

Potensi Antidepresan Ekstrak Dan Fraksi Daun Seledri (*Apium graveolens* L.) pada Mencit Putih Jantan

Sri Ayu Ningsih¹, Dwi Ningsih¹ dan Mamik Ponco Rahayu¹

¹ Program Studi S1 Farmasi Fakultas Farmasi, Universitas Setia Budi, Jl. Letjen Sutoyo, Mojosongso, Jebres, Surakarta, Jawa Tengah, 5712

Reception date of the manuscript: 17 Maret 2024

Acceptance date of the manuscript: 08 Desember 2024

Publication date: 10 Januari 2025

Abstract— The intolerability side effect of synthetic antidepressant reduced adherence and trigger recurrent depression episodes. Herbal medicine had known have good tolerability and safety. Celery had been widely cultivated and consumed in Indonesia. Celery which contains flavonoid, alkaloid, and terpenoid which is suspected to have activity as an antidepressants herbal medicine. This study was aimed to determine antidepressant potential of celery leaves extract and fraction. Celery leaves extract (CLE) obtained by maceration used ethanol 70%. Celery leaves fraction obtained by partition with n-hexane, ethyl acetate, and water. This research used 32 mices divided into eight groups which is positive control (fluoxetine 2.9 mg/kgBW), negative control (natrium carboxy methylcellulose (Na-CMC) suspension), three groups extract, and three groups fraction (n-hexane, ethyl acetate, and water) of celery leaves. Variation dose of CLE was 150, 200, and 250 mg/kgBW. Chronic Mild Stress (CMS) given as stressor induction. Decrease duration of Immobility Time (IT) and grooming obtained from Forced Swimming Test (FST) method. CLE 150 mg/kgBW was the effective dose. Celery leaves extract and fractions decreased the duration of IT and grooming. Fraction of ethyl acetate 7.99 mg/kgBW was the most active fraction had antidepressant effect as same as fluoxetine 2.9 mg/kgBW. Celery leaves extract and fraction have potentiation as antidepressant

Keywords—*Celery leaves, antidepressant, fraction, immobility time*

Abstrak— Intoleransi efek samping antidepresan sintetis menurunkan kepatuhan dan memicu episode depresi berulang. Obat herbal diketahui memiliki tolerabilitas dan keamanan yang baik. Seledri telah banyak dibudidayakan dan dikonsumsi di Indonesia. Seledri mengandung senyawa flavonoid, alkaloid, dan terpenoid yang diduga memiliki aktivitas antidepresan berbahan alam. Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui potensi antidepresan ekstrak dan fraksi daun seledri. Ekstrak daun seledri (EDS) diperoleh melalui maserasi dengan etanol 70%. Fraksi daun seledri diperoleh melalui partisi dengan pelarut n-heksana, etil asetat, dan air. Penelitian ini menggunakan 32 mencit dalam delapan kelompok perlakuan yaitu kontrol positif (fluoxetine 2,9 mg/kgBB), kontrol negatif (suspensi natrium carboxy methylcellulose (Na-CMC)), tiga kelompok ekstrak, dan tiga kelompok fraksi (fraksi n-heksana, etil asetat, dan air) daun seledri. Variasi dosis EDS yang digunakan ialah 150, 200, dan 250 mg/kgBB. Induksi stresor yang diberikan yaitu *Chronic Mild Stress (CMS)*. Data penurunan durasi *Immobility Time (IT)* dan *grooming* diperoleh melalui metode *Forced Swimming Test (FST)*. EDS 150 mg/kgBB adalah dosis efektif ekstrak. Ekstrak dan fraksi daun seledri mampu menurunkan durasi *IT* dan *grooming*. Fraksi etil asetat 7,99 mg/kgBB merupakan fraksi teraktif yang memiliki efek antidepresan setara dengan fluoxetine 2,9 mg/kgBB. Ekstrak dan fraksi daun seledri berpotensi sebagai antidepresan.

Kata Kunci—*daun seledri, antidepresan, fraksi, immobility time*

1. PENDAHULUAN

Prevalensi depresi akibat pandemi *Corona Virus Disease 2019 (COVID-19)* meningkat tujuh kali lipat (Bueno-Notivol *et al.*, 2021). Data swaperiksa *Perhimpunan Dokter Spesialis Kedokteran Jiwa Indonesia (PDSKJI)* tahun 2020 menunjukkan terdapat 62-67% kasus depresi, mayoritas penderita depresi di Indonesia berusia 17-29 tahun dan >60 tahun (PDSKJI, 2020). Keterbatasan beraktivitas, tuntutan pekerjaan, dan kondisi ekonomi yang tidak stabil akibat pandemi

merupakan faktor pencetus depresi dan kecemasan (Rosita, 2021).

Obat antidepresan sintetis seperti golongan trisiklik, *mono amin oksidase inhibitor (MAOI)*, dan *selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI)* memiliki efek samping seperti mulut kering, otot kaku, gangguan pencernaan, dan pernafasan, gelisah, mengantuk, dan aritmia (Adelina, 2013). Hal tersebut menyebabkan ketidaknyamanan dan ketidakpatuhan terapi, kemudian terjadi kegagalan terapi hingga akhirnya memicu episode depresi berulang (Valvassori *et al.*, 2017). Pengobatan herbal adalah alternatif untuk mengatasi depresi dengan tolerabilitas dan keamanan yang lebih baik serta risiko efek samping yang lebih rendah (Suhendy *et al.*, 2018). Per-

Penulis koresponden: Ningsih, sayu37362@gmail.com

sepsi masyarakat Indonesia terhadap obat herbal cukup baik dalam mengatasi masalah kesehatan (Adiyasa dan Meiyanti, 2021), sehingga pengembangan antidepresan berbahan alam memiliki prospek yang baik.

Daun seledri (*Apium graveolens L.*) merupakan tanaman yang sering dibudidayakan dan dikonsumsi sebagai bahan penyedap makanan. Ekstrak seledri mengandung senyawa flavonoid, steroid, glikosida, alkaloid, furokumarin, sesquiterpen, dan minyak esensial yang berfungsi sebagai agen neuroprotektif (Khairullah et al., 2021). Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa ekstrak metanol biji seledri memiliki aktivitas antidepresan pada dosis 100 dan 200 mg/kgBB. Flavonoid, alkaloid, dan terpenoid adalah golongan senyawa yang diduga bertanggung jawab atas aktivitas antidepresan (Desu dan Sivaramakrishna, 2012). Ketersediaan bahan baku berupa daun pada herba seledri lebih banyak dan mudah diperoleh dibandingkan bagian bijinya. Oleh sebab itu, tujuan penelitian ini ialah untuk mengetahui efek antidepresan ekstrak dan fraksi daun seledri, mengetahui fraksi teraktif daun seledri pada mencit putih jantan dengan metode *forced swimming test (FST)*, serta mengetahui kandungan senyawa dalam fraksi teraktif.

2. BAHAN DAN METODE

2.1 Bahan dan Alat

Alat yang dipakai meliputi peralatan gelas (Pyrex), kain hitam, bejana maserasi, oven (Binder), eksikator, rotary evaporator (IKA RV-10), plat KLT silika GF254 (Merck), chamber, lampu UV 254 dan 366 nm, kain flanel, kertas saring, kapas, corong pisah, sonde oral (OneMed), kandang hewan (LionStar), akuarium ukuran 3x15x2 cm³, kamera digital, stopwatch, spidol hitam. Bahan yang dipakai meliputi daun seledri (*Apium graveolens L.*) yang diperoleh dari Sanden Boyolali, Jawa Tengah, Nopres (fluoxetine 20 mg/tab), Na-CMC, etanol 70%, aquadest, n-heksana, etil asetat, mencit putih jantan galur Swiss Webster diperoleh dari Laboratorium Farmakologi dan Toksikologi Universitas Setia Budi. Terpilih 32 ekor mencit sehat dengan berat badan 20-30 gram. Mencit diaklimatisasi selama 7 hari dalam 8 kandang, tiap kandang berisi 4 ekor mencit. Kondisi lingkungan dijaga pada suhu kamar (25-30°C), 12 jam siklus gelap-terang, dan diberi pakan berupa pellet dan aquadest ad libitum.

2.2 Metode

2.2.1 Pengumpulan sampel dan determinasi tanaman

Sampel yang digunakan dalam penelitian ini ialah daun seledri segar, berwarna hijau, berumur 90-125 hari, tidak busuk atau berlubang, dan bebas dari hama, diperoleh dari petani seledri desa Sanden, kecamatan Selo, Boyolali, Jawa Tengah pada bulan Juni 2022. Determinasi tanaman herba seledri dilakukan di Laboratorium Herbal Materia Medica Batu, Jawa Timur dengan nomor 074/322/102.20-A/2022.

2.2.2 Pembuatan serbuk simplisia

Sebanyak 20 kg herba seledri disortasi untuk diperoleh bagian daunnya, daun seledri dicuci dengan air mengalir, dirajang dan dikering-anginkan di bawah sinar matahari dengan ditutupi kain hitam. Daun yang telah kering kemudian diserbukkan dengan blender lalu diayak dengan ayakan nomor 40. Serbuk disimpan dalam wadah tertutup baik.

2.2.3 Penetapan susut pengeringan serbuk simplisia daun seledri

Sampel yang digunakan yaitu satu gram serbuk daun seledri ditimbang dan diratakan dalam krus porselin yang sudah dipanaskan pada suhu 105°C dan ditara. Sampel dipanaskan dengan kondisi terbuka pada suhu 105°C hingga diperoleh bobot tetap. Sebelum ditimbang, sampel diletakkan dalam eksikator dengan kondisi tertutup hingga mencapai suhu ruang. Penetapan susut pengeringan dilakukan replikasi sebanyak tiga kali. Hasil susut pengeringan serbuk daun seledri dinyatakan dalam satuan persen (Kemenkes RI, 2017).

$$\text{Susut Pengeringan} = \frac{\text{Bobot sebelum pengeringan} - \text{Bobot setelah pengeringan}}{\text{Bobot sebelum pengeringan}} \times 100\% \quad (1)$$

2.2.4 Pembuatan ekstrak daun seledri

Serbuk daun seledri ditimbang kurang lebih 900 gram, lalu dimasukkan pada bejana maserasi dan ditambah pelarut 9 L etanol 70%. Bejana maserasi sesekali digojok selama 6 jam dan didiamkan selama 18 jam. Filtrat disaring dengan kain flanel dan kertas saring, lalu dilakukan proses remaserasi dengan 4,5 L pelarut dengan prosedur yang sama dengan proses maserasi. Maserat dipekatkan dengan rotary evaporator pada suhu 57°C hingga didapatkan ekstrak kental yang disebut sebagai ekstrak daun seledri (EDS).

2.2.5 Penetapan kadar air ekstrak daun seledri

Kadar air ekstrak daun seledri ditetapkan dengan metode destilasi toluen. Ekstrak ditimbang seksama 20 g ke dalam labu kering kemudian ditambahkan batu didih agar proses pemanasan merata, lalu dimasukkan lebih kurang 200 mL toluen jenuh air kedalam labu. Labu dipanaskan secara hati-hati hingga volume air konstan, kemudian skala air dibaca. Prosedur diulangi sebanyak tiga kali. Hasil kadar air ekstrak daun seledri dinyatakan dalam satuan persen (Kemenkes RI, 2017).

$$\text{Kadar Air} = \frac{\text{Volume air (mL)}}{\text{Bobot sampel (g)}} \times 100\% \quad (2)$$

2.2.6 Pembuatan fraksi daun seledri

Sebanyak sepuluh gram EDS ditimbang, dilarutkan dengan 10 mL etanol 70% lalu ditambah aquadest 75 mL. Campuran disaring, dimasukkan ke dalam corong pisah, lalu dipartisi dengan 75 mL n-heksana dan 75 mL etil asetat. Partisi tiap pelarut dilakukan sebanyak tiga kali. Fase n-heksana dipekatkan dengan rotary evaporator disebut fraksi n-heksana (FH), residu dipartisi dengan etil asetat. Fase etil asetat dipekatkan dengan rotary evaporator disebut fraksi etil asetat (FEA). Sisa fraksi diuapkan di atas waterbath disebut fraksi air (FA). Proses fraksinasi diulangi tiga kali (Suhendy et al., 2018).

2.2.7 Skrining fitokimia ekstrak dan fraksi daun seledri

Identifikasi kandungan senyawa ekstrak daun seledri dilakukan dengan metode tabung pada senyawa alkaloid, flavonoid, saponin, tanin, dan steroid/triterpenoid. Keberadaan senyawa ditandai dengan perubahan warna, adanya cincin, endapan, atau busa yang konstan. Identifikasi senyawa fraksi daun seledri dilakukan dengan metode kromatografi lapis tipis (KLT) pada golongan senyawa alkaloid, flavonoid, saponin, tanin, steroid/triterpenoid, dan minyak atsiri. Keberadaan senyawa ditandai dengan adanya bercak yang memiliki nilai R_f dan/atau warna sama dengan baku (Anggreany et al., 2020).

2.2.8 Pembuatan sediaan uji

Sebanyak setengah gram Na-CMC ditimbang lalu dikembangkan dengan aquadest panas hingga terbentuk massa transparan, diencerkan dengan aquadest hingga 100 mL, diperoleh konsentrasi 0,5% yang digunakan sebagai kontrol negatif. Satu kaplet fluoxetine 20 mg digerus dan ditambahkan suspensi Na-CMC sampai homogen lalu dicukupkan dengan aquadest hingga 50 mL, diperoleh konsentrasi 0,04% yang digunakan sebagai kontrol positif. Satu gram EDS dan FA ditimbang dan ditambahkan suspensi Na-CMC sampai homogen lalu dicukupkan dengan aquadest hingga 100 mL, diperoleh konsentrasi 1%. Seratus mg FH dan FEA ditimbang lalu ditambahkan suspensi Na-CMC sampai homogen dan dicukupkan dengan aquadest hingga 100 mL, diperoleh konsentrasi 0,1% (Simorangkir et al., 2021).

2.2.9 Pengelompokan dan perlakuan hewan uji

Chronic Mild Stress (CMS) diberikan pada mencit yang sudah diaklimatisasi sebagai induksi stresor selama satu minggu berupa pengurangan pakan, guncangan kandang, pemberian suara kucing, dan pengotoran kandang. Hewan uji sejumlah 32 ekor mencit jantan dibagi ke dalam 8 kelompok sebagai berikut:

- **Kelompok I:** Kontrol negatif *CMC-Na* 0,5%
- **Kelompok II:** Kontrol positif fluoxetin 0,04%
- **Kelompok III:** *EDS* dosis 150 mg/kgBB
- **Kelompok IV:** *EDS* dosis 200 mg/kgBB
- **Kelompok V:** *EDS* dosis 250 mg/kgBB
- **Kelompok VI:** *FH* dosis 6,64 mg/kgBB
- **Kelompok VII:** *FEA* dosis 7,99 mg/kgBB
- **Kelompok VIII:** *FA* dosis 113,99 mg/kgBB

Metode pengujian antidepresan yang digunakan adalah *forced swimming test (FST)*, yaitu mencit direnangkan selama 6 menit; 2 menit pertama dianggap sebagai waktu adaptasi dan 4 menit terakhir dianggap sebagai waktu uji sebenarnya. Parameter yang diamati yaitu durasi *immobility time (IT)* selama 4 menit terakhir (Valvassori et al., 2017) dan durasi *grooming* (perilaku depresi) selama 5 menit setelah direnangkan.

IT dihitung ketika mencit tidak menggerakkan tubuhnya selain berusaha agar kepalanya tetap di atas air. *Grooming* dihitung ketika mencit menjilat, meraba, mengendus kaki, muka, dan bagian tubuh lainnya. Data yang digunakan adalah data sebelum pemberian larutan uji dan data sesudah pemberian larutan uji selama satu minggu.

2.2.10 Penentuan dosis efektif ekstrak daun seledri

Penentuan dosis efektif *EDS* dilakukan terhadap kelompok I-V guna memastikan dosis efektif *EDS* dengan variasi dosis 150, 200, dan 250 mg/kgBB. Sebelum perlakuan dilakukan uji *FST* untuk memperoleh data T_0 . Satu jam setelah pemberian larutan uji dilakukan uji *FST* dan diperoleh data durasi *IT* dan perilaku depresi (T_1).

$$\text{Dosis Fraksi} = \frac{\text{Bobot fraksi (g)}}{\text{Bobot ekstrak untuk fraksinasi (g)}} \times \text{Dosis efektif EDS} \quad (3)$$

2.2.11 Penentuan dosis efektif fraksi daun seledri

Penentuan dosis fraksi daun seledri dihitung dengan cara bobot fraksi dibagi dengan bobot ekstrak yang digunakan untuk fraksinasi dikali dosis efektif *EDS*. Pengambilan data sebelum perlakuan dilakukan terhadap kelompok I-VIII sesudah induksi *CMS* untuk memperoleh data T_0 . Pengujian efek antidepresan fraksi daun seledri dilakukan pada kelompok I-III dan VI-VIII setelah diberikan larutan uji selama satu minggu. Pada hari ke-7, diberikan jeda 1 jam dengan pemberian larutan uji lalu dilakukan uji *FST* dan diperoleh data sesudah perlakuan (T_1).

2.3 Analisis data

Data durasi *immobility time* dinyatakan sebagai % *IT*. Data perilaku depresi sebelum dan sesudah perlakuan dihitung selisihnya. Kedua data tersebut dianalisis menggunakan software *SPSS* versi 26 dengan uji *Saphiro-Wilk* test dan *Levene Test* untuk melihat normalitas distribusi dan homogenitas data. Kemudian data dianalisis menggunakan uji *One Way ANOVA* dengan taraf kepercayaan 95%, untuk melihat perbedaan rata-rata antara efek antidepresan dibandingkan dengan kelompok perlakuan. Terakhir, untuk menentukan kelompok perlakuan terbaik yang dapat memberikan efek antidepresan sebanding dengan kontrol positif dilakukan uji *posthoc Tukey*.

$$IT = \frac{T_0 - T_1}{T_0} \times 100\% \quad (4)$$

Keterangan:

- *IT*: *Immobility time*
- T_0 : Durasi *immobility* sebelum pemberian sediaan uji
- T_1 : Durasi *immobility* sesudah pemberian sediaan uji

3. HASIL

3.1 Hasil Pembuatan Serbuk *Simplisia Daun Seledri*

Serbuk *simplisia* daun seledri diperoleh dari 20 kg herba seledri segar yang diproses sedemikian rupa hingga diperoleh 5.437 gram daun seledri segar. Daun seledri segar tersebut dikeringanginkan sehingga diperoleh daun seledri kering sebanyak 993 gram, yang kemudian diserbuk dan dihaluskan menjadi serbuk daun seledri sebesar 987 gram.

3.2 Hasil Penetapan Susut Pengeringan Serbuk Daun Seledri

Tabel berikut merupakan hasil dari penetapan susut pengeringan serbuk daun seledri sesuai dengan metode yang tertera dalam *Formularium Herbal Indonesia* edisi II.

3.3 Hasil Pembuatan Ekstrak Daun Seledri

Ekstrak daun seledri diperoleh dari 900 gram serbuk daun seledri yang dimaserasi dengan etanol 70%, sehingga diperoleh ekstrak kental sebanyak 338 gram.

3.4 Hasil Penetapan Kadar Air Ekstrak Daun Seledri

Tabel berikut merupakan hasil dari penetapan kadar air ekstrak daun seledri sesuai dengan metode yang tertera dalam *Formularium Herbal Indonesia* edisi II.

3.5 Hasil Fraksi Daun Seledri

Tabel berikut merupakan hasil fraksinasi dari 30,465 gram ekstrak daun seledri dengan tiga pelarut yang memiliki polaritas berbeda yaitu *n-heksana*, etil asetat, dan air.

TABEL 1: HASIL SUSUT PENGERINGAN SERBUK DAUN SELEDRI

Replikasi	Bobot serbuk sebelum pengeringan (g)	Bobot serbuk sesudah pengeringan (g)	Susut pengeringan (% b/b)
1	1,003	0,909	9,312
2	1,002	0,907	9,458
3	1,004	0,910	9,425
Rata-rata ± SD	1,003 ± 0,001	0,909 ± 0,001	9,398 ± 0,077

TABEL 2: HASIL PENETAPAN KADAR AIR EKSTRAK DAUN SELEDRI

Replikasi	Bobot ekstrak (g)	Volume air (mL)	Kadar air (% b/v)
1	19,762	1,7	8,60
2	20,068	1,9	9,47
3	20,820	2,1	10,09
Rata-rata ± SD	20,22 ± 0,54	1,90 ± 0,20	9,39 ± 0,75

TABEL 3: HASIL FRAKSINASI EKSTRAK DAUN SELEDRI

Bobot EDS (g)	Fraksi	Bobot (g)	Rendemen (% b/b)
30,465	<i>n-heksana</i>	1,349	4,428
	Etil asetat	1,622	5,324
	Air	23,153	75,998
Total		26,124	85,751

TABEL 4: HASIL SKRINING FITOKIMIA EKSTRAK DAUN SELEDRI DENGAN UJI TABUNG

Golongan Senyawa	Pereaksi	Hasil Uji	Pustaka (Anggreany et al., 2020)	Keterangan
Alkaloid	Bouchardat	Endapan coklat	Endapan coklat keunguan	+
	Dragendorff	Endapan jingga kecoklatan	Endapan jingga hingga merah	+
	Mayer	Endapan merah	Endapan jingga kekuningan lalu menjadi merah	+
Flavonoid	Sitroborat	Merah pada lapisan amil alkohol	Larutan berwarna jingga-merah pada lapisan alkohol	+
	Tanin	Hijau	Endapan biru, biru kehitaman, atau hijau	+
Saponin	FeCl ₃	Busa kontan	Busa konstan setelah penambahan HCl	+
Steroid dan Triterpenoid	Forth	Cincin merah kecoklatan	Steroid: cincin biru kehijauan	-
	Lieberman-Burchard		Triterpenoid: cincin merah kecoklatan	+

Keterangan: Tanda (+) = Terdeteksi; Tanda (-) = Tidak terdeteksi.

3.6 Hasil Skrining Fitokimia Ekstrak dan Fraksi Daun Seledri

Tabel 4 merupakan hasil skrining fitokimia ekstrak daun seledri secara kualitatif dengan uji tabung untuk mengetahui golongan senyawa dalam ekstrak tersebut.

Tabel 5 merupakan hasil skrining fitokimia fraksi *n-heksana*, etil asetat, dan air daun seledri secara kualitatif dengan metode *KLT*.

3.7 Hasil Penentuan Dosis Efektif Ekstrak Daun Seledri

Penentuan dosis efektif ekstrak daun seledri dilihat dari penurunan persen *immobility time (IT)* pada Tabel 6 dan selisih durasi perilaku depresi (*grooming*) mencit pada Tabel 7.

3.8 Pengujian Antidepresan Fraksi Daun Seledri

Berikut hasil pengujian antidepresan fraksi daun seledri berdasarkan parameter penurunan persen *immobility time* (Tabel 8) dan selisih durasi perilaku depresi (*grooming*) pada mencit (Tabel 9).

4. PEMBAHASAN

4.1 Pembuatan Serbuk Simplisia Daun Seledri

Penelitian ini telah mendapatkan kelaikan etik dari Komite Etik Penelitian Kesehatan RSUD Dr. Moewardi dengan nomor 629/V/HREC/2022. Daun seledri basah yang telah disortasi dari 20 kg herba seledri adalah 5.437 gram. Proses sortasi bertujuan untuk memisahkan bagian daun dengan bagian tanaman lain dan menghilangkan kotoran serta memisahkan tanaman lain yang tidak sengaja tercampur saat pengumpulan bahan. Daun seledri dicuci dengan air mengalir untuk menghilangkan kotoran atau tanah yang masih menempel, perajangan dilakukan untuk mempercepat proses pengeringan (Istriningsih et al., 2018).

Pengeringan dilakukan dengan bantuan sinar matahari ditutupi kain hitam selama 3 hari agar reaksi enzimatik dalam daun berhenti sehingga senyawa kimia yang terkandung di dalamnya tidak terdegradasi menjadi senyawa lain dan mengurangi kadar air sehingga tidak mudah ditumbuhi mikroba (Dewi dan Rahmawati, 2021). Daun seledri kering yang diperoleh sebesar 993 gram kemudian diserbuk dan diayak untuk mengurangi volume penyimpanan dan memperluas area permukaan yang kontak dengan pelarut pada proses ekstraksi. Serbuk daun seledri yang diperoleh sebesar 987 gram.

TABEL 5: HASIL SKRINING FITOKIMIA FRAKSI DAUN SELEDRI DENGAN KLT

Golongan Senyawa	Fase Gerak	Pereaksi	Hasil Setelah Disemprot					Kesimpulan	
			Visual	254 nm	366 nm	FH	FEA	FA	
Alkaloid	Toluen dan etil asetat (7:3)	Dragendorff	Jingga	Meredam	Gelap	+ (Rf 0,82)	+ (Rf 0,14)	-	
Flavonoid	Toluen, etil asetat, dan asam format (7:2,5:0,5)	Sitroborat	Hijau muda	Meredam	Fluoresensi hijau kekuningan	-	+ (Rf 0,16)	-	
Tanin	<i>n</i> -butanol, aquadest, dan asam asetat (4:5:1)	FeCl ₃	Biru	Meredam	Hitam	-	-	+ (Rf 0,4)	
Saponin	Kloroform, metanol, dan aquadest (10:6:1)	Anisaldehyd- asam sulfat	Coklat kehitan	Meredam	Ungu kemerahan	-	-	+ (Rf 0,76; 0,88)	
Steroid dan Tri-terpenoid	<i>n</i> -heksana dan etil asetat (7:3)	Liebermann- Burchard	Ungu kehitan	-	Hijau	+ (Rf 0,24)	-	-	
Minyak Atsiri	<i>n</i> -heksana dan etil asetat (9:1)	Anisaldehyd- asam sulfat	Ungu	Meredam	Berfluoresensi biru	+ (Rf 0,36; 0,72)	-	-	

Keterangan: Tanda (+) = Terdeteksi; Tanda (-) = Tidak terdeteksi.

TABEL 6: PENURUNAN PERSEN IMMOBILITY TIME DALAM PENENTUAN DOSIS EFEKTIF EKSTRAK DAUN SELEDRI

No	Kelompok Perlakuan	Penurunan Immobility Time (%) ± SD
1	Kontrol negatif	2,9 ± 1,36 ^b
2	Kontrol positif 2,6 mg/kgBB	15,2 ± 6,44 ^a
3	EDS 150 mg/kgBB	14,21 ± 6,44 ^a
4	EDS 200 mg/kgBB	12,34 ± 4,20 ^{ab}
5	EDS 250 mg/kgBB	8,08 ± 1,22 ^{ab}

Keterangan: ^a = berbeda signifikan dengan kontrol negatif Na-CMC ; ^b = berbeda signifikan dengan kontrol positif fluoxetine; EDS = Ekstrak daun seledri.

TABEL 7: SELISIH DURASI PERILAKU DEPRESI DALAM PENENTUAN DOSIS EFEKTIF EKSTRAK DAUN SELEDRI

No	Kelompok Perlakuan	Selisih Durasi Perilaku Depresi (detik) ± SD
1	Kontrol negatif	0,67 ± 8,50 ^b
2	Kontrol positif 2,6 mg/kgBB	22,67 ± 3,51 ^a
3	EDS 150 mg/kgBB	20,33 ± 4,93 ^a
4	EDS 200 mg/kgBB	19,33 ± 4,73 ^a
5	EDS 250 mg/kgBB	11,33 ± 4,16 ^{ab}

Keterangan: ^a = berbeda signifikan dengan kontrol negatif Na-CMC ; ^b = berbeda signifikan dengan kontrol positif fluoxetine; EDS = Ekstrak daun seledri.

TABEL 8: PENURUNAN PERSEN IMMOBILITY TIME PENGUJIAN ANTIDEPRESAN FRAKSI DAUN SELEDRI

No	Kelompok Perlakuan	Penurunan Immobility Time (%) ± SD
1	Kontrol negatif	6,69 ± 6,67 ^b
2	Kontrol positif 2,6 mg/kgBB	65,57 ± 4,81 ^a
3	EDS 150 mg/kgBB	39,50 ± 12,34 ^{ab}
4	FH 6,64 mg/kgBB	46,13 ± 12,40 ^{ab}
5	FEA 7,99 mg/kgBB	61,83 ± 14,61 ^a
6	FA 113,99 mg/kgBB	23,25 ± 11,71 ^{ab}

Keterangan: ^a = berbeda signifikan dengan kontrol negatif Na-CMC ; ^b = berbeda signifikan dengan kontrol positif fluoxetine; EDS = Ekstrak daun seledri; FH = Fraksi *n*-heksana daun seledri; FEA = Fraksi etil asetat daun seledri; FA = Fraksi air daun seledri.

TABEL 9: SELISIH DURASI PERILAKU DEPRESI PENGUJIAN ANTIDEPRESAN FRAKSI DAUN SELEDRI

No	Kelompok Perlakuan	Selisih Durasi Perilaku Depresi (detik) ± SD
1	Kontrol negatif	12,67 ± 10,60 ^b
2	Kontrol positif 2,6 mg/kgBB	39,33 ± 13,50 ^a
3	EDS 150 mg/kgBB	23,00 ± 5,29 ^{ab}
4	FH 6,64 mg/kgBB	23,00 ± 2,00 ^{ab}
5	FEA 7,99 mg/kgBB	37,00 ± 3,00 ^a
6	FA 113,99 mg/kgBB	22,33 ± 2,52 ^{ab}

Keterangan: ^a = berbeda signifikan dengan kontrol negatif Na-CMC; ^b = berbeda signifikan dengan kontrol positif fluoxetine; EDS = Ekstrak daun seledri; FH = Fraksi *n*-heksana daun seledri; FEA = Fraksi etil asetat daun seledri; FA = Fraksi air daun seledri.

4.2 Penetapan Susut Pengerinan Serbuk Daun Seledri

Susut pengerinan termasuk dalam salah satu parameter standardisasi non spesifik yang dilakukan untuk memberikan batasan maksimal atau *range* terkait banyaknya senyawa yang hilang selama proses pengerinan (Depkes, 2000). Persentase susut pengerinan menandakan kelembaban serbuk, semakin tinggi nilai susut pengerinan maka semakin tinggi pula kelembaban serbuk tersebut sehingga rentan terjadi kerusakan akibat pertumbuhan mikroba. Berdasarkan hasil penetapan susut pengerinan serbuk daun seledri pada Tabel 1, hasil rata-rata susut pengerinan serbuk daun seledri adalah 9,3985% setelah 4 kali pengerinan dengan interval 1 jam. Nilai tersebut menunjukkan bahwa serbuk daun seledri memiliki nilai susut pengerinan yang baik karena telah memenuhi persyaratan umum yang telah ditetapkan yaitu kurang dari 10% (Kemenkes RI, 2017).

4.3 Pembuatan Ekstrak Daun Seledri

Ekstrak daun seledri dari 900 gram serbuk daun seledri yang dimaserasi dengan etanol 70% adalah 338 gram, sehingga diperoleh rendemen 37,56%. Pelarut yang digunakan bersifat universal, artinya mampu menarik hampir semua jenis senyawa baik yang bersifat non polar, semi polar, dan polar. Ekstrak daun seledri yang diperoleh memiliki konsistensi kental, berwarna hijau tua kehitaman, rasa dan bau khas. Karakteristik dan hasil rendemen ekstrak daun seledri sesuai dengan persyaratan yang tertera dalam *Farmakope Herbal Indonesia (FHI)* Edisi II yaitu tidak kurang dari 24,6% (Kemenkes RI, 2017).

4.4 Penetapan Kadar Air Ekstrak Daun Seledri

Kadar air merupakan salah satu parameter standardisasi non spesifik yang dilakukan untuk memberikan batasan minimal atau *range* terkait banyaknya kandungan air dalam bahan. *Range* maksimal yang diperbolehkan berhubungan dengan kemurnian dan kontaminasi dalam bahan (Depkes, 2000). Hasil penetapan kadar air *EDS* data dilihat pada Tabel 2. Hasil rata-rata kadar air *EDS* adalah 9,39%. Nilai tersebut sesuai dengan persyaratan yang ditetapkan dalam *FHI* edisi II, kadar air ekstrak kental daun seledri adalah kurang dari 10% (Kemenkes RI, 2017). Kadar air lebih dari 10% dapat menyebabkan degradasi kandungan senyawa akibat adanya reaksi enzimatis sehingga stabilitas ekstrak dapat berkurang dan mempercepat kerusakan ekstrak karena mudah ditumbuhi mikroba (Dewi dan Rahmawati, 2021).

4.5 Fraksi Daun Seledri

Fraksinasi dilakukan untuk memisahkan senyawa dalam ekstrak daun seledri berdasarkan polaritasnya, meningkatkan kadar zat aktif, mengeliminasi zat *ballast*, dan senyawa pengotor lainnya. Penggunaan pelarut berdasarkan peningkatan polaritas suatu senyawa, mulai dari non polar seperti *n*-heksana, semi polar seperti etil asetat, dan polar seperti air (Abubakar dan Haque, 2020).

Berdasarkan Tabel 3, dapat diketahui bahwa daun seledri lebih banyak mengandung senyawa yang bersifat polar, sedangkan senyawa semi polar dan non polar yang terkandung dalam ekstrak daun seledri hanya sebagian kecil (<10%). Fraksi *n*-heksana (*FH*) berwarna coklat tua, fraksi etil asetat (*FEA*) berwarna hijau kecoklatan, sedangkan fraksi air (*FA*) berwarna coklat kehitaman. Ketiga fraksi daun seledri tersebut memiliki bau yang khas.

4.6 Skrining Fitokimia Ekstrak dan Fraksi Daun Seledri

4.6.1 Skrining Fitokimia Ekstrak Daun Seledri

Hasil identifikasi kandungan senyawa secara kualitatif dalam ekstrak daun seledri menggunakan uji tabung dapat dilihat pada Tabel 4. Berdasarkan uji tabung yang telah dilakukan, ekstrak daun seledri mengandung senyawa yang cukup kompleks antara lain alkaloid, flavonoid, tanin, saponin, dan triterpenoid. Hasil tersebut sesuai dengan penelitian (Khairullah et al., 2021) dan (Natsir et al., 2019) bahwa daun seledri mengandung golongan senyawa alkaloid, flavonoid, tanin, saponin, dan terpenoid.

4.6.2 Skrining Fitokimia Fraksi Daun Seledri

Hasil identifikasi kandungan senyawa secara kualitatif pada fraksi *n*-heksana, fraksi etil asetat, dan fraksi air daun seledri dengan *KLT* dapat dilihat pada Tabel 5. Proses fraksinasi memisahkan senyawa berdasarkan polaritasnya, dimana senyawa non polar seperti minyak atsiri dan steroid/triterpenoid tertarik dalam fraksi *n*-heksana, senyawa semi polar seperti flavonoid dan alkaloid tertarik dalam fraksi etil asetat, senyawa polar seperti tanin dan saponin terdapat dalam fraksi air. Keberadaan senyawa alkaloid pada fraksi non polar dapat terjadi akibat konstituen pada struktur senyawa yang menyebabkan perbedaan sifat polaritas (Jannah et al., 2020).

4.7 Penentuan dosis efektif ekstrak daun seledri

Chronic mild stress (CMS) atau paparan stres kronis yang diberikan selama satu minggu berupa pengurangan pakan selama 12 jam, pengotoran kandang, guncangan kandang, dan pemberian suara kucing dapat meningkatkan aktivitas loko-

motorik mencit putih jantan seperti *climbing*, *grooming*, dan *rearing* yang menandakan kecemasan pada hewan uji yang diamati secara visual selama masa induksi stresor (Casarrubea et al., 2015). Perubahan perilaku akibat CMS tersebut serupa dengan kondisi depresi pada manusia (Willner, 2017).

Penentuan dosis efektif dilakukan sebagai uji pendahuluan untuk mengetahui dosis EDS yang mampu memberikan efek antidepresan setara atau lebih baik dari *fluoxetine* sebagai kontrol positif dan memastikan efikasi ekstrak daun seledri yang dipengaruhi oleh mutu ekstrak. Mutu ekstrak dipengaruhi faktor biologi (spesies, waktu panen, daerah asal, bagian yang digunakan) dan kimia (jenis dan jumlah kandungan senyawa, metode, alat, dan pelarut untuk ekstraksi) (Depkes, 2000).

Berdasarkan Tabel 6, dapat diketahui bahwa penurunan *IT* kelompok kontrol negatif yang diberikan suspensi Na-CMC paling rendah dibandingkan kelompok perlakuan lain, sedangkan kelompok EDS dosis 150 mg/kgBB memiliki efek setara dengan kelompok kontrol positif yang diberikan *fluoxetine* 2,9 mg/kgBB selama satu hari. Kelompok ekstrak daun seledri memiliki nilai penurunan persen *IT* lebih tinggi dibanding kelompok kontrol negatif. Semakin tinggi penurunan persen *IT* artinya semakin besar potensi antidepresan suatu senyawa (Shahrani et al., 2019).

Berdasarkan Tabel 7, dapat diketahui bahwa selisih durasi perilaku kelompok kontrol negatif paling rendah dibandingkan kelompok perlakuan lain, sedangkan kelompok EDS dosis 150 dan 200 mg/kgBB memiliki efek yang setara dengan kelompok kontrol positif *fluoxetine* 2,9 mg/kgBB yang diberikan selama satu hari. Penurunan durasi perilaku depresi seperti *grooming* menggambarkan peningkatan regulasi neurotransmitter penyebab depresi (Shahrani et al., 2019). Ekstrak daun seledri dosis 150 mg/kgBB mampu menurunkan durasi *IT* dan perilaku depresi setara dengan kelompok kontrol positif, sehingga ditetapkan sebagai dosis efektif. Penelitian dilanjutkan menggunakan dosis efektif EDS yaitu 150 mg/kgBB dan fraksi daun seledri dengan dosis setara EDS 150 mg/kgBB selama tujuh hari atau satu minggu.

4.8 Pengujian antidepresan fraksi daun seledri

Pengujian antidepresan dilakukan pada enam kelompok yaitu kelompok kontrol positif, kontrol negatif, dosis efektif EDS (150 mg/kgBB), fraksi *n-heksana*, etil asetat, dan air daun seledri yang diberikan larutan uji secara *per oral* selama tujuh hari sesuai dengan dosis masing-masing larutan uji. Pemberian larutan uji menggunakan sonde oral dengan frekuensi pemberian sekali sehari. Volume pemberian yang diberikan antara 0,1–1,0 mL.

Tabel 8 dan 9 di atas menunjukkan bahwa setelah tujuh hari pemberian sediaan uji, kelompok kontrol negatif memiliki persen penurunan *IT* dan selisih durasi perilaku depresi paling rendah dibandingkan kelompok lain. Pada uji *One Way ANOVA*, nilai $p < 0,05$ yaitu 0,009, artinya terdapat perbedaan signifikan pada hewan uji sebelum dan sesudah pemberian sediaan uji. Pemberian ekstrak daun seledri dosis 150 mg/kgBB, fraksi *n-heksana* dosis 6,64 mg/kgBB, dan fraksi air 113,99 mg/kgBB mampu menurunkan durasi *IT* dan durasi perilaku depresi lebih baik dibandingkan kelompok kontrol negatif, namun lebih rendah dibandingkan kelompok fraksi etil asetat dosis 7,99 mg/kgBB. Kelompok fraksi etil asetat memiliki nilai persen penurunan *IT* dan selisih durasi perilaku depresi mendekati kelompok kontrol positif, ser-

ta keduanya tidak berbeda signifikan. Artinya fraksi etil asetat dosis 7,99 mg/kgBB memiliki potensi antidepresan setara dengan *fluoxetine* 2,6 mg/kgBB yang diberikan selama tujuh hari.

Fraksi etil asetat 7,99 mg/kgBB merupakan fraksi teraktif karena memberikan efek antidepresan yang setara dengan kontrol positif yaitu *fluoxetine* 2,6 mg/kgBB. Hal tersebut terjadi karena adanya senyawa metabolit sekunder daun seledri yang diduga berperan dalam efek antidepresan seperti flavonoid dan alkaloid (Desu dan Sivaramakrishna, 2012). Efek antidepresan ekstrak dan fraksi daun seledri cenderung sama dengan obat golongan *selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs)* yaitu mengurangi durasi *IT* (Belovicova et al., 2017). Hasil *KLT* menunjukkan bahwa fraksi etil asetat mengandung senyawa flavonoid dan alkaloid yang diduga bekerja secara sinergis pada aktivitas antidepresan, sehingga efek antidepresan fraksi etil asetat lebih baik dibandingkan fraksi lain. Mekanisme aksi antidepresan flavonoid yang terkandung dalam seledri seperti *apigenin* (Nabavi et al., 2018), *luteolin*, dan *kaempferol* (Kooti dan Daraei, 2017) diduga dengan menghambat enzim *monoamin oksidase (MAO)* dan mencegah neuroinflamasi akibat stres oksidatif sehingga kadar neurotransmitter serta *brain-derived neurotrophic factor* tetap seimbang (Nabavi et al., 2018). Alkaloid dapat bekerja sebagai antidepresan dengan beberapa mekanisme aksi seperti menghambat fungsi enzim *MAO*, mempengaruhi reseptor serotoninergik, noradrenergik, dan dopaminergik, dan menghambat ambilan 5-HT (Perviz et al., 2016). Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Suhendy et al. (2018) daun selasih dapat memberikan efek antidepresan pada mencit. Diketahui bahwa fraksi etil asetat daun selasih 50 mg/kgBB mampu memberikan efek antidepresan setara dengan *fluoxetine* 2,6 mg/kgBB. Artinya fraksi etil asetat daun seledri dengan dosis 7,99 mg/kgBB memiliki efek antidepresan yang lebih baik dibandingkan fraksi etil asetat daun selasih dengan dosis 50 mg/kgBB.

Fraksi *n-heksana* daun seledri 6,64 mg/kgBB memiliki efek antidepresan yang lebih rendah dibandingkan fraksi etil asetat. Hasil *KLT* menunjukkan bahwa fraksi *n-heksana* daun seledri mengandung senyawa steroid/triterpenoid, minyak atsiri, dan alkaloid. Senyawa terpenoid seperti steroid/triterpenoid mampu meningkatkan interaksi antara dopamin dan reseptornya, sehingga kadar dopamin dalam otak meningkat (Machado et al., 2012). Selain alkaloid, minyak atsiri seledri memiliki efek antiinflamasi sehingga dapat menurunkan kadar molekul proinflamasi seperti IL-6 dan TNF- α yang tinggi pada penderita depresi, sehingga mempunyai aktivitas antidepresan (Shahrani et al., 2019). Namun, minyak atsiri yang terkandung dalam daun seledri seperti 3-*n*-butil phtalide dan *sedanenolide* dapat menimbulkan efek sedasi, sehingga menurunkan aktivitas neurotransmitter di otak (Al-Snafi, 2014). Hal tersebut memicu efek antagonis yang diduga menurunkan efek antidepresan pada fraksi *n-heksana* dibandingkan dengan fraksi etil asetat, meskipun kedua fraksi tersebut mengandung senyawa alkaloid.

Fraksi air daun seledri 113,99 mg/kgBB memiliki efek antidepresan paling rendah dibandingkan ekstrak daun seledri, fraksi etil asetat, dan fraksi *n-heksana*. Hasil *KLT* menunjukkan bahwa fraksi air mengandung saponin dan tanin. Berdasarkan penelitian yang dilakukan Liang et al. (2016), saponin dalam bentuk isolat belum mampu meningkatkan kadar neu-

rotransmitter serotonin dan norepinefrin dalam hipokampus jika dosisnya kurang dari 40 mg/kgBB. Senyawa tanin dapat meningkatkan neurotransmitter monoamin dan menghambat enzim MAO pada mencit dengan waktu pemberian sediaan uji selama 7 minggu (Chandrasekhar et al., 2017). Lemahnya efek antidepresan fraksi air daun seledri diduga karena masih banyak metabolit sekunder selain saponin seperti glikosida flavonoid, konsentrasi saponin dalam fraksi air tidak cukup tinggi, dan waktu pemberian sediaan uji yang singkat (1 minggu) belum mampu menurunkan durasi *IT* dan perilaku depresi pada mencit.

Pada penelitian ini kontrol positif yang digunakan adalah *fluoxetine* yang termasuk dalam obat antidepresan lini pertama. *Fluoxetine* adalah salah satu obat antidepresan lini pertama yang termasuk dalam golongan *SSRIs*. *SSRIs* bekerja sebagai antidepresan dengan cara menghambat ambilan kembali serotonin menuju presinaps sehingga kadar serotonin dalam otak tetap seimbang. Serotonin adalah salah satu neurotransmitter yang berperan penting dalam patofisiologi depresi. Umumnya seseorang yang mengalami depresi memiliki kadar serotonin yang rendah di otak (Wells et al., 2017). Golongan obat *SSRIs* seperti *fluoxetine*, dapat memperpanjang durasi berenang mencit, sehingga mengurangi durasi *immobility time* dalam uji *FST* (Belovicova et al., 2017), sehingga semakin rendah durasi *IT*, maka senyawa tersebut memiliki efek antidepresan yang kuat.

Hasil pengujian efek antidepresan menunjukkan bahwa kelompok kontrol positif memiliki durasi perilaku depresi paling rendah setelah satu minggu perlakuan dibandingkan kelompok lain. Kelompok fraksi etil asetat memiliki efek antidepresan setara dengan kelompok kontrol positif setelah 7 hari perlakuan. Perilaku depresi mencit seperti *grooming* berulung menggambarkan kecemasan yang terjadi akibat manifestasi perubahan keseimbangan neurotransmitter di otak (Valvassori et al., 2017). Penurunan durasi perilaku depresi seperti *climbing* dan *grooming* menggambarkan peningkatan regulasi neurotransmitter penyebab depresi seperti serotonin, norepinefrin, dan dopamin (Shahrani et al., 2019), sehingga dapat disimpulkan bahwa semakin rendah durasi perilaku depresi pada mencit, maka senyawa tersebut memiliki efek peningkatan regulasi neurotransmitter yang kuat.

Keterbatasan penelitian ini adalah peneliti tidak mengukur parameter untuk mengetahui pengaruh induksi stresor dan tidak menggunakan kelompok kontrol normal sebagai pembandingan. Penelitian selanjutnya diharapkan dapat memastikan pengaruh induksi stresor yang diberikan dengan parameter tertentu, misalnya pengukuran berat badan hewan uji sebelum dan sesudah diinduksi stresor.

5. KESIMPULAN

Ekstrak, fraksi n-heksana, fraksi etil asetat, dan fraksi air daun seledri memiliki potensi sebagai antidepresan pada mencit dengan metode forced swimming test yang ditandai dengan penurunan durasi immobility time dan perilaku depresi. Fraksi etil asetat dosis 7,99 mg/kgBB sebagai fraksi teraktif memberikan efek antidepresan setara dengan *fluoxetine* dosis 2,9 mg/kgBB. Senyawa alkaloid dan flavonoid yang terkandung dalam fraksi teraktif diduga bertanggung jawab dalam efek antidepresan.

5. DAFTAR PUSTAKA

- Abubakar, A. R., & Haque, M. (2020). Preparation of Medicinal Plants: Basic Extraction and Fractionation Procedures for Experimental Purposes. *Journal of Pharmacy and Bioallied Sciences*, 12(1), 1–10. <https://doi.org/10.4103/jpbs.JPBS>
- Adelina, R. (2013). Kajian Tanaman Obat Indonesia yang Berpotensi sebagai Antidepresan. *Jurnal Kefarmasian Indonesia*, 3(1), 9–18.
- Adiyasa, M. R., & Meiyanti, M. (2021). Pemanfaatan obat tradisional di Indonesia: distribusi dan faktor demografis yang berpengaruh. *Jurnal Biomedika Dan Kesehatan*, 4(3), 130–138. <https://doi.org/10.18051/jbiomedkes.2021.v4.130-138>
- Al-Snafi, A. E. (2014). The Pharmacology of *Apium graveolens*.-A Review. *International Journal for Pharmaceutical Research Scholars*, 3(1), 671–677.
- Anggreany, R. T., Rahmawati, I., & Leviana, F. (2020). Uji ANTIBAKTERI EKSTRAK DAN FRAKSI HERBA CEPLUKAN (*Physalis angulata* L.) UNTUK MENEGATASI INFEKSI *Staphylococcus epidermidis* SELAMA PERSALINAN. *Dinamika Kesehatan: Jurnal Kebidanan Dan Keperawatan*, 11(1), 253–263. <https://doi.org/10.33859/dksm.v11i1.560>
- Belovicova, K., Bogi, E., Csatoslova, K., & Dubovicky, M. (2017). Animal tests for anxiety-like and depression-like behavior in rats. *Interdisciplinary Toxicology*, 10(1), 40–43. <https://doi.org/10.1515/intox-2017-0006>
- Bueno-Notivol, J., Gracia-García, P., Olaya, B., Lasheras, I., López-Antón, R., & Santabárbara, J. (2021). Prevalence of depression during the COVID-19 outbreak: A meta-analysis of community-based studies. *International Journal of Clinical and Health Psychology*, 21(1). <https://doi.org/10.1016/j.ijchp.2020.07.007>
- Casarrubea, M., Davies, C., Faulisi, F., Pierucci, M., Colangeli, R., Partridge, L., Chambers, S., Cassar, D., Valentino, M., Muscat, R., Benigno, A., Crescimanno, G., & Di Giovanni, G. (2015). Acute nicotine induces anxiety and disrupts temporal pattern organization of rat exploratory behavior in hole-board: A potential role for the lateral habenula. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 9(JUNE), 1–17. <https://doi.org/10.3389/fncel.2015.00197>
- Chandrasekhar, Y., Ramya, E. M., Navya, K., Phani Kumar, G., & Anilakumar, K. R. (2017). Antidepressant like effects of hydrolysable tannins of *Terminalia catappa* leaf extract via modulation of hippocampal plasticity and regulation of monoamine neurotransmitters subjected to chronic mild stress (CMS). *Biomedicine and Pharmacotherapy*, 86(2017), 414–425. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2016.12.031>
- Depkes, R. (2000). Parameter Standar Umum Ekstrak Tumbuhan Obat.
- Desu, B. S. R., & Sivaramakrishna, K. (2012). Antidepressant Activity of Methanolic Extract of *Apium Graveolens* Seeds. *International Journal of Research in Pharmacy and Chemistry*, 2(4), 1124–1127.
- Dewi, I. K., & Rahmawati, C. (2021). Parameter Mutu Ekstrak Herba Seledri (*Apium Graveolens* L.) Dengan Metode Ekstraksi Maserasi Dan Digesti. *Jurnal Jamu Kusuma*, 1(1), 22–26.

- Istriningsih, E., Khoirunnisa, & Kurnianingtyas, D. I. (2018). Efek Antidepresan Kombinasi Infusa Biji Pala (*Myristica fragrans*) dan Daun Kemangi (*Ocimum basilicum*) pada Mencit Jantan Putih (*Mus musculus*). *Jurnal Para Pemikir*, 7(2), 254–258. <https://doi.org/10.30591/pjif.v7i2.926>
- Jannah, N., Saleh, C., & Pratiwi, D. R. (2020). Skiring Fitokimia Ekstrak Etanol dan Fraksi-Fraksi Daun Alamanda (*Allamanda Catharica L.*). *Prosiding Seminar Nasional Kimia Berwawasan Lingkungan 2020*, 81–85.
- Kemenkes RI, R. (2017). *Formularium Herbal Indonesia Edisi II*. In *Farmakope Herbal Indonesia Edisi II*. <https://doi.org/10.1201/b12934-13>
- Khairullah, A. R., Tridiganita, I. S., Ansori, A. N. M., Hidayatullah, A. R., Hartadi, E. B., Ramandinianto, S. C., & Fadholly, A. (2021). Review on the Pharmacological and Health Aspects of *Apium Graveolens* or Celery: An Update. *Systematic Reviews in Pharmacy*, 12(1), 606–612. <https://doi.org/10.22270/jddt.v11i6.5181>
- Kooti, W., & Daraei, N. (2017). A Review of the Antioxidant Activity of Celery (*Apium graveolens L.*). *Journal of Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 22(4), 1029–1034. <https://doi.org/10.1177/2156587217717415>
- Liang, Y., Yang, X., Zhang, X., Duan, H., Jin, M., Sun, Y., Yuan, H., Li, J., Qi, Y., & Qiao, W. (2016). Antidepressant-like effect of the saponins part of ethanol extract from SHF. *Journal of Ethnopharmacology*, 191, 307–314. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2016.06.044>
- Machado, D. G., Neis, V. B., Balen, G. O., Colla, A., Cunha, M. P., Dalmarco, J. B., Pizzolatti, M. G., Prediger, R. D., & Rodrigues, A. L. S. (2012). Antidepressant-like effect of ursolic acid isolated from *Rosmarinus officinalis L.* in mice: Evidence for the involvement of the dopaminergic system. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 103(2012), 204–211. <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2012.08.016>
- Nabavi, S. F., Khan, H., D'onofrio, G., Šamec, D., Shirooie, S., Dehpour, A. R., Argüelles, S., Habtemariam, S., & Sobarzo-Sanchez, E. (2018). Apigenin as neuroprotective agent: Of mice and men. *Pharmacological Research*, 128, 359–365. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2017.10.008>
- Natsir, H., Wahab, A. W., Budi, P., Arif, A. R., Arfah, R. A., Djakad, S. R., & Fajriani, N. (2019). Phytochemical and Antioxidant Analysis of Methanol Extract of Moringa and Celery Leaves. *Journal of Physics: Conference Series*, 1341(3). <https://doi.org/10.1088/1742-6596/1341/3/032023>
- PDSKJI, S. W. (2020). Info grafis masalah psikologis terkait pandemi COVID-19 di Indonesia. *Info Grafis Masalah Psikologis Terkait Pandemi COVID-19 Di Indonesia*. <http://pdskji.org/home>
- Perviz, S., Khan, H., & Pervaiz, A. (2016). Plant alkaloids as an emerging therapeutic alternative for the treatment of depression. *Frontiers in Pharmacology*, 7(FEB), 1–7. <https://doi.org/10.3389/fphar.2016.00028>
- Rosita, F. N. (2021). Prevalensi dan Asosiasi Antara Depresi, Kecemasan, Stres, dan Kualitas Tidur Pada Mahasiswa Selama Pandemi Covid-19. *Psikodimensia*, 20(2), 131–143. <https://doi.org/10.24167/psidim.v20i2.3507>
- Shahrani, M., Asgharzadeh, N., Amini-Khoei, H., Mirzaeian, Z., Ahmadi, A., & Goeini, Z. L. (2019). Phytochemical Study and Antidepressant Effect of Essential Oil of *Apium graveolens L.* *Journal of Pharmaceutical Research International*, 27(May), 1–10. <https://doi.org/10.9734/jpri/2019/v27i430179>
- Simorangkir, D., Parhan, & Suri, A. P. (2021). Uji Efektivitas Antidepresan Ekstrak Batang SERAI (*Cymbopogon nardus (L.) Rendle*) TERHADAP MENCIT PUTIH JANTAN (*Mus musculus*). *Jurnal Penelitian Farmasi & Herbal*, 3(1), 100–105. <https://doi.org/10.36656/jpjh.v3i1.331>
- Suhendy, H., Priatna, M., & Sukmawan, Y. P. (2018). Antidepressant Activity of Some Fractions of The Basil Leaves [*Ocimum Basilicum (L.)*] on The Swiss Webster Male Mice. *Jurnal Ilmu Kefarmasian Indonesia*, 16(2), 188–193. <https://doi.org/10.35814/jifi.v16i2.533>
- Valvassori, S. S., Varela, R. B., & Quevedo, J. (2017). Animal Models of Mood Disorders: Focus on Bipolar Disorder and Depression. In *Animal Models for the Study of Human Disease: Second Edition (Second Edition)*. Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-809468-6.00038-3>
- Wells, B. G., DiPiro, J. T., Schwinghammer, T. L., & DiPiro, C. V. (2017). *Pharmacotherapy Handbook, Tenth Edition*. In McGraw-Hill Companies. Willner, P. (2017). The chronic mild stress (CMS) model of depression: History, evaluation and usage. *Neurobiology of Stress*, 6, 78–93. <https://doi.org/10.1016/j.ynstr.2016.08.002>