TINJAUAN PENDEKATAN ETNOMEDIS: PRODUK TANAMAN SEDATIF ALAMI UNTUK PENGOBATAN GANGGUAN KECEMASAN

Dita Sheilla Putri Wahyuningtias[1], Putu Desy Sagita Ananda[2],
Laurens Frestasya A. Turnip[3]
[1,2,3]Universitas Pertahanan Republik Indonesia
[1]ditasheilla0@gmail.com, [2]sagita.ananda39@gmail.com,
[3]laurensturnip@gmail.com

ABSTRACT

Anxiety disorders are common psychiatric conditions associated with significant disability, influenced by a complex interplay of genetic, environmental, and epigenetic factors. Current first-line treatments, including Selective Serotonin Reuptake Inhibitors (SSRIs), Serotonin Norepinephrine Reuptake Inhibitors (SNRIs), and benzodiazepines, remain limited in efficacy and are associated with adverse effects such as addiction, particularly with benzodiazepine use, highlighting the need for novel pharmacological agents derived from natural compounds. Therefore, this review aimed to provide a comprehensive overview of natural compound-based drugs investigated in clinical trials for their potential in treating fear, anxiety, and trauma-related disorders, conducted through a systematic literature search of PubMed, Google Scholar, and Scopus databases using the keywords "natural compound" and "plant for anxiety disorder." The review identified 14 plants with potential benefits for anxiety disorders owing to their sedative properties, among which Kratom (Mitragyna speciosa) demonstrated superior sedative effects compared to benzodiazepine-class benchmark controls, suggesting its promising potential as a novel therapeutic candidate. Nevertheless, further investigation including well-designed clinical trials remains necessary to confirm the safety and efficacy of these natural substances in the management of anxiety disorders.

Keywords: Anxiety Disorders, Benzodiazepine, Natural Compound, Natural products, Plant for Anxiety Disorders, Sedative

ABSTRAK

Gangguan kecemasan merupakan kondisi psikiatri yang umum dan dapat menyebabkan disabilitas yang signifikan, dipengaruhi oleh interaksi kompleks antara faktor genetik, lingkungan, dan epigenetik. Pengobatan lini pertama yang saat ini tersedia, meliputi Selective Serotonin Reuptake Inhibitor (SSRI), Serotonin Norepinephrine Reuptake Inhibitor (SNRI), dan benzodiazepin, masih memiliki keterbatasan dalam efektivitasnya serta dikaitkan dengan efek samping yang tidak diinginkan, terutama risiko ketergantungan pada penggunaan benzodiazepin, sehingga mendorong perlunya eksplorasi agen farmakologis baru yang berasal dari senyawa alami. Oleh karena itu, tinjauan ini bertujuan untuk memberikan gambaran komprehensif mengenai obat berbasis senyawa alami yang telah diteliti dalam uji klinis terkait potensinya dalam mengatasi gangguan rasa takut, kecemasan, dan

trauma, yang dilakukan melalui penelusuran literatur secara sistematis pada basis data PubMed, Google Scholar, dan Scopus menggunakan kata kunci "natural compound" dan "plant for anxiety disorder." Tinjauan ini berhasil mengidentifikasi 14 tanaman yang berpotensi bermanfaat dalam penanganan gangguan kecemasan berkat sifat sedatifnya, di mana tanaman Kratom (*Mitragyna speciosa*) menunjukkan efek sedatif yang lebih unggul dibandingkan kontrol pembanding dari kelas benzodiazepin, sehingga mengindikasikan potensinya sebagai kandidat terapeutik baru yang menjanjikan. Meskipun demikian, penelitian lebih lanjut termasuk uji klinis yang dirancang dengan baik tetap diperlukan untuk mengkonfirmasi keamanan dan efektivitas zat-zat alami tersebut dalam penatalaksanaan gangguan kecemasan.

Kata Kunci: Gangguan kecemasan, benzodiazepin, senyawa alami, produk alami, tanaman untuk pengobatan gangguan kecemasan, sedatif.

A. Pendahuluan

Gangguan kecemasan merupakan gangguan kejiwaan yang paling umum dan banyak ditemui. Gangguan kecemasan ini memang banyak ditemui, akan tetapi Masyarakat kurang peka dalam mengenali gejalanya dan kurang diobati di kalangan Kesehatan primer. Risiko gangguan kecemasan dipengaruhi oleh faktor genetik, faktor lingkungan, dan hubungan epigenetiknya. Gejala kecemasan terjadi karena gangguan modulasi pada sistem saraf pusat. Banyak yang percaya bahwa aktivitas rendah sistem serotonin dan peningkatan aktivitas sistem noradrenergik bertanggung jawab atas perkembangannya. Terdapat komorbiditas yang tinggi antara kecemasan (khususnya gangguan kecemasan umum atau gangguan panik) dan gangguan depresi atau antara gangguan kecemasan, yang membuat pengobatan menjadi lebih kompleks (Garakani et al., 2021; Thibaut, 2017).

Gangguan kecemasan dialami oleh 4,05% populasi global (301 juta) orang di dunia. Jumlah orang yang menderita gangguan kecemasan meningkat lebih dari 55% dari tahun 1990 hingga 2019. Matriks terkait gangguan kecemasan terus menunjukan peningkatan dalam prevalensi, insiden, dan tingkat DALY *(Disability-Adjusted Life Year)* (Javaid et al., 2023)

Pada panduan pengobatan Berdasarkan tata laksana terapi ansietas, obat yang digunakan sebagai lini pertama untuk mengatasi gangguan kecemasan adalah

Selective Serotonin Reuptake Inhibitor (SSRI) dan *Serotonin Norepinephrine Reuptake Inhibitor* (SNRI). SSRI dan SNRI digunakan sebagai obat lini pertama karena keseimbangan antara manfaat dan dampak negatifnya. Waktu yang dibutuhkan SSRI dan SNRI dalam menimbulkan efek ansiolitiknya adalah 2 hingga 4 minggu (Balon & Starcevic, 2020; Bandelow et al., 2017; Bystritsky et al., 2013).

Selain menggunakan lini pengobatan pertama, Benzodiazepin yang bertindak sebagai agonis GABA-A yang merupakan obat serbaguna yang dapat diresepkan untuk berbagai kondisi. Benzodiazepin telah lama menjadi pengobatan untuk kecemasan dan masih menjadi salah satu bagian pengobatan psikiatri yang paling sering digunakan. Pengobatan menggunakan benzodiazepin telah menerima kritik dan evaluasi mengenai pasien menerima atau diresepkan benzodiazepin sebagai pengobatan lini pertama untuk gangguan kecemasan dalam pengaturan perawatan primer sebelum SSRI, yang memiliki potensi toleransi obat, ketergantungan, dan penyalahgunaan (Garakani et al., 2021).

Penyalahgunaan obat-obatan seperti benzodiazepin menyebabkan orang dengan gangguan kecemasan menjadi kecanduan dan memiliki efek buruk. Oleh sebab itu, para peneliti mulai mencari dan meneliti berbagai bahan alami yang memiliki potensi menjadi pengobatan alternatif bagi penderita gangguan kecemasan. Penggunaan bahan-bahan alami tersebut bertujuan untuk mengurangi risiko ketergantungan yang tinggi dan memberikan efek yang lebih positif bagi tubuh (Bandelow et al., 2017).

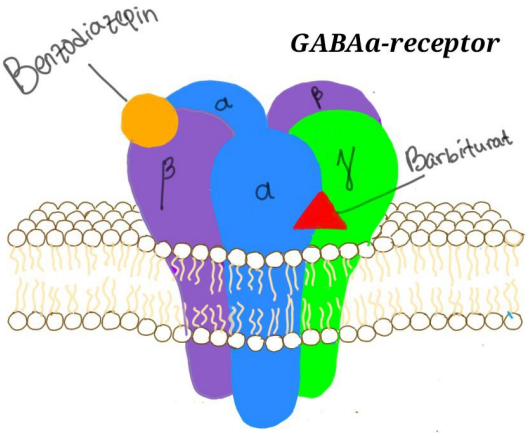
Terapi pengobatan yang saat ini digunakan untuk gangguan kecemasan kurang optimal dalam hal efisiensi dan tolerabilitas, sehingga memerlukan perawatan obat yang lebih baik. Dalam ulasan ini, ikhtisar obat yang dipelajari dalam berbagai fase uji klinis untuk potensinya dalam pengobatan rasa takut, kecemasan, dan gangguan terkait trauma disajikan. Salah satu strategi yang diikuti dalam pengembangan obat adalah menyempurnakan dan meningkatkan senyawa yang berinteraksi dengan obat target ansiolitik yang ada, seperti benzodiazepin, GABAergik serotonergik dan prototipikal. Salah satu senyawa yang dapat meredakan

gangguan kecemasan adalah efek sedatif yang terdapat pada tumbuhan (Ströhle, 2005).

B. Metode Penelitian

Penelitian ini melakukan tinjauan literatur yang komprehensif menggunakan database PubMed, Google Scholar, dan Scopus, dengan batasan kata kunci pada 'senyawa alami' dan “tanaman untuk gangguan kecemasan”.

C.Hasil Penelitian dan Pembahasan



Gambar 1 Hubungan Obat-obatan CNS Depressant dengan reseptor GABA

Hubungan CNS Deppressant dengan Anxiety Disorders adalah CNS depressants sebagai obat yang meliputi obat penenang, dan bersifat hipnotif yang mampu memperlambat aktivitas otak sehingga berguna untuk mengatasi/mengobati gangguan kecemasan. Beberapa contoh CNS Depressants yang dikelompokkan berdasarkan golongan obatnya masing-masing adalah Benzodiazepine, Non Benzodiazepine Sedative Hypnotics, dan Barbiturates. CNS depressants yang telah diresepkan akan bekerja pada otak dengan meningkatkan aktivitas Gamma- aminobutyric acid (GABA), yang merupakan suatu bahan kimia yang memperlambat aktivitas otak. Tindakan ini menimbulkan efek mengantuk dan menenangkan yang membuat obat efektif untuk mengatasi gangguan kecemasan. Orang yang mulai mengonsumsi CNS depressants biasanya merasa mengantuk dan tidak terkoordinasi selama beberapa hari pertama hingga tubuh mampu menyesuaikan diri dengan efek samping tersebut. Seseorang yang mengonsumsi CNS depressants dalam jangka Panjang memerlukan dosis yang besar untuk mencapai efek terapi. Akibat dari penggunaan jangka Panjang adalah terjadinya ketergantungan yang dapat menyebabkan kosekuensi yang berbahaya (NIDA, 2018).

Target farmakologis baru dalam pengembangan obat untuk pengobatan kecemasan dan gangguan terkait kecemasan.

Pengobatan saat ini untuk gangguan kecemasan kurang optimal dalam hal efisiensi dan tolerabilitas, sehingga memerlukan perawatan obat yang lebih baik. Dalam ulasan ini, ikhtisar obat yang dipelajari dalam berbagai fase uji klinis untuk potensinya dalam pengobatan rasa takut, kecemasan, dan gangguan terkait trauma disajikan. Salah satu strategi yang diikuti dalam pengembangan obat adalah menyempurnakan dan meningkatkan senyawa yang berinteraksi dengan obat target ansiolitik yang ada, seperti benzodiazepin GABAergik serotonergik dan prototipikal. Salah satu senyawa yang dapat meredakan gangguan kecemasan adalah efek sedatif yang terdapat pada tumbuhan (Ströhle, 2005).

Metabolit sekunder merupakan molekul organik yang dapat didintesis oleh organ-organ tertentu pada tumbuhan. Metabolit sekunder yang terkandung dalam tumbuhan banyak dimanfaatkan tertutama pada bidang Kesehatan untuk mencegah, mengatasi, dan mengobati segala gangguan Kesehatan secara alami (Yustinus Ulung Anggraito et al., 2018). Pada tabel 1 menunjukkan senyawa-senyawa metabolit sekunder yang terdapat pada tumbuhan yang dapat menimbulkan efek sedatif .

Kratom (*Mitragyna speciosa*) memiliki kandungan 40 alkaloid, dengan senyawa psikoaktif utamanya meliputi Mitragynine dan 7-OH-mitragynine(7-OH-MG). Senyawa psikoaktif utama yang dimiliki oleh kratom ini masing-masing menargetkan reseptor opioid. Kratom memiliki kegunaan untuk mengatasi nyeri kronis, berbagai gangguan sistem saraf pusat (kecemasan, depresi, dan gangguan sistem saraf pusat). Kratom dapat menginduksi analgesia dan euphoria ringan dengan risiko depresi pernapasan yang rendah/efek sistem saraf pusat yang merugikan dibandingkan dengan obat opioid tradisional (Hartley II, Bulloch, & Penzak, 2022)

Menurut studi yang dilakukan (Kumarnsit, Keawpradub, & Nuankaew, 2007; Kumarnsit, Vongvatcharanon, Keawpradub, & Intasaro, 2007), Kratom dikatakan mampu bekerja pada sistem serotoninergic/adrenergic dan nucleus dorsal raphe dan untuk mengurangi ekspresi mRNA corticotrophin releasing factor (CRF) dan prodynorphin dengan bekerja

pada sumbu hipotalamus-hipofisis-adrenal (HPA) pada sistem saraf pusat (SSP). Mekanisme ini dikatakan mampu memediasi mitigasi stress seperi anciolytic dan efek mirip antidepresan (Prevete et al., 2022).

Senyawa Mitragynine dikatakan memiliki waktu paruh pendek sekitar 3 jam setelah diinjeksikan, tetapi dapat hadir dengan waktu paruh terminal yang Panjang sekitar 29 jam setelah pemberian oral . Dalam sebuah penelitian yang dilakukan (Avery BA et al., 2019; Trakulsrichai S et al., 2015) terhadap 10 pengguna kronis menunjukkan kratom memiliki model dua kompartemen dengan waktu paruh sekitar satu hari. Metabolisme mitragynine terjadi dihati dimana percobaan *in vitro* menunjukkan bahwa mitragynine berinteraksi dengan obat dan zat lain melalui enzim CYP. Signifikasi klinis dari efek penghambatan pada enzim CYP oleh kratom belum ditentukan, kratom sering dikatakan Bersama dengan obat-obatan yang merupakan substrat untuk CYP3A4 (seperti alprazolam, fenobarbital, dan fenitoin), CYP2D6 (seperti fluoxetine dan kodein), dan CYP1A2 (seperti teofilin) (Lindsay E. Johnson, 2020). Dosis tinggi mitragynine yang diberikan kepada berbagai spesies hewan (setara dengan manusia yaitu lebih dari 15 g/dosis), dilaporkan tidak ada kematian akut atau efek toksisitas yang signifikan, tidak seperti opioid yaitu tidak ada efek depresi pernapasan atau sindrom toksik opioid yang dilaporkan dengan penggunaan kratom saja (Sabetghadam, Navaratnam, & Mansor, 2013).

Dalam survei online (Bath R et al., 2020) yang dilakukan oleh 8.049 pengguna kratom saat ini, 58% dilaporkan penggunaan untuk pengobatan sendiri dari gangguan mental atau emosional. Diantara mereka yang menggunakan kratom, Perempuan lebih mungkin menggunakan kratom untuk mengatasi kondisi gangguan mental tersebut. Dalam analisis data yang dilakukan (Grundmann O, 2017), sejumlah 66,5% pengguna yang telah mengonsumsi kratom menilai Kesehatan mereka menjadi baik bahkan sangat baik.

NO	NAMA LOKAL TUMBUHAN	NAMA LATIN TUMBU-HAN	DOSIS	METODE UJI	SENYAWA	AKTIVITAS SENYAWA	REFERENSI
1	Pala	*Mystica fragnans*	500 mg/KgBB	Traction test	Alkaloid, Fenolik, Flavonoid (Quercetin, diacetyl chrysin, catechin), Tanin	+	(Arifur Rahman Chowdhury, -, & Mazedul Haq, 2017; Makanaung, Rorong, & Suryanto, 2021)
2	Kratom	*Mitragyna speciosa*	27,20 mg/20 gBB	Traction test	Alkaloid	+++	(Eastlack, Cornett, & Kaye, 2020; Galur Balb, 2013)
3	Seledri	*Apium graveolens*	80 mg/20 gBB	Traction test	Alkaloid, Flavonoid, Fenolik	++	(Al-Snafi, 2014; Lestari & Lestari, 2020; Zakir uddin, Anwar ali shad, Jehan bakht, Inam ullah, & Saleem jan, 2015)
4	Rambusa	*Passiflora foetida*	0,34 g/kgBB dan 0,68 g/kgBB	Traction test	Alkaloid, Flavonoid, Fenolik	++	(Chiavaroli et al., 2020; Saputri, Sudewi, Karimah, & Nadia, 2021)
5	Wortel	*Daucus carota*	560 mg/kgBB	Traction test	Alkaloid, Flavonoid, Saponin, Fenolik, Tanin	+	(Erjon, Putri Widya Ningsih, & Yopi Rikmasari, 2017)
6	Takokak	*Solanum torvum*	500 mg/kgBB	Traction test	Alkaloid, Flavonoid (Kaempferol, quercetin, isoquecetin)	+	(Aliwu, Rorong, & Suryanto, 2020; Darkwah,

NO	NAMA LOKAL TUMBUHAN	NAMA LATIN TUMBU-HAN	DOSIS	METODE UJI	SENYAWA	AKTIVITAS SENYAWA	REFERENSI
							Koomson, Miwornunyuie, Nkoom, & Puplampu, 2020)
7	Pare	*Momordica charantia*	840 mg/kgBB	Traction test	Alkaloid, saponin	+	(Erjon, Desi Trisiah, & Yunita Listiani Imanda, 2021)
8	Lempuyang	*Zingiber Americans*	425 mg/kg	Elevated plus maze test, open field test, hole board test	Flavonoid (Kaempferol), β-caryophyllene	+	(Widyastiwi & Roseno, 2022)
9	Pandan wangi	*Pandanus amaryllifolius Roxb.*	8 mg/gBB	Sleep onset of mice	Flavonoid (Amentoflavon, Quercetin)	+	(Bhuyan & Sonowal, 2021; Sulistiyati, Aisyah, & Sutrisna, 2019)
10	Karet Merah	*Ficus elastica*	50 mg/Kg	Elevated plus maze, Rotarod activity	Flavonoid (Myricitrin, Biochanin A), Saponin (Elasticoside)	++	(Arsyad, Nurrochmad, & Fakhrudin, 2023; Koley, Kumar Biswas, Sadhukhan, Ghosh, & Sasmal, 2023)
11	Kamboja	*Plumeria rubra*	100 mg/Kg	Elevated plus maze, Spontaneous motor activity, rotarod test	Alkaloid (plumericidine, plumerianine, plumerinine, grandine A, phoebegrangine,laurelliptin), Flavonoid (Quercetin, quercitrin, narcissin, kaempferol)	++	(Bihani, 2021; Chatterjee et al., 2013)
12	Selada	*Lactuca sativa*	300 mg/kgBB	Traction test	Lactucin, Seskuiterpena	+	(Tiwow, Karauwan, & Untu,

NO	NAMA LOKAL TUMBUHAN	NAMA LATIN TUMBU-HAN	DOSIS	METODE UJI	SENYAWA	AKTIVITAS SENYAWA	REFERENSI
							2018; Zidna Akmala Dewi, Esti Dyah Utami, & Vitis Vini Fera, 2020)
13	Kecubung	*Datura metel*	300 mg/kgBB	Traction test	Alkaloid atropine dan skopolamin	++	(Kurniawan & Febriani, 2018; Monira & Munan, 2012; Tamalawe, Potalangi, Tulandi, & Paat, 2021)
14	Kangkung air	*Ipomoea aquatica*	4 mg/20grBB	Onset sedasi	Flavonoid (quercetin-3-O-rutinoside, quercetin-3-O-glucoside, kaempferol-3-O-rutinoside, isorhamnetin-3-O-rutinoside, dan kaempferol-3-O-glucoside)	++	(Syamsi, Alfia, Tanra, & Lestari, 2019)

Keterangan :

+++ : aktivitas cns depressan dari tanaman lebih besar dibanding kontrol positif
++ : aktivitas cns depressan dari tanaman sama seperti kontrol positif
+ : aktivitas cns depressan dari tanaman lebih rendah seperti kontrol positif
- : tidak terdapat aktivitas cns depressan

D. Kesimpulan

Berdasarkan hasil analisis data yang membandingkan beberapa tanaman, dapat disimpulkan bahwa tanaman Kratom yang secara ilmiah dikenal dengan nama *Mitragyna speciosa* memiliki efek sedatif yang lebih kuat dibandingkan obat Benzodiazepine. Penelitian lebih lanjut, termasuk uji klinis, terkait analisis 14 tanaman ini diperlukan untuk memvalidasi kemanjuran dan keamanan senyawa alami tersebut dalam mengelola kecemasan.

DAFTAR PUSTAKA

Aliwu, I., Rorong, J. A., & Suryanto, E. (2020). SKRINING FITOKIMIA DAN UJI EFEK SEDATIF PELARUT DARI DAUN TAKOKAK (Solanum Turvum Swartz) PADA TIKUS PUTIH GALUR WISTAR. *CHEMISTRY PROGRESS*, *13*(1). https://doi.org/10.35799/cp.13.1.2020.28795

Al-Snafi, A. E. (2014). The Pharmacology of Apium graveolens.-A Review Medicinal plants with detoxification and protective effects View project Virtual Learninggggg View project The Pharmacology of Apium graveolens.-A Review. In *International Journal for Pharmaceutical Research Scholars (IJPRS*. Retrieved from https://www.researchgate.net/publication/313676705

Arifur Rahman Chowdhury, M., -, M., & Mazedul Haq, M. (2017). Phytochemical and Pharmacological Activity of Myristica fragrans Houtt (Myristicaceae). In *Phytochemical and Pharmacological Activity of Myristica fragrans Houtt (Myristicaceae) Article in INTERNATIONAL JOURNAL OF TOXICOLOGICAL AND PHARMACOLOGICAL RESEARCH*. Retrieved from www.ijtpr.com

Arsyad, A. S., Nurrochmad, A., & Fakhrudin, N. (2023, January 1). Phytochemistry, traditional uses, and pharmacological activities of Ficus elastica Roxb. ex Hornem: A review. *Journal of HerbMed Pharmacology*, Vol. 12, pp. 41–53. Shahrekord University of Medical Sciences. https://doi.org/10.34172/jhp.2023.04

Avery BA, Boddu SP, Sharma A, Furr EB, Leon F, Cutler SJ, & McCurdy CR. (2019). *Comparative Pharmacokinetics of Mitragynine after Oral Administration of Mitragyna speciosa (Kratom) Leaf Extracts in Rats*.

Balon, R., & Starcevic, V. (2020). Role of benzodiazepines in anxiety disorders. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, *1191*, 367–388.

https://doi.org/10.1007/978-981-32-9705-0_20/COVER

Bandelow, B., Michaelis, S., & Wedekind, D. (2017a). Treatment of anxiety disorders. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, *19*(2), 93. https://doi.org/10.31887/DCNS.2017.19.2/BBANDELOW

Bandelow, B., Michaelis, S., & Wedekind, D. (2017b). *Treatment of anxiety disorders*. Retrieved from www.dialogues-cns.org

Bath R, Bucholz T, Buros AF, Singh D, Smith KE, Veltri CA, & Grundmann O. (2020). *Self-reported Health Diagnoses and Demographic Correlates With Kratom Use: Results From an Online Survey*.

Bhuyan, B., & Sonowal, R. (2021). AN OVERVIEW OF Pandanus amaryllifolius Roxb.exLindl. AND ITS POTENTIAL IMPACT ON HEALTH. *Current Trends in Pharmaceutical Research*, *8*(1). Retrieved from www.dibru.ac.in./ctpr

Bihani, T. (2021). Plumeria rubra L.– A review on its ethnopharmacological, morphological, phytochemical, pharmacological and toxicological studies. *Journal of Ethnopharmacology*, *264*, 113291. https://doi.org/10.1016/J.JEP.2020.113291

Bystritsky, A., Khalsa, S. S., Cameron, M. E., & Schiffman, J. (2013). Current Diagnosis and Treatment of Anxiety Disorders. *Pharmacy and Therapeutics*, *38*(1), 30. Retrieved from /pmc/articles/PMC3628173/

Chatterjee, M., Verma, R., Lakshmi, V., Sengupta, S., Verma, A. K., Mahdi, A. A., & Palit, G. (2013). Anxiolytic effects of Plumeria rubra var. acutifolia (Poiret) L. flower extracts in the elevated plus-maze model of anxiety in mice. *Asian Journal of Psychiatry*, *6*(2), 113–118. https://doi.org/10.1016/j.ajp.2012.09.005

Chiavaroli, A., Di Simone, S. C., Sinan, K. I., Ciferri, M. C., Flores, G. A., Zengin, G., … Orlando, G. (2020). Pharmacological properties and chemical profiles of Passiflora foetida L. Extracts: Novel insights for pharmaceuticals and nutraceuticals. *Processes*, *8*(9). https://doi.org/10.3390/pr8091034

Darkwah, W. K., Koomson, D. A., Miwornunyuie, N., Nkoom, M., & Puplampu, J. B. (2020). Review: phytochemistry and medicinal properties of Solanum torvum fruits. *All Life*, *13*(1), 498–506. https://doi.org/10.1080/26895293.2020.1817799

Eastlack, S. C., Cornett, E. M., & Kaye, A. D. (2020). Kratom—Pharmacology, Clinical Implications, and Outlook: A Comprehensive Review. *Pain*

and Therapy, *9*(1), 55. https://doi.org/10.1007/S40122-020-00151-X

Erjon, Desi Trisiah, & Yunita Listiani Imanda. (2021). Efek Sedatif Ekstrak Etanol Buah Pare (Momordica charantia L.) Terhadap. In *SCIENTIA J. Far. Kes* (Vol. 11).

Erjon, Putri Widya Ningsih, & Yopi Rikmasari. (2017). EFEK SEDATIF EKSTRAK ETANOL UMBI WORTEL (Daucus carota L.). *2017*.

Galur Balb, J. (2013). *UJI EFEK SEDATIF FRAKSI ETANOL DAUN KRATOM (Mitragyna speciosa Korth.) PADA MENCIT*.

Garakani, A., Murrough, J. W., Freire, R. C., Thom, R. P., Larkin, K., Buono, F. D., & Iosifescu, D. V. (2021a). Pharmacotherapy of Anxiety Disorders: Current and Emerging Treatment Options. *FOCUS*, *19*(2), 222–242. https://doi.org/10.1176/appi.focus.19203

Garakani, A., Murrough, J. W., Freire, R. C., Thom, R. P., Larkin, K., Buono, F. D., & Iosifescu, D. V. (2021b). Pharmacotherapy of Anxiety Disorders: Current and Emerging Treatment Options. *FOCUS*, *19*(2), 222–242. https://doi.org/10.1176/appi.focus.19203

Grundmann O. (2017). *Patterns of Kratom use and health impact in the US-Results from an online survey*.

Hartley II, C., Bulloch, M., & Penzak, S. R. (2022). Clinical Pharmacology of the Dietary Supplement Kratom (Mitragyna speciosa). *The Journal of Clinical Pharmacology*, *62*(5), 577–593. https://doi.org/https://doi.org/10.1002/jcph.2001

Javaid, S. F., Hashim, I. J., Hashim, M. J., Stip, E., Samad, M. A., & Ahbabi, A. Al. (2023). Epidemiology of anxiety disorders: global burden and sociodemographic associations. *Middle East Current Psychiatry*, *30*(1), 1–11. https://doi.org/10.1186/S43045-023-00315-3/FIGURES/4

Koley, A., Kumar Biswas, S., Sadhukhan, N., Ghosh, S., & Sasmal, P. (2023). *Biological evaluation of Ficus elastica leaves for antidepressant and anxiolytic activity*.

Kumarnsit, E., Keawpradub, N., & Nuankaew, W. (2007). Effect of Mitragyna speciosa aqueous extract on ethanol withdrawal symptoms in mice. *Fitoterapia*, *78*(3), 182–185. https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.fitote.2006.11.012

Kumarnsit, E., Vongvatcharanon, U., Keawpradub, N., & Intasaro, P. (2007). Fos-like immunoreactivity in rat dorsal raphe nuclei induced by alkaloid extract of Mitragyna

speciosa. *Neuroscience Letters*, *416*(2), 128–132. https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.neulet.2007.01.061

Kurniawan, R. A., & Febriani, D. R. (2018). Uji Efek Sedatif Ekstrak Etanol Daun Kecubung Muda (Datura Metel L.) Pada Mencit Putih Jantan (Mus Musculus) Galur Wistar. In *JIKF* (Vol. 6).

Lestari, W., & Lestari, F. (2020). *Uji Aktivitas Hipnotik-Sedatif Ekstrak Etanol Biji Seledri (Apium graveolens. L.) pada Mencit Swiss Webster Jantan Dalam Mengatasi Gejala Gangguan Tidur (Insomnia)*. https://doi.org/10.29313/.v6i2.22818

Lindsay E. Johnson, L. B. A. M. F. S. R. S. S. W. C. A. V. M. T. S. Z. W. O. G. (2020). *The Potential for Kratom as an Antidepressant and Antipsychotic*.

Makanaung, E., Rorong, J. A., & Suryanto, E. (2021). ANALISIS FITOKIMIA DAN UJI EFEK SEDATIF DARI EKSTRAK ETANOL DAN BEBERAPA FRAKSI DAGING BUAH PALA (Myristica Fragrans Houtt). *CHEMISTRY PROGRESS*, *14*(1). https://doi.org/10.35799/cp.14.1.2021.34075

Monira, K. M., & Munan, S. M. (2012). REVIEW ON DATURA METEL: A POTENTIAL MEDICINAL PLANT. In *Global Journal of Research on Medicinal Plants & Indigenous Medicine GJRMI* (Vol. 1). Retrieved from www.gjrmi.comwww.gjrmi.com

NIDA. (2018). *DrugFacts Prescription CNS Depressants DrugFacts What are prescription CNS depressants?*

Prevete, E., Kuypers, K. P. C., Theunissen, E. L., Corazza, O., Bersani, G., & Ramaekers, J. G. (2022, January 1). A systematic review of (pre)clinical studies on the therapeutic potential and safety profile of kratom in humans. *Human Psychopharmacology*, Vol. 37. John Wiley and Sons Ltd. https://doi.org/10.1002/hup.2805

Sabetghadam, A., Navaratnam, V., & Mansor, S. M. (2013). Doseresponse relationship, acute toxicity, and therapeutic index between the alkaloid extract of mitragyna speciosa and its main active compound mitragynine in mice. *Drug Development Research*, *74*(1), 23–30. https://doi.org/10.1002/ddr.21052

Saputri, M., Sudewi, S., Karimah, N., & Nadia, S. (2021). UJI EFEKTIVITAS SEDATIF EKSTRAK ETANOL DAUN RAMBUSA (Passiflora foetida L.) TERHADAP MENCIT JANTAN (Mus musculus). *Journal of Pharmaceutical And Sciences*, *4*(2), 93–100. https://doi.org/10.36490/JOURNAL-JPS.COM.V4I2.80

Ströhle, A. (2005). New pharmacological treatment approaches for anxiety disorders. *Handbook of Experimental Pharmacology*, *169*(169), 503–526. https://doi.org/10.1007/3-540-28082-0_18

Sulistiyati, N. T., Aisyah, R., & Sutrisna, E. (2019). The potential effect of pandan wangi leaf "pandanus amaryllifolius roxb.'' extract from Indonesia as time sleep inductor. *International Journal of Current Research in Physiology and Pharmacology (IJCRPP)*, 5–7. https://doi.org/10.31878/ijcrpp.2019.34.2

Syamsi, N., Alfia, A., Tanra, M., & Lestari, N. H. (2019). UJI EFEK SEDASI EKSTRAK KANGKUNG AIR (Ipomoea Aquatica) PADA MENCIT (Mus musculus). In *Jurnal Kesehatan Tadulako* (Vol. 5).

Tamalawe, A. K., Potalangi, N. O., Tulandi, H. V, & Paat, V. I. (2021). UJI POTENSI EFEK SEDATIF EKSTRAK BUNGA KECUBUNG Datura metel, Linn PADA TIKUS PUTIH JANTAN Rattus norvegicus. *Majalah InfoSains*, *2021*(1), 38–47.

Thibaut, F. (2017). Anxiety disorders: A review of current literature. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, Vol. 19, pp. 87–88. Les Laboratoires Seriver. https://doi.org/10.31887/dcns.2017.19.2/fthibaut

Tiwow, G., Karauwan, F., & Untu, S. (2018). UJI EFEK SEDAT`IF EKSTRAK DAUN SELADA Lactuca sativa L. PADA TIKUS PUTIH Rattus norvegicus. *The Tropical Journal of Biopharmaceutical)*, *2018*(1), 18–23.

Trakulsrichai S, Sathirakul K, Auparakkitanon S, Krongvorakul J, Sueajai J, Noumjad N, … Wananukul W. (2015). *Pharmacokinetics of mitragynine in man*.

Widyastiwi, W., & Roseno, M. (2022). Anxiolytic Activity of Ethanolic Extract of Three Species of Indonesian Lempuyang (Zingiber zerumbet, Zingiber aromaticum, and Zingiber americans). *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences*, *10*(A), 695–701. https://doi.org/10.3889/oamjms.2022.9132

Yustinus Ulung Anggraito, R. Susanti, Retno Sri Iswari, Ari Yuniastuti, Lisdiana, Nugrahaningsih WH, … Siti Harnina Bintari. (2018). *METABOLIT SEKUNDER DARI TANAMAN*.

Zakir uddin, Anwar ali shad, Jehan bakht, Inam ullah, & Saleem jan. (2015). In vitro antimicrobial, antioxidant activity and phytochemical screening of Apium graveolens - PubMed. Retrieved August 14, 2023, from https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26408890/

Zidna Akmala Dewi, Esti Dyah Utami, & Vitis Vini Fera. (2020). *UJI EFEK SEDATIF EKSTRAK ETIL ASETAT DAUN SELADA*.