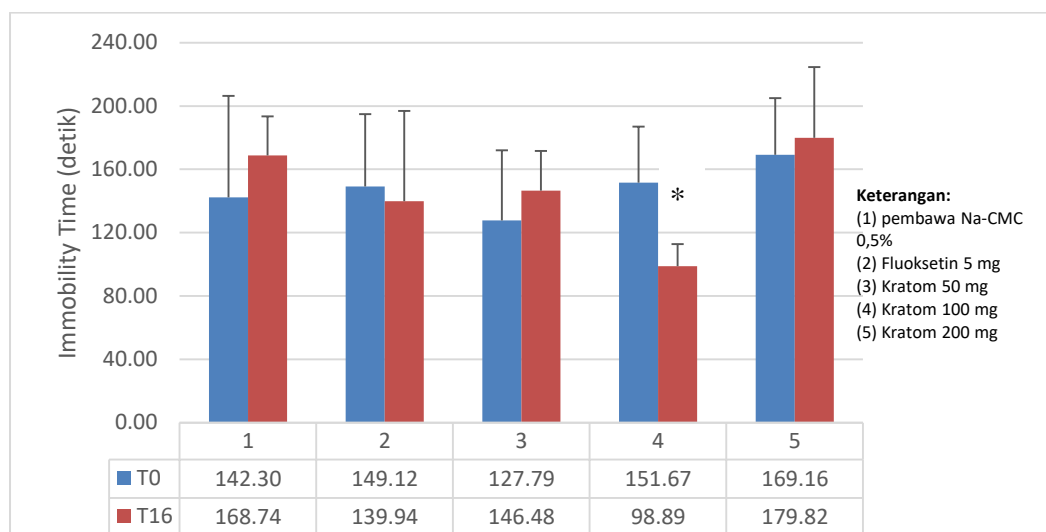
Gambar 3. Hasil pengamatan T_{periph}

Keterangan: (*) p -value<0,05; dibandingkan dengan kelompok 1 berdasarkan hasil uji ANOVA dan *post-hoc* metode Tukey



Gambar 4. Hasil pengamatan jarak tempuh mencit

Keterangan: (*) p -value<0,05; dibandingkan dengan kelompok 1 berdasarkan hasil uji ANOVA dan *post-hoc* metode Tukey



Gambar 5. Hasil pengamatan *immobility time*

Keterangan: (*) p -value < 0,05; dibandingkan dengan kelompok 1 berdasarkan hasil uji ANOVA dan *post-hoc* metode Tukey

Tabel 3. kortisol pada kelompok 1 dan 4

No hewan	Konsentrasi Kortisol (mg/L)		P-value
	Pembawa Na-CMC 0,5%	Kratom 100 mg/kg	
1	371.35	336.94	0.047*
2	401.35	357.38	
3	400.47	361.09	
4	405.18	341.21	
5	432.24	255.18	
Mean	402.12	330.36	

Daun kratom atau *Mitragyna speciosa* memiliki fungsi rekreasi seperti meningkatkan rasa bahagia dan euphoria (Meireles et al. 2019). Selain itu, daun kratom juga dianggap dapat digunakan untuk penerapan potensi farmasetik (Ghazalli et al. 2021). Hasil penetapan bobot jenis dan kadar air pada penelitian ini tidak jauh berbeda dengan penelitian yang dilakukan oleh Maulida et al. (2022), yang menyatakan bahwa presentase rendemen pada sampel ekstraksi daun kratom yang

diteliti adalah sebesar 32,1-34,49% dan kadar air sebesar 6,5-8%. Sementara itu, Torres-Ortiz (2022) menemukan bahwa bobot jenis ekstraksi kratom sebesar 1,02 gram/mL. Sementara itu, hasil penapisan fitokimia pada penelitian ini juga sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Maulida et al. (2022), yang menemukan bahwa terdapat metabolit sekunder golongan alkohol, flavonoid, tannin, saponin, dan triterpenoid/steroid pada ekstrak daun kratom. Juanda et al. (2019)

juga menyatakan bahwa ekstrak daun kratom mengandung alkaloid, flavonoid, saponin, tanin, fenol, dan steroid. Lestari *et al.* (2018) menyatakan bahwa kadar sari larut etanol 95% simplisia daun kratom yang tumbuh di Kabupaten Kapuas Hulu dan Kabupaten Melawi masing-masing sebesar 1,237% dan 1,704%; sedangkan kadar larut etanol 95% ekstrak daun kratom adalah sebesar 2,677% dan 2,920%. Sementara itu, kadar sari larut air simplisia daun kratom adalah 0,821% dan 1,096% sedangkan kadar sari larut air ekstrak daun kratom adalah 1,103% dan 1,410%.

Metode *open field test* umum digunakan sebagai prosedur untuk memeriksa efek pengobatan pada perilaku hewan (Choleris *et al.* 2001). Pengamatan proporsi waktu dilakukan guna menilai tingkat kegelisahan hewan uji (Eldahshan *et al.* 2021). Hazim *et al.* (2014) menyatakan bahwa hewan yang mengalami administrasi daun kratom dengan dosis 40 mg/kg memiliki nilai *Tcenter* lebih tinggi dibandingkan dengan hewan yang mengalami administrasi daun kratom dengan dosis 10 dan 20 mg/kg. Schulz *et al.* (2022) menyatakan bahwa hewan uji dengan proporsi waktu di area center tinggi menandakan hewan tersebut tidak mengalami ketakutan. Menurut La-Vu *et al.* (2020), kecenderungan hewan uji menjauhi area pusat atau center mengindikasikan

tingginya kecemasan atau ansietas pada hewan tersebut. Berdasarkan hasil penelitian ini, administrasi ekstrak daun kratom dengan dosis 100 mg/kg merupakan dosis efektif dalam menekan tingkat kecemasan pada hewan uji. Semakin pendek waktu yang dihabiskan di area periphery menunjukkan penurunan tingkat ansietas pada hewan uji (Figueiredo Cerqueira *et al.* 2023), sehingga dapat disimpulkan bahwa administrasi ekstrak daun kratom dengan dosis 100 mg/kg dinilai efektif untuk menurunkan tingkat ansietas. Pengamatan jarak tempuh digunakan sebagai salah satu metode penilaian tingkat ansietas dan lokomotor pada hewan uji. Semakin tinggi jarak tempuh yang dilakukan oleh hewan uji, maka semakin rendah tingkat ansietas yang dimiliki oleh hewan tersebut (Horka *et al.* 2024). Peningkatan jarak tempuh antara pengamatan pertama dan kedua yang dialami oleh hewan uji pada kelompok 4 mengindikasikan administrasi ekstrak daun kratom dengan dosis 100 mg/kg efektif untuk menurunkan tingkat ansietas.

Metode FST didasarkan pada asumsi bahwa ketika hewan uji diletakkan pada suatu wadah yang terisi air, hewan tersebut akan berusaha keluar atau tidak bergerak sama sekali yang merefleksikan sikap putus asa (Yankelevitch-Yahav *et al.* 2015). Menurut Rodrigues *et al.* (2023), penggunaan antidepresan dapat mengurangi

immobility time dan meningkatkan pergerakan atau *swimming time*. Berdasarkan hasil pengamatan, kelompok 2 dan 4 mengalami penurunan *immobility time* hasil statistiknya, berbeda bermakna dengan control positif. Hal tersebut mengindikasikan administrasi fluoksetin dan ekstrak daun kratom dengan dosis 100 mg/kg memiliki efek antidepresan dibandingkan dengan kontrol positif.

Uji ELISA memiliki tingkat spesivitas dan sensitivitas sebesar 100% (Jasim et al. 2023) sehingga dinyatakan valid dan reliabel untuk digunakan. Uji ELISA dilakukan dengan bantuan spektrofotometer UV-Vis guna menghitung konsentrasi kortisol pada panjang gelombang absorbansi sebesar 520 nm (Kim et al. 2021). ELISA didapat dengan menghubungkan nilai absorbansi dan konsentrasi kortisol kit yang digambarkan dengan sebuah kurva linear. Berdasarkan kurva tersebut, didapat sebuah persamaan linear dengan nilai-x mewakili konsentrasi kortisol (mg/L), sedangkan nilai-y mewakili nilai absorbansi. Selanjutnya, didapat nilai R^2 atau koefisien determinasi. Nilai R^2 mendekati 1 mengindikasikan model tersebut sesuai (Giao J 2023). Buckhalter et al. (2021) menyatakan bahwa semakin tinggi dosis kratom, maka semakin tinggi pula potensi adanya efek biologis, seperti ketamine, yang dianggap sebagai

antidepresan efektif pada dosis rendah, namun memiliki efek psikosis pada dosis yang tinggi (Anticevic et al. 2015).

KESIMPULAN

Administrasi kratom dengan dosis 100 mg/kg memiliki pengaruh antidepresan ketika dibandingkan dengan kelompok pembawa (NaCMC) pada pengamatan T_{center} (rata-rata $6,92 \pm 4,27$), $T_{perifer}$ ($80,02 \pm 12,44$), jarak tempuh ($7.033,08 \pm 1.541,85$), dan *immobility time* ($98,89 \pm 13,65$) atau .Sementara itu, tidak ada satu parameter pun pada administrasi kratom 50 mg/kg, dan 200 mg/kg yang memiliki perbedaan signifikan dengan kelompok pembawa.

DAFTAR PUSTAKA

- Anticevic A., Corlett P. R., Cole M. W., Savic A., Gancsos M., Tang Y., et al. (2015). N-methyl-D-aspartate Receptor Antagonist Effects on Prefrontal Cortical Connectivity Better Model Early Than Chronic Schizophrenia. *Biological Psychiatry*. Vol 77(6): 569–580
- Apriansyah MA, Putranto R, Salim EM, and Shatri H. Korelasi Tingkat Depresi dengan Kadar Tumor Necrosis Factor-Alpha (TNF- α) pada Penderita Asma Bronkial Tidak Terkontrol. *Jurnal Penyakit Dalam Indonesia*. 2017; 3(2). <https://doi.org/10.7454/jpdi.v3i2.12>

- Buckhalter S, Soubeyrand E, Ferrone SAE, Rasmussen DJ, Manduca JD, Al-Abdul-Wahid MS, Frie JA, Khokhar JY, Akhtar TA, Perreault ML. 2021. The antidepressant-like and analgesic effects of kratom alkaloids are accompanied by changes in low frequency oscillations but not Δ FOSB accumulation. *Frontiers in Pharmacology*. Vol 12: 696461.
- Choleris E, Thomas AW, Kavaliers M, dan Prato FS. 2001. A detailed ethological analysis of the mouse open field test: effects of diazepam, chlordiazepoxide and an extremely low frequency pulsed magnetic field. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. Vol 25(3): 235-260.
- Dianovinina, K. 2018. Depresi pada Remaja: Gejala dan Permasalahannya. *Jurnal Psikogenesis*. Vol 6 No 1
- Eldahsan W, Sayed MA, Awad ME, Ahmed HA, Gillis E, Althomali W, Pillai B, Alshammari A, Jackson L, Dong G, *et al.* 2021. Stimulation of angiotensin II receptor 2 preserves cognitive function and is associated with an enhanced cerebral vascular density after stroke. *Vascular Pharmacology*. Vol 141: 106904.
- Figueiredo Cerqueira MM, Lopes Casrto MM, Vieira AA, Kurosawa JAY, do Amaral Junior FL, de Siqueira Mendes FCC, Sostehenes MCK. 2023. Comparative analysis between Open Field and Elevated Plus Maze tests as a method for evaluating anxiety-like behavior in mice. *Heliyon*. Vol 9(4): e14522.
- Ghazalli MN, Md Sah MS, Mat M, Awang K, Jaafar MA, Mirad R, Zaini AZ, Mohd Nordin AR, Mohd Rusli N, Mohamad SS, Mohd Dalee AS. 2021. Leaf Anatomy and Micromorphology Characteristics of Ketum [*Mitragyna speciosa* (Korth.) Havil.] (Rubiaceae). Vol 32(1): 107-117.
- Giao J. 2023. R-Squared (R^2) – How much variation is explained? *Research Methods in Medicine & Health Sciences*.
- Hassan, Z., Muzaimi, M., Navaratnam, V., Yusoff, N. H., Suhaimi, F. W., Vadivelu, R., & Jayabalan, N. (2013). From Kratom To Mitragynine And Its Derivatives: Physiological And Behavioural Effects Related To Use, Abuse, And Addiction. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 37(2), 138-151.
- Hazim AI, Ramanathan S, Parthasarathy S, Muzaimi M, Mansor SM. 2014. Anxiolytic-like effects of mitragynine in the *Open-field* and elevated plus-maze tests in rats. *The Journal of*

- Psychological Sciences*. Vol 64: 161-169.
- Horka P, Langova V, Hubeny J, Vales K, Chrtkova I, Horacek J. 2024. Open field test for the assessment of anxiety-like behavior in *Gnathonemus petersii* fish. *Individual and Social Behaviors*. Vol 17.
- Idayu, F. N., Taufik Hidayat, M., Moklas, M. A. M., Sharida, F., Nurul Raudzah, A. R., Shamima, A. R., & Apriyani, E. (2011). Antidepressant-Like Effect Of Mitragynine Isolated From *Mitragyna speciosa* Korth In Mice Model Of Depression. *Phytomedicine*, 18(5), 402–407. 1
- Jasim RK, Singh D, Gam LH. 2023. Development and validation of ELISA for screening of Kratom (*Mitragyna speciosa*) habitual users using urinary AZ122 biomarker. *Biotechnology and Applied Biochemistry*. Vol 70: 707-715.
- Juanda E, Andayani S, Maftuch. 2019. Phytochemical screening and antibacterial activity of kratom leaf (*Mitragyna speciosa* Korth.) against *Aeromonas hydrophilla*. *The Journal of Experimental Life Science*. Vol 9(3).
- Kim Y, Yang J, Hur H, Oh S, Lee HH. 2021. Highly sensitive colorimetric assay of cortisol using cortisol antibody and aptamer sandwich assay. *Biosensors (Basel)*. Vol 11(5): 163.
- La-Vu M, Tobias BC, Schuette PJ, Adhikari A. 2020. To approach or avoid: An introductory overview of the study of anxiety using rodent assays. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*.
- Lestari RF, Suhaimi S, Wildaniah W. 2018. Penetapan parameter standar simplisia dan ekstrak etanol daun kratom (*Mitragyna speciosa* Korth.) yang tumbuh di Kabupaten Kapuas Hulu dan Kabupaten Melawi. *Jurnal Insan Farmasi Indonesia*. Vol 1(1).
- Mayasari, N. W. S., & Hermawan, D. (2021). Pemberian terapi soft music dengan penurunan gejala depresi pada lansia. *JOURNAL OF Mental Health 54 Concerns*, 1(1), 1-9.
- Maulia SW, Jubaidah S, Siswanto E. 2022. Uji toksisitas akut ekstrak etanol daun kratom (*Mitragyna speciosa* Korth.) dengan metode maserasi dan refluks terhadap larva *Artemia salina* Leach.
- Meireles V, Rosado T, Barroso M, Soares S, Gonçalves J, Luís A, Caramelo D, Simão AY, Fernández N, Paula Duarte A, Gallardo E. 2019. *Mitragyna speciosa*: Clinical, toxicological aspects and analysis in biological and non-biological samples. *Medicines (Basel)*. Vol 6(1): 35.

- Mossadeq, W. M., Sulaiman, M. R., Tengku Mohamad, T. A., Chiong, H. S., Zakaria, Z. A., Jabit, M. L., Baharuldin, M. T. H., & Israf, D. A. (2009). Anti Inflammatory And Antinociceptive Effects Of *Mitragyna speciosa* Korth Methanolic Extract. *Medical Principles And Practice*, 18(5), 378–384. <https://doi.org/10.1159/000226292>
- Nugroho, A. Y. Tinjauan Keragaman Genetik Dan Implikasi Konservasi Pulau (Alstonia Scholaris (L). Rb). Mitra Hutan
- Parthasarathy, S., Azizi, J. Bin, Ramanathan, S., Ismail, S., Sasidharan, S., Mohd, M. I., & Mansor, S. M. (2009). Evaluation Of Antioxidant And Antibacterial Activities Of Aqueous, Methanolic And Alkaloid Extracts From *Mitragyna speciosa* (Rubiaceae Family) Leaves. *Molecules*, 14(10), 3964–3974. <https://doi.org/10.3390/molecules14103964>
- Reanmongkol, W., Keawpradub, N., & Sawangjaroen, K. (2007). Effects Of The Extracts From *Mitragyna speciosa* Korth Leaves On Analgesic And Behavioral Activities In Experimental Animals. *Songklanakarin Journal Of Science And Technology*, 29(Suppl. 1), 39–48.
- Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas). (2018). Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Kementerian RI tahun 2018. 66 [Http://Www.Depkes.Go.Id/Resources/Download/Infoterkini/Materi_rakorpo_p_2018/Hasil%20Riskesdas%202018.Pdf](http://www.depkes.go.id/resources/download/infoterkini/Materi_rakorpo_p_2018/Hasil%20Riskesdas%202018.Pdf)
- Rodrigues ACC, de Lima Moreira CV, Prado CC, Silva LSB, Costa RF, Arikawe AP, Pedrino GR, Costa EA, Silva ON, Napolitano HB, Oliveira-Silva I, Fajemiroye JO. 2023. A comparative analysis of depressive-like behavior: Exploring sex-related differences and insights. *PLoS One*. Vol 18(11): e0294904.
- Schulz M, Zieglowski L, Kopaczka M, Tolba RH. 2022. The open field test as a tool for behaviour analysis in pigs: Recommendations for set-up standardization – A systematic review. *European Surgical Research*. Vol 64(1): 80-99.
- Torres-Ortiz A, Al Zein S, Alqudsi M. 2022. A case of hyperkalemia induced by kratom (*Mitragyna speciosa*). *Cureus*. Vol 14(4): e24036.
- Yankelevitch-Yahav R, Franko M, Hully A, Doron R. 2015. The forced swim test as a model of depressive-like

Tarigan et al.; Studi Efek Antidepresan Ekstrak.....Pharmacoscript Volume 7 No. 2, Agustus 2024

behavior. *Journal of Visualized Experiments*. (97): 52587.