

AKTIVITAS ANTIDEPRESAN MINYAK ATSIRI BIJI PALA (*Myristica fragrans*) TERHADAP MENCIT JANTAN *SWISS WEBSTER* (*Mus musculus*)

¹Riadatun Nabila, ²Inaratul Rizkhy Hanifah, ²Dian Marlina,
²Hery Muhamad Ansory*

¹Program Studi Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Setia Budi Surakarta

²Fakultas Farmasi, Universitas Setia Budi Surakarta

Info Article

Submitted :

1 November 2023

Revised :

7 Maret 2024

Accepted :

27 Maret 2024

Corresponding Author :

Hery Muhamad Ansory

Email :

hery.ansory89@setiabudi.ac.id

ABSTRAK

Minyak atsiri biji pala (*Myristica fragrans*) diketahui memiliki efek menenangkan, tetapi belum banyak bukti ilmiah terkait dosis efektif minyak atsiri biji pala sebagai antidepresan. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui dosis optimum minyak atsiri biji pala yang memberikan aktivitas antidepresan dalam meningkatkan aktivitas eksploratori dan menurunkan imobilitas mencit jantan galur Swiss Webster. Penelitian ini menggunakan 2 metode, yaitu *Forced Swimming Test* untuk mengamati imobilitas dan *Open Field Test* untuk mengamati *central square* dan *rearing* dengan variasi dosis 5 mg/KgBB mencit, 10 mg/KgBB mencit, 20 mg/KgBB mencit dan amitriptilin sebagai kontrol positif. Hasil penelitian menunjukkan dosis optimum minyak atsiri biji pala adalah 5 mg/KgBB mencit yang mampu menurunkan durasi imobilitas dan meningkatkan aktivitas eksploratori mencit. Kelompok dosis 5 mg/KgBB mencit memiliki nilai sig. (<0.05) dengan kontrol positif amitriptilin pada analisis ANOVA Post Hoc.

Kata Kunci: antidepresi, minyak atsiri, biji pala (*Myristica fragrans*)

Access this article



ABSTRACT

Nutmeg seed essential oil has been reported to have an antidepressant effect, but there is not much scientific evidence regarding an optimal dose of nutmeg seed essential oil as an antidepressant. The goal of this research is to gain an optimal dose of nutmeg seed essential oil towards increasing exploratory activity and decreasing the duration of immobility in mice. The sample of this research is nutmeg essential oil and also using a Forced Swimming test and Open Field test to exploratory activity and immobility. This research using amitriptillin for positive control, dose 5 mg/KgBW mice, dose 10 mg/KgBW mice and dose 20 mg/KgBW mice. The result showed the optimum dose is 5

mg/KgBW mice which able to decrease the immobility and increase the exploratory activity on mice. The decreasing immobility time and exploratory activity are provided by statistic analysis paired t-test with sig. p (<0,05).

Keywords: antidepressant, nutmeg seed, essential oil

1. PENDAHULUAN

Beberapa penelitian yang telah dilakukan oleh peneliti dari berbagai negara menunjukkan adanya aktivitas antidepresan dari senyawa yang terkandung dalam biji pala (*Myristica fragrans*) (Dhingra & Sharma, 2006; Iwata et al., 2022). Minyak atsiri biji pala diduga mengandung agen hipnotik yang ringan dan senyawa yang bertanggung jawab akan agen hipnotik tersebut adalah miristisin (Olajide et al., 2000; Sudradjat et al., n.d.). Beberapa senyawa lain yang diduga memiliki aktivitas antidepresan adalah miristisin, limonen, linolool dan eugenol dengan mekanisme kerja golongan MAOI (*Monoamine Oxidase Inhibitors*) (Rahman et al., 2015; Fukumoto et al., 2006; Fahrudin et al., 2021; Irie, 2006). Pada penelitian yang telah dilakukan oleh (Truitt et al., 1963) meskipun kurang poten minyak atsiri biji pala memberikan efek selayaknya obat antidepresan penghambat monoamin oksidase. Pada penelitian Wandita (2019) menunjukkan dosis minyak atsiri biji pala sebesar 10 mg/kgBB mencit memberikan efek antidepresan yang paling baik terhadap mencit jantan putih yang diinduksi depresi. Pengujian antidepresan tersebut mengamati durasi imobilitas mencit menggunakan metode *Forced Swimming Test (FST)*.

Pada penelitian yang dilakukan oleh (Prajindra, 2021) menggunakan miristisin

menunjukkan aktivitas antidepresan dan ditemukannya dosis efektif sebesar 3 mg/KgBB mencit yang ditunjukkan dengan menurunnya imobilitas dan meningkatkan *central square* dan rearing mencit yang sebelumnya telah diinduksi depresi. Pada penelitian lain yang dilakukan oleh (Fahrudin et al., (2021)) serbuk biji salak yang dikombinasikan dengan minyak atsiri dari kulit jeruk memiliki potensi sebagai antidepresan yang efektif dalam menurunkan imobilitas menggunakan metode FST. Dengan limonen dan linolool sebagai senyawa aktif dari minyak atsiri kulit jeruk. Dalam sampel minyak atsiri biji pala yang digunakan terkandung limonen dengan kadar sebesar 5,24% dan linalool 0,15% sehingga memungkinkan untuk limonen dan linolool dalam memberikan efek sinergis dengan miristisin dalam efek antidepresan.

Dosis efektif dari minyak atsiri biji pala dalam menurunkan durasi imobilitas telah ditemukan, tetapi belum ada penelitian terkait dosis optimal minyak atsiri biji pala yang dapat meningkatkan aktivitas eksploratori serta menurunkan imobilitas secara bersamaan. Maka, nilai tambah dari penelitian ini adalah dibuktikannya dosis optimal minyak atsiri biji pala sebagai antidepresan dengan mengamati lebih dari satu parameter depresi, yaitu meningkatnya aktivitas eksploratori dan durasi imobilitas yang

menurun. Tujuan pada penelitian ini yaitu mendapatkan dosis minyak atsiri pala yang optimal dalam meningkatkan aktivitas eksploratori dan menurunkan imobilitas mencit menggunakan metode *Forced Swimming Test* dan *Open Field Test* (OFT) yang telah diinduksi depresi.

2. METODE PENELITIAN

2.1 Alat dan Bahan

Alat yang digunakan, yaitu kotak uji *Forced Swimming Test* yang terbuat dari kaca dengan ukuran 44 x 20,5 x 23 cm, tiang uji *Tail Suspension Test* yang dilengkapi penjepit dengan tinggi 50 cm. Kotak kaca uji *Open Field Test* ukuran 40 x 40 x 40 cm dengan garis hitam 20 x 20 cm ditengah kotak (laboratorium farmakologi USB), *stopwatch*, *video recorder (iPhone XS Max)*, timbangan elektrik (Krisbow), botol kaca kedap udara 1L, botol kaca kedap udara 50 mL (duran), pipet volume (pyrex), erlenmeyer (pyrex).

Bahan yang digunakan, yaitu minyak atsiri biji pala, tablet amitriptilin 25 mg (INDOFARMA), Propilen Glikol 10% (DOW) dan aqua destilata (K.M.L).

Hewan uji yang digunakan, yaitu mencit jantan (*Mus musculus*) galur *Swiss Webster* berusia 2-3 bulan dengan kisaran berat badan 20-35 g.

2.2 Prosedur Penelitian

2.2.1 Kelaikan Etik

Penelitian ini telah lulus komisi kelaikan etik di Rumah Sakit Umum Daerah dr. Moewardi kota Surakarta dengan nomor: 866/VI/HREC/2022.

2.2.2 Pengelompokan Mencit

Mencit yang digunakan pada penelitian ini sebanyak 30 ekor. Mencit

dibagi menjadi 6 kelompok dengan masing-masing kelompok 5 ekor mencit, yaitu kelompok kontrol yang tidak diinduksi depresi serta tidak diberikan sediaan tetapi tetap mendapatkan perlakuan, kelompok kontrol negatif yang di induksi dan diberikan Propilen Glikol 10% dan mendapatkan perlakuan, kelompok kontrol positif yang diberikan amitriptilin 3,25 mg/KgBB mencit, kelompok perlakuan 5 mg/KgBB mencit, 10 mg/KgBB mencit dan 20 mg/KgBB mencit.

2.2.3 Penginduksian Depresi Mencit dengan Metode *Tail Suspension Test*

Ekor mencit digantung pada batang yang diletakkan secara horizontal dengan tinggi sekitar 50 cm., jarak antara ujung ekor dan tiang horizontal sebesar 1 cm. Induksi depresi dilakukan 3 menit setiap hari, dan perlakuan ini dilakukan selama 10 hari (Fahrudin et al., 2021; Kurama et al., 2013).

2.2.4 Pengujian Antidepresan dengan Metode *Forced Swimming Test*

Durasi imobilitas pada penelitian ini dilakukan dengan mencit direnangkan dan mulai dihitung ketika mencit berhenti berenang, alat gerak mencit tidak bergerak sama sekali dan tetap mengambang (Belovicova et al., 2017; Dhingra & Sharma, 2006). Pengukuran dilakukan 2 jam setelah pemberian sampel berdurasi 8 menit dan dilakukan pengukuran waktu imobilitas pada 6 menit terakhir. Pengukuran durasi imobilitas dilakukan terhadap mencit sebelum diinduksi depresi (T0), mencit setelah diinduksi depresi (T1) dan mencit

setelah diinduksi depresi diberi perlakuan (T2).

2.2.5 Pengujian Antidepresan dengan Metode *Open Field Test*

Pengukuran eksploratori diamati melalui durasi *central square* dan *rearing* selama 5 menit (Hao et al., 2019). Pengukuran aktivitas dilakukan terhadap mencit sebelum diinduksi depresi (T0), setelah diinduksi depresi tetapi belum diberi perlakuan (T1) dan setelah diinduksi depresi dan diberi perlakuan (T2).

2.2.6 Analisis Data

Data yang didapatkan di analisis menggunakan spss lalu diuji normalitas menggunakan *Saphiro Wilk* dan dilanjutkan dengan uji parametrik *Paired*

T-Test lalu *Oneway ANOVA Post Hoc Least Significant Different Test*.

3. HASIL DAN PEMBAHASAN

Minyak atsiri biji pala yang digunakan pada penelitian ini adalah hasil penelitian sebelumnya (Ansory et al., 2020) yang memiliki warna kuning pucat, beraroma khas minyak biji pala dengan berat jenis 0,87 dan indeks bias sebesar 1.46. Kandungan terbesar pada minyak atsiri pala yang digunakan sebagai sampel pada penelitian ini, yaitu *sabinene* (26,62%), *α-pinene* (20,96%), *β-pinene* (15,10%) dan miristin (12,94%) dengan miristin sebagai senyawa dugaan antidepresan yang memiliki mekanisme MAOI.

Tabel 1. Durasi Imobilitas

Kelompok	Rata-Rata dan Nilai SD Imobilitas (Detik)			% Penurunan Imobilitas
	T0	T1	T2	
Kontrol	19.66 ± 10.86	19.88 ± 11.18	20.1 ± 11.29 ^{b, d}	-19 ± 13
Kontrol Negatif	18.31 ± 14.94	22.43 ± 14.78 ^a	23.57 ± 14.08 ^c	-11 ± 27
Kontrol Positif	3.46 ± 3.58	13.00 ± 4.65 ^a	6.44 ± 1.11 ^b	88 ± 9
Dosis 5 mg/KgBB mencit	25.81 ± 19.50	46.87 ± 24.10 ^a	37.92 ± 19.76 ^{b, e}	89 ± 16
Dosis 10 mg/KgBB mencit	6.64 ± 6.09	36.79 ± 15.54 ^a	24.21 ± 11.04 ^b	95 ± 6
Dosis 20 mg/KgBB mencit	20.95 ± 15.07	37.42 ± 17.81 ^a	19.98 ± 13.48 ^b	99 ± 2

Keterangan:

- a. Berbeda bermakna dengan T0 (p<0,05)
- b. Berbeda bermakna dengan T1 (p<0,05)
- c. Tidak berbeda bermakna dengan kelompok kontrol (p>0,05)
- d. Tidak berbeda bermakna dengan kontrol negatif (p>0,05)
- e. Tidak berbeda bermakna dengan kontrol positif amitriptilin 3,25 mg/KgBB mencit (p>0,05)

Berdasarkan tabel diatas dapat disimpulkan bahwa penginduksian depresi terhadap semua kelompok telah berhasil yang ditunjukkan dengan adanya peningkatan durasi imobilitas mencit T0 ke T1, kecuali pada kelompok kontrol. Hasil analisis statistik peningkatan imobilitas menggunakan pengujian *paired t-test* setiap kelompok memiliki sig. p(<0,05) menunjukkan adanya perbedaan

yang signifikan dari imobilitas sebelum diinduksi(T0) dengan imobilitas sesudah diinduksi(T1), yaitu mengalami peningkatan. *Tail Suspension Test* merupakan pengujian yang dapat digunakan sebagai penginduksi depresi dengan menempatkan mencit dalam ketinggian tertentu sehingga mencit akan merasa tertekan dan berusaha untuk melepaskan diri dari kondisi yang tidak

menguntungkan sehingga mencit akan menunjukkan sifat pasif sebagai tanda bahwa mencit depresi (Prajindra, 2021).

Pada pengujian statistik *Post Hoc* menunjukkan bahwa kontrol negatif memiliki nilai sig. $p(<0,05)$ dengan kontrol menunjukkan hasil akhir yang tidak memberikan efek antidepresi, sedangkan kelompok dosis terkecil minyak atsiri biji pala 5 mg/KgBB mencit memiliki kesamaan dengan kelompok kontrol positif dalam menurunkan durasi

imobilitas dengan nilai sig. $p(<0,05)$ menunjukkan data akhir dosis 5 mg/KgBB mencit memiliki aktivitas antidepresan yang sama dengan kelompok kontrol positif amitriptilin 3,25 mg/kgBB mencit. Hasil analisis statistik *Post Hoc* juga menunjukkan bahwa minyak atsiri biji pala dapat memberikan aktivitas antidepresan dalam menurunkan durasi imobilitas mencit sebanding dengan obat antidepresan amitriptilin diuji menggunakan metode FST dengan dosis 5 mg/KgBB mencit.

Tabel 2. Durasi Central Square

Kelompok	Rata-Rata dan Nilai SD <i>Central Square</i> (Detik)			% Penurunan <i>Central Square</i>
	T0	T1	T2	
Kontrol	29.85 ± 4.78	30.03 ± 9.41	28.62 ± 6.36 ^{b,d}	-5 ± 3
Kontrol Negatif	56.94 ± 18.94	27.97 ± 12.45 ^a	23.67 ± 12.24 ^c	-24 ± 16
Amitriptilin 3,25 mg/KgBB mencit	67.26 ± 55.99	39.63 ± 39.65 ^a	82.82 ± 47.33 ^b	59 ± 18
Dosis 5 mg/KgBB mencit	64.52 ± 22.15	29.55 ± 16.57 ^a	65.71 ± 17.22 ^{b,e}	57 ± 15
Dosis 10 mg/KgBB mencit	67.69 ± 7.97	30.71 ± 11.55 ^a	79.70 ± 20.19 ^b	61 ± 17
Dosis 20 mg/KgBB mencit	51.06 ± 27.50	26.14 ± 17.83 ^a	85.67 ± 19.97 ^b	71 ± 17

Keterangan:

- a. Berbeda bermakna dengan T0 ($p<0,05$)
- b. Berbeda bermakna dengan T1 ($p<0,05$)
- c. Tidak berbeda bermakna dengan kelompok kontrol ($p>0,05$)
- d. Tidak berbeda bermakna dengan kontrol negatif ($p>0,05$)
- e. Tidak berbeda bermakna dengan kontrol positif amitriptilin 3,25 mg/KgBB mencit ($p>0,05$)

Tabel 3. Durasi Rearing

Kelompok	Rata-Rata dan Nilai SD <i>Rearing</i> (Detik)			% Penurunan <i>Rearing</i>
	T0	T1	T2	
Kontrol	12.79 ± 9.25	13.53 ± 9.41	11.55 ± 9.17 ^{b,d}	-29 ± 22
Kontrol Negatif	24.36 ± 21.25	16.43 ± 16.79 ^a	11.09 ± 14.36 ^c	-41 ± 29
Amitriptilin 3,25 mg/KgBB mencit	21.75 ± 8.23	9.71 ± 6.20 ^a	58.37 ± 18.27 ^b	84 ± 6
Dosis 5 mg/KgBB mencit	39.88 ± 23.92	18.92 ± 14.75 ^a	64.08 ± 26.86 ^{b,e}	67 ± 19
Dosis 10 mg/KgBB mencit	31.21 ± 13.89	18.05 ± 13.66 ^a	58.55 ± 26.08 ^b	71 ± 10
Dosis 20 mg/KgBB mencit	20.95 ± 15.07	26.11 ± 27.91 ^a	61.75 ± 28.61 ^b	77 ± 18

Keterangan:

- a. Berbeda bermakna dengan T0 ($p<0,05$)
- b. Berbeda bermakna dengan T1 ($p<0,05$)
- c. Tidak berbeda bermakna dengan kelompok kontrol ($p>0,05$)
- d. Tidak berbeda bermakna dengan kontrol negatif ($p>0,05$)
- e. Tidak berbeda bermakna dengan kontrol positif amitriptilin 3,25 mg/KgBB mencit ($p>0,05$)

Central square dan *rearing* merupakan parameter aktivitas

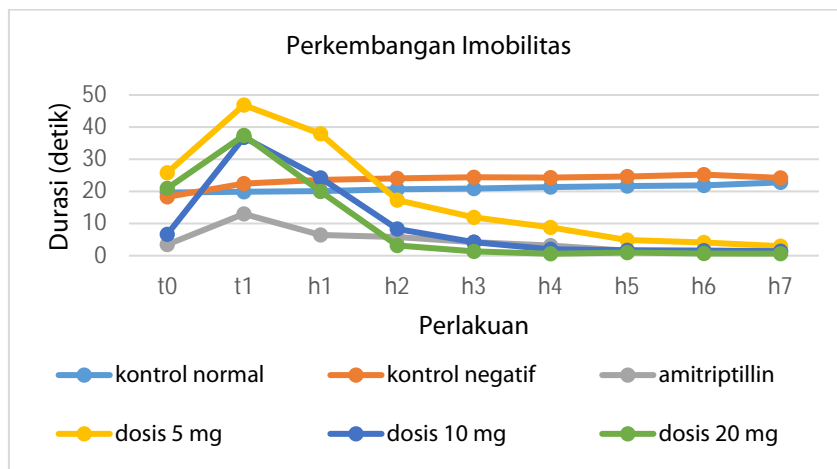
eksploratori yang dapat memperlihatkan perilaku motorik mencit dan akan

mengalami peningkatan setelah diberikan sediaan yang memiliki efek antidepresan (Siagian, 2021). Pada tabel diatas penginduksian depresi central square dan rearing telah berhasil yang ditunjukkan dengan adanya perbedaan bermakna T0 ke T1 pada hasil pengujian statistik *paired t-test* sig. p(<0,05), kecuali pada kelompok normal karena tidak diinduksi depresi sehingga tidak akan mengalami penurunan durasi.

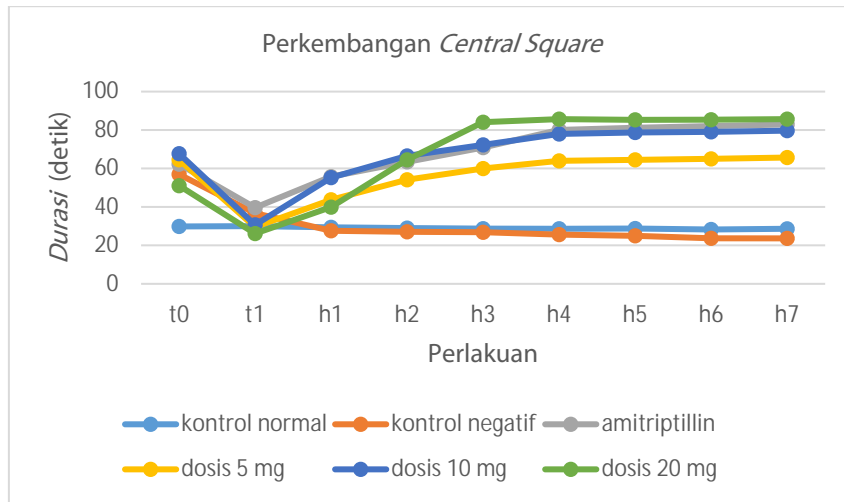
Analisis statistik *Post Hoc* kelompok kontrol negatif *central square* dan *raring* tidak berbeda bermakna terhadap kelompok normal, sehingga kontrol negatif memiliki *central square* dan *raring* yang sama seperti kontrol dan kelompok dosis 5 mg/KgBB mencit tidak berbeda bermakna dengan kontrol positif

amitriptilin memiliki sig. p (<0,05) sehingga aktivitas antidepresan yang diberikan oleh dosis 5 mg/KgBB mencit memiliki kesetaraan dalam memberikan efek antidepresan seperti amitriptilin 3,25 mg/KgBB mencit.

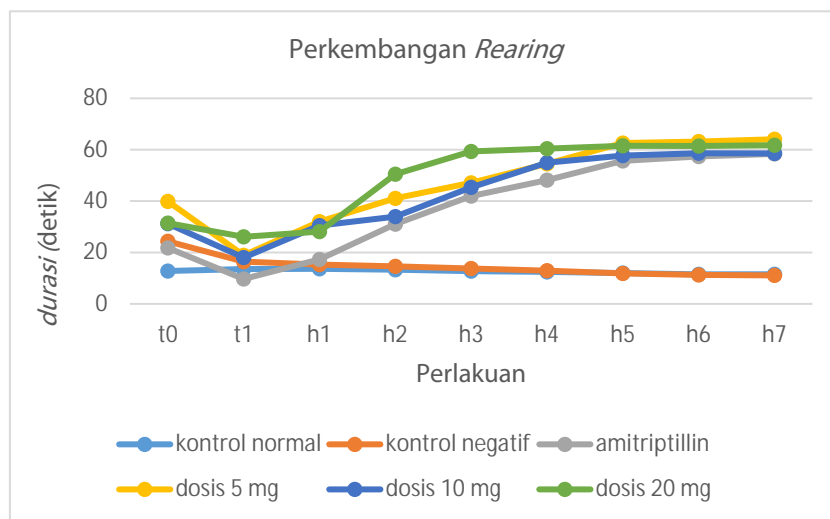
Central square dan *raring* memiliki persentase penurunan yang lebih rendah daripada kontrol positif amitriptilin, tetapi pengujian statistik *Post Hoc* menunjukkan bahwa dosis 5 mg/KgBB mencit memiliki perbedaan tidak bermakna dengan kontrol positif yang memiliki nilai sig. p (0,269) dan sig. p (0,831). Pada penelitian menggunakan miristisin dengan dosis 3 mg/KgBB mencit dapat meningkatkan *central square* dan *raring* yang sebanding dengan amitriptilin 3,25 mg/KgBB mencit.



Gambar 1. Grafik Perkembangan Imobilitas



Gambar 2. Grafik Perkembangan Central Square



Gambar 3. Grafik Perkembangan Rearing

Berdasarkan hasil yang ditunjukkan Gambar 1, 2 dan 3. menunjukkan perkembangan kondisi mencit dari sebelum diinduksi (T0) hingga setelah diinduksi (T2). Semua parameter mencapai *steady state* pada hari ketiga atau lebih. Pemberian amitriptillin hari pertama sudah mampu memberikan perbedaan bermakna ($p < 0,05$) dan pemberian sediaan minyak atsiri biji pala parameter imobilitas hari pertama sudah memberikan perbedaan yang bermakna dengan nilai sig. $p < 0,05$, tetapi pada *central square* maupun *rearing* memberikan perbedaan bermakna ($p < 0,05$) pada hari kedua pemberian

minyak atsiri biji pala . Hal ini menunjukkan korelasi terhadap persentase peningkatan *central square* dan *rearing* yang tidak sebanding dengan persentase penurunan imobilitas.

Hal tersebut dapat terjadi dikarenakan minyak atsiri biji pala dapat menghambat reseptor GABAnergik sehingga membuat pelepasan glutamate meningkat atau karena kadar serotonin di dalam tubuh belum mampu memodulasi pengeluaran hormon kortikotropin yang memacu pengeluaran hormon adrenal sehingga energi yang dihasilkan belum

cukup untuk memacu pergerakan (lokomotor) (Best et al., 2010).

Miristisin merupakan salah satu dari keempat kandungan yang memuncaki kadar terbesar pada minyak atsiri biji pala merupakan senyawa utama yang diduga dapat memberikan efek antidepresan. Senyawa miristisin memiliki karakteristik yang dapat memberikan aktivitas penghambat MAO lemah. Beberapa bagian dari struktur yang dimiliki oleh miristisin menunjukkan kesamaan dengan agonis serotonin (Forrester, 2005).

Limonen berpotensi memberikan efek antidepresan yang bekerja dengan melepaskan monoamine dopamine layaknya antidepresan golongan MAO *Inhibitor* (Fukumoto et al., 2006). Eugenol (0,09%) yang terdapat dalam minyak atsiri biji pala termasuk senyawa aktif yang memiliki kesamaan pada aktivitas antidepresan penghambat MAO (Irie, 2006). Eugenol bekerja dengan menghambat enzim degradatif, sehingga kadar dari neurotransmitter tersebut di otak akan naik (Stringer, J.L., 2016).

Berdasarkan hasil penelitian seluruh variasi dosis minyak atsiri biji pala efektif dapat memberikan aktivitas antidepresan dan dosis optimal pada penelitian ini adalah 5 mg/KgBB mencit.

4. KESIMPULAN

Dosis optimal minyak biji pala sebagai antidepresan dalam menurunkan durasi imobilitas dan meningkatkan aktivitas eksploratori adalah 5 mg/KgBB mencit dan hasil analisis ANOVA Post Hoc menunjukkan nilai sig. $p(<0,05)$ dengan kontrol positif amitriptilin, yang berarti

dosis 5 mg/KgBB mencit memiliki kesetaraan dalam memberikan efek antidepresan seperti amitriptilin 3,25 mg/KgBB mencit.

5. UCAPAN TERIMA KASIH

Terima kasih banyak kepada Yayasan Pendidikan Setia Budi yang telah memberikan subsidi terhadap penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

- Ansory, H. M., Sari, E. N., Nilawati, A., Handayani, S., & Aznam, N. (2020). *Sunscreen and Antioxidant Potential of Myristicin in Nutmeg Essential Oils (Myristica fragrans)*.
- Belovicova, K., Bogi, E., Csatosova, 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>
- Best, J., Nijhout, H. F., & Reed, M. (2010). Serotonin synthesis, release and reuptake in terminals: A mathematical model. *Theoretical Biology and Medical Modelling*, 7(1). <https://doi.org/10.1186/1742-4682-7-34>
- Dhingra, D., & Sharma, A. (2006). Antidepressant-Like Activity of n-Hexane Extract of Nutmeg (*Myristica fragrans*) Seeds in Mice. In *JOURNAL OF MEDICINAL FOOD J Med Food* (Vol. 9, Issue 1).
- Fahrudin, F., Rama Haribowo, D., Hamida, F., Mirliana, F., Indra Wardhana, H., & Hidayatullah Jakarta, S. (2021). *Aktivitas Herbal Antidepresan Kombinasi Biji Salak dan Kulit Jeruk Terhadap Mencit yang Diperlakukan Tail Suspension Test (TST) Antidepressant Activity of the Combination of Salak Seeds and*

Orange Peel on Tail Suspension Test (TST)-Treated Mice.

- Forrester, M. B. (2005). Nutmeg intoxication in Texas, 1998-2004. *Human and Experimental Toxicology*, 24(11), 563-566.
<https://doi.org/10.1191/0960327105ht567oa>
- Fukumoto, S., Sawasaki, E., Okuyama, S., Miyake, Y., & Yokogoshi, H. (2006). Flavor components of monoterpenes in citrus essential oils enhance the release of monoamines from rat brain slices. *Nutritional Neuroscience*, 9(1-2), 73-80.
<https://doi.org/10.1080/10284150600573660>
- Hao, Y., Ge, H., Sun, M., & Gao, Y. (2019). Selecting an appropriate animal model of depression. In *International Journal of Molecular Sciences* (Vol. 20, Issue 19). MDPI AG.
<https://doi.org/10.3390/ijms20194827>
- Irie, Y. (2006). Effects of Eugenol on the Central Nervous System: Its Possible Application to Treatment of Alzheimer's Disease, Depression, and Parkinson's Disease. In *Current Bioactive Compound* (Vol. 2).
- Iwata, N., Kobayashi, D., Kawashiri, T., Kubota, T., Kawano, K., Yamamuro, Y., Miyagi, A., Deguchi, Y., Chijimatsu, T., & Shimazoe, T. (2022). Mechanisms and Safety of Antidepressant-Like Effect of Nutmeg in Mice. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 45(6), 738-742.
<https://doi.org/10.1248/bpb.b21-01059>
- Kurama, N. P., Bodhi, W., & Wiyono, W. (2013). Uji Efek Antidepresan Ekstrak Metanol Jamur Tlethong (*Psilocybe cubensis*) Pada Tikus Putih Jantan (*Rattus norvegicus*): ditinjau dari Immobility Time Dengan Metode Forced Swim Test. In *PHARMACON Jurnal Ilmiah Farmasi-UNSRAT*.
- Muchtaridi, Subarnas, A., Apriyantono, A., & Mustarichie, R. (2010). Identification of compounds in the essential oil of nutmeg seeds (*Myristica fragrans* Houtt.) that inhibit locomotor activity in mice. *International Journal of Molecular Sciences*, 11(11), 4771-4781.
<https://doi.org/10.3390/ijms11114771>
- Olajide, O. A., Makinde, J. M., & Awe, S. O. (2000). Evaluation of the pharmacological properties of nutmeg oil in rats and mice. *Pharmaceutical Biology*, 38(5), 385-390.
<https://doi.org/10.1076/phbi.38.5.385.5976>
- Prajindra, L. S. (2021). Uji Aktivitas Antidepresan Isolat Miristin Tanaman BIJI PALA (*Myristica fragrans*) (*Myristica fragrans*) Terhadap Peningkatan Aktivitas Lokomotor dan Penurunan Waktu Imobilitas Mencit Putih Jantan. Skripsi. Universitas Setia Budi.
- Rahman, N. A. A., Fazilah, A., & Effarizah, M. E. (2015). Toxicity of nutmeg (Myristicin): A review. *International Journal on Advanced Science, Engineering and Information Technology*, 5(3), 212-215.
<https://doi.org/10.18517/ijaseit.5.3.518>
- Siagian, R. A. (2021). Aktivitas Antidepresan Kombinasi Ekstrak Etanol Biji Kopi Robusta (*Coffea canephora* Pierre ex. A. Forehner) dan Ekstrak Etanol Rimpang Temu Giring (*Curcuma heyneana* Val. & V): Peningkatan Aktivitas Lokomotor dan Penurunan Immobility Time pada Mencit. Skripsi. Universitas Sumatera Utara.

- Stringer, J.L. (2016). Konesp Dasar Farmakologi Panduan Untuk Mahasiswa Edisi 3. (Huriawati Hartono, Jully Manurang Penerjemah). Jakarta: EGC.
- Sudradjat, S. E. (2017). Tinjauan Pustaka BIJI PALA (*Myristica fragrans*); dari Obat Tradisional ke Obat Modern Nutmeg; from Traditional to Modern Medicine. In *J. Kedokt Meditek* (Vol. 23, Issue 62). <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/>
- Truitt, E. B., Duritz, G., & Ebersberger, E. M. (1963). Evidence of Monoamine Oxidase Inhibition by Myristicin and Nutmeg. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*, 112(3), 647–650. <https://doi.org/10.3181/00379727-112-28128>
- Wandita, A. M. (2019). Aktivitas Minyak Atsiri BIJI PALA (*Myristica fragrans*) (*Myristica fragrans* Houtt.) terhadap Depresi Oksidatif Mencit (*Mus musculus* L.) dengan Metode Forced Swim Test. *Skripsi*. Program Sarjana Universitas Atma Jaya Yogyakarta.



Copyright © 2024 The author(s). You are free to **Share** — copy and redistribute the material in any medium or format. **Adapt** — remix, transform, and build upon the material. Under the following terms: **Attribution** — You must give appropriate credit, provide a link to the license, and indicate if changes were made. You may do so in any reasonable manner, but not in any way that suggests the licensor endorses you or your use. **NonCommercial** — You may not use the material for commercial purposes. **ShareAlike** — If you remix, transform, or build upon the material, you must distribute your contributions under the same license as the original. **No additional restrictions** — You may not apply legal terms or technological measures that legally restrict others from doing anything the license permits.