

Uji Aktivitas Senyawa Aktif Kunyit (*Curcuma Longa L.*) sebagai Kandidat Antidepresan dengan Metode *In Silico*

Ahnafvian Thirza Niadi*, **Miranti Kania Dewi**, **Yanuar Zulkifli Harun**

Prodi Pendidikan Kedokteran, Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Bandung, Indonesia.

*thirzaniadi727@gmail.com, mkaniadewi@gmail.com, yzh.spm@gmail.com

Abstract. A major depressive disorder is a depressive mood disorder. It can become a more serious condition if not handled appropriately and it can even lead to suicidal ideation. Therefore, appropriate treatment is needed. The standard antidepressant drugs that are used today have several side effects that may reduce patient compliance and thus indirectly reduce the effectiveness of treatment. As a result, new treatments are needed that can be as effective as current medications but have fewer side effects. One of the alternative medicine candidates is turmeric (*Curcuma longa L.*). This study aimed to test the activity of the active compound of turmeric (*Curcuma longa L.*) as an antidepressant candidate using the *in silico* method. This study was a descriptive observational study in the form of *in silico* analysis with a computational model using the applications PubChem, Swiss Target Prediction, and STRING to analyze the interaction between the active compounds contained in turmeric and target proteins that act as antidepressants. The results of the search, selection, and analysis of turmeric's active compounds were found a number of 3 target proteins, namely ACHE, BACE1, and MAOA. The active compounds contained in turmeric that have the potential as antidepressants using the *in silico* method are toluene, 1-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-7-(3,4-dihydroxyphenyl)-1,6-heptadiene-3,5-dione, curcumin (curcumin I), demethoxycurcumin (curcumin II) and bisdemethoxycurcumin (curcumin III). Because of its performance in activating these three target proteins, turmeric has the potential to be used as an antidepressant.

Keywords: *Antidepressant, Curcuma longa L., In silico, Turmeric.*

Abstrak. *Major depressive disorder* merupakan gangguan mood depresi, yang jika tidak ditangani dengan baik dapat berkembang menjadi lebih berat dan berpotensi menimbulkan keinginan bunuh diri pada pasiennya. Oleh karena itu pengobatan yang tepat sangat dibutuhkan. Obat standar antidepresan yang dipakai saat ini diketahui memiliki beberapa efek samping yang kemungkinan dapat menurunkan kepatuhan pasien dan secara tidak langsung akan menurunkan pula efektifitas pengobatan. Oleh karena itu dibutuhkan adanya alternatif pengobatan yang memiliki efektifitas sama dengan obat standar namun memiliki efek samping yang minimal. Salah satu kandidat obat alternatif adalah kunyit (*Curcuma longa L.*). Penelitian ini bertujuan untuk melakukan uji aktivitas senyawa aktif kunyit (*Curcuma longa L.*) sebagai kandidat antidepresan dengan metode *in silico*. Penelitian ini merupakan penelitian observasional deskriptif berupa analisis *in silico* dengan model komputasi menggunakan aplikasi *PubChem*, *Swiss Target Prediction* dan *STRING* untuk menganalisis interaksi antara senyawa aktif yang terkandung dalam kunyit dengan protein target yang berperan sebagai antidepresan. Hasil pencarian, seleksi, serta analisis berdasarkan ikatannya dengan senyawa aktif kunyit ditemukan sejumlah 3 protein target yang memiliki potensi antidepresan yaitu ACHE, BACE1 dan MAOA. Kandungan senyawa aktif kunyit yang berpotensi sebagai antidepresan dengan metode *in silico* adalah toluene, 1-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-7-(3,4-dihydroxyphenyl)-1,6-heptadiene-3,5-dione, curcumin (curcumin I), demethoxycurcumin (curcumin II) dan bisdemethoxycurcumin (curcumin III). Kunyit memiliki potensi sebagai antidepresan melalui kerjanya dalam aktivasi dari ketiga protein target tersebut.

Kata Kunci: *Antidepresan, Kunyit, Curcuma longa L., In silico.*

A. Pendahuluan

Major depressive disorder (MDD) merupakan penyakit yang dikarakteristikkan oleh adanya episode depresi, hilangnya minat dan kesenangan di hampir semua aktivitas, paling sedikit dua minggu. *World Health Organization* (WHO) menyatakan sekitar 322 juta orang mengalami depresi di dunia pada tahun 2015. Berdasarkan data dan informasi Kementerian Kesehatan RI, prevalensi depresi di Indonesia meningkat seiring dengan pertambahan usia dengan kejadian paling banyak terjadi pada kelompok usia di atas 75 tahun (8,9%) dan usia 65-74 tahun (8,0%).

Pengobatan utama MDD saat ini adalah obat golongan antidepresan yang terdiri dari *selective serotonin reuptake inhibitors* (SSRIs), *serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors* (SNRIs), *monoamine oxidase inhibitors* (MAOIs), *Tetracyclic and Unicyclic*, *Agomelatine*, *5-HT₂ Receptor Modulators* dan *tricyclic antidepressants* (TCAs). Secara keseluruhan, obat antidepresan ini bekerja meningkatkan kadar monoamine seperti norepinefrin, 5-HT dan dopamin.^{5,6}

Efek samping obat antidepresan meliputi munculnya keinginan bunuh diri pada pasien yang mendapatkan terapi antidepresan, sakit kepala, masalah pencernaan, mual, agitasi serta masalah seksual. Interaksi obat atau efek samping tersebut dapat menurunkan kepatuhan pasien dalam pengobatan yang berdampak pada tidak efektifnya pengobatan yang diberikan, sehingga perlu dipertimbangkan pengembangan obat antidepresan menggunakan herbal.⁵⁻⁷ Salah satu tanaman dengan senyawa aktif yang memiliki aktivitas antidepresan adalah *Curcuma longa L.* atau kunyit yang merupakan rimpang tanaman dari keluarga jahe yaitu *Zingiberaceae*, berasal dari Asia Selatan. *Curcumin* merupakan salah satu komponen aktif pada kunyit yang dapat mempengaruhi berbagai aktivitas biologis dan memiliki beberapa efek serta potensinya dalam memperbaiki ketidakseimbangan monoaminergik (terkait dengan *serotonin*, *dopamin*, *noradrenalin*, dan *glutamat*), gangguan aksis *hipotalamus-pituitary-adrenal* (HPA), yang terlibat dalam *major depressive disorder*.⁸⁻¹¹

Proses penemuan obat memerlukan biaya yang cukup besar, waktu, dan beberapa tahapan uji klinis untuk mengetahui mekanisme kerja dan protein target suatu obat. Salah satu metode komputasi yang dapat digunakan untuk mengatasi masalah tersebut yaitu metode *in silico* yang mengidentifikasi target obat utamanya yaitu biomolekul termasuk DNA, RNA, dan protein (reseptor, transporter, enzim, dan kanal ion). Metode ini dapat digunakan untuk menganalisis protein target melalui berbagai proses identifikasi struktur utama molekul dan analognya dengan melibatkan komputer sehingga lebih cepat, andal, dan ekonomis sebagai langkah awal penemuan obat.¹² Penelitian ini bertujuan untuk mengkaji dan meneliti mengenai aktivitas senyawa aktif kunyit (*Curcuma longa L.*) sebagai kandidat antidepresan dengan metode *in silico*.

Berdasarkan latar belakang yang telah diuraikan, rumusan masalah yang dipilih pada penelitian ini yaitu “Apakah protein target senyawa aktif kunyit dapat saling berikatan sebagai antidepresan secara *in silico*?”, “Apakah senyawa aktif kunyit (*Curcuma longa L.*) memiliki aktivitas sebagai antidepresan secara *in silico*?”. Kemudian, tujuan dalam penelitian ini sebagai berikut:

1. Menentukan protein target yang dapat berikatan dengan senyawa aktif kunyit sebagai antidepresan secara *in silico*;
2. Untuk menganalisis aktivitas antidepresan kunyit melalui interaksi ikatan antara senyawa aktif dan protein target secara *in silico*.

B. Metodologi Penelitian

Peneliti menggunakan metode komputasi *in silico* dan data yang didapatkan berasal dari beberapa *database* seperti *PubChem*, *STRING*, dan *Swiss Target Predictions* serta laman pencarian daring seperti *PubMed*, *Science Direct*, *Springer Link*, dan *Google Scholar*. Data yang digunakan yaitu senyawa aktif kunyit (*Curcuma longa L.*) yang didapatkan dari artikel ilmiah yang terpublikasi nasional dan internasional.

Proses diawali dengan pencarian senyawa aktif yang dilakukan dengan memasukkan kata kunci “*Curcuma longa L. active compound*” pada laman pencarian daring yaitu *PubMed*, *Science Direct*, *Springer Link*, dan *Google Scholar* untuk mengetahui kandungan senyawa aktif

kunyit dari beberapa hasil penelitian lain. Langkah selanjutnya yaitu mencari *Canonical SMILE* dari senyawa aktif kunyit (*Curcuma longa L.*) menggunakan database *PubChem* dengan menuliskan nama senyawa aktif serta dilakukan juga pada senyawa aktif obat antidepressan yaitu SSRIs, SNRIs, MAOIs, *Tetracyclic and Unicyclic, Agomelatine, 5-HT₂ Receptor Modulators* dan *tricyclic antidepressants (TCAs)*.

Senyawa aktif kunyit (*Curcuma longa L.*) dan obat antidepressan yang struktur *Canonical SMILE*-nya telah diidentifikasi, dilakukan prediksi kemungkinan senyawa aktif tersebut berikanan dengan protein target lainnya menggunakan nilai probabilitas $\geq 0,7$ (kemungkinan kesesuaian hasil uji komputasi dan uji lab tidak jauh berbeda) pada *database Swiss Target Prediction*. Seleksi senyawa aktif Kunyit (*Curcuma longa L.*) dilakukan dengan menyamakan protein target antara senyawa aktif kunyit dan protein target obat antidepressan.

Proses identifikasi dan analisis protein target dilakukan dengan melakukan penelusuran senyawa aktif kunyit dan obat antidepressan pada laman pencarian seperti *PubMed*, *Science Direct*, dan laman lainnya serta penelusuran struktur tiga dimensi senyawa aktif pada *database PubChem*, memprediksi protein target senyawa aktif pada *database Swiss Target Prediction*, seleksi protein target senyawa aktif kunyit yang sama dengan obat antidepressan, serta menganalisis proses biologis dan interaksi antara protein target senyawa aktif kunyit dan obat antidepressan pada *database STRING*.

C. Hasil Penelitian dan Pembahasan

Hasil Pencarian Senyawa Aktif, Struktur Tiga Dimensi (*Canonical SMILE*), Prediksi Protein Target Senyawa Aktif Kunyit dan Obat Antidepressan

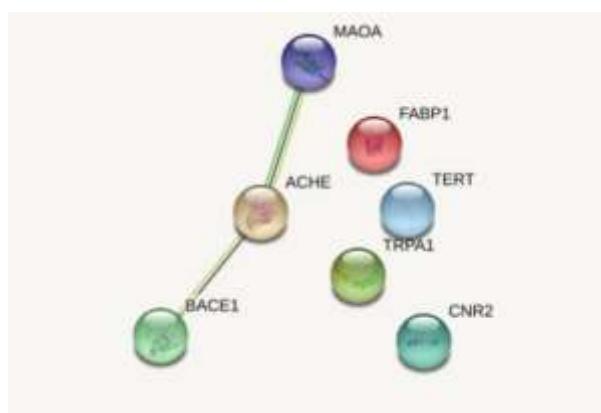
Hasil pencarian senyawa aktif kunyit (*Curcuma longa L.*) yang diperoleh dari penelusuran jurnal didapatkan dari artikel yang terpublikasi, ditemukan sejumlah 329 senyawa aktif dengan senyawa aktif kunyit (*Curcuma longa L.*) yang memiliki *Canonical SMILE* hasil penelusuran pada *PubChem* sejumlah 252 senyawa aktif dan hasil prediksi protein target *Swiss Target Prediction* didapatkan 34 protein target senyawa aktif kunyit (*Curcuma longa L.*).^{8,13,14}

Hasil pencarian senyawa aktif obat antidepressan dari penelusuran jurnal ditemukan senyawa aktif yang memiliki *Canonical SMILE* pada hasil penelusuran *PubChem* sejumlah 36 senyawa aktif untuk obat antidepressan. Hasil prediksi *Swiss Target Prediction* didapatkan protein dengan nilai probabilitas $\geq 0,7$ sejumlah 58 protein target untuk obat antidepressan.

Hasil Seleksi Kesamaan Protein Target Senyawa Aktif Kunyit (*Curcuma longa L.*) dengan Obat Antidepressan dan Analisis Interaksi antar Protein Target Menggunakan *STRING*

Hasil seleksi protein target senyawa aktif kunyit (*Curcuma longa L.*) yang memiliki kesamaan dengan obat antidepressan diperoleh 7 protein target. Hasil analisis yang dilakukan berdasarkan kekuatan ikatan serta proses biologis dari protein target yang sama antara senyawa aktif kunyit (*Curcuma longa L.*) dan obat antidepressan menggunakan aplikasi *STRING* dapat dilihat pada Gambar 1.

Gambar 1. Interaksi Protein Target yang Sama antara Senyawa Aktif Kunyit (*Curcuma longa L.*) dan Obat Antidepressan



Mekanisme Antidepresan Senyawa Aktif Kunyit

Hasil pencarian, seleksi, serta analisis terhadap senyawa aktif kunyit (*Curcuma longa L.*) ditemukan bahwa senyawa aktif yang memiliki target protein yang sama dengan obat antidepresan terdiri dari *1-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-7-(3,4-dihydroxyphenyl)-1,6-heptadiene-3,5-dione*, *Bisdemethoxycurcumin (curcumin III)*, *Caryophyllene*, *Cinnamaldehyde*, *Curcumin (curcumin I)*, *Demethoxycurcumin (curcumin II)*, *Oleic acid*, *Thymol* dan *Toluene*. Ditemukan adanya 7 protein target yang sama untuk senyawa aktif kunyit (*Curcuma longa L.*) dan obat antidepresan yaitu ACHE, BACE1, CNR2, FABP1, MAOA, TERT dan TPA1. Berdasarkan hasil analisis menggunakan *STRING* dengan melihat interaksi antar 7 protein target tersebut, didapatkan adanya 3 protein target yang saling berikatan dan berinteraksi paling kuat yaitu *ACHE (Acetylcholinesterase)*, *BACE1 (β-secretase 1)* dan *MAOA (Monoamine oxidase A)*.^{8,13,19} Hal tersebut menunjukkan bahwa proses interaksi 3 protein target berhubungan dengan metabolisme dari neurotransmitter yang berperan dalam pengaturan depresi.

Acetylcholinesterase (ACHE) merupakan salah satu protein target untuk senyawa *toluene* yang terdapat pada kunyit (*Curcuma longa L.*). *Acetylcholinesterase* merupakan enzim yang berperan dalam proses degradasi neurotransmitter asetilkolin dan sangat penting dalam proses regulasi neurotransmisi pada sinapsis di semua area sistem saraf.^{20,21} Berdasarkan penelitian *in vitro* didapatkan *toluene* dalam senyawa aktif kunyit (*Curcuma longa L.*) yang dapat menurunkan aktivitas ACHE sehingga proses neurotransmisi tidak segera berakhir dan ketersediaan neurotransmitter asetilkolin terjaga dalam ambang normal.²²

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa *toluene* memiliki kesamaan protein target dengan obat antidepresan yaitu *fluoxetine*. Berdasarkan adanya kesamaan protein target untuk *fluoxetine* dan *toluene*, memungkinkan adanya efek sama yang dihasilkan kunyit untuk menormalkan peningkatan *acetylcholine* dari interneuron kolinergik lokal selama keadaan depresi.^{23,24} Hal tersebut menunjukkan bahwa senyawa aktif *toluene* memiliki potensi sebagai antidepresan dengan cara menghambat kerja dari *acetylcholinesterase (ACHE)*.

Senyawa aktif *1-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-7-(3,4-dihydroxyphenyl)-1,6-heptadiene-3,5-dione*, *Curcumin*, *Bisdemethoxycurcumin* dan *Demethoxycurcumin* bekerja terhadap target protein *β-secretase 1* (BACE1) yang merupakan salah satu dari beberapa anggota famili pepsin endogen pada manusia sebagai enzim pemecah protein prekursor amiloid situs 1 yang mengkatalisis pembelahan awal protein prekursor amiloid untuk menghasilkan *amyloid β peptide (Aβ)*.^{25,26} Berdasarkan penelitian *in silico* sebelumnya, senyawa aktif tersebut dapat menghambat aktivitas dari BACE1 dengan cara mempengaruhi faktor hulu jalur pensinyalan NFKB, melalui jalur ERβ dan NFKB memungkinkan mengurangi ekspresi BACE1.²⁷ Keterkaitan protein target ini tidak secara langsung terhubung dengan MDD. Protein target BACE1 lebih berperan dalam proses terjadinya *Alzheimer's disease* sehingga secara tidak langsung senyawa aktif kunyit (*Curcuma longa L.*) kemungkinan memiliki potensi dalam terapi *Alzheimer's disease*.²⁸ Kesamaan protein target terlihat pada obat antidepresan *levomilnacipran (Fetzima)* yang bertindak sebagai penghambat ganda yang kuat dari SERT dan BACE1 sehingga protein target yang ditemukan lebih mengarah sebagai pengobatan *Alzheimer's disease* dibandingkan MDD.²⁹

Senyawa aktif *1-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-7-(3,4-dihydroxyphenyl)-1,6-heptadiene-3,5-dione*, *Curcumin* dan *Demethoxycurcumin* juga memiliki protein target *Monoamine oxidase A (MAOA)* yang merupakan salah satu dari dua isoform utama (MAO-A dan MAO-B) yang memainkan peran penting dalam katabolisme monoamina dan regulasi neurotransmitter. Disfungsi MAO dapat menyebabkan beberapa gangguan neurologis, salah satunya depresi.³⁰ Senyawa aktif *curcumin* memiliki ikatan terhadap protein target yang sama dengan obat antidepresan yaitu MAOA dengan perannya dalam penghambat enzim *monoamine oksidase A* serta memodulasi tingkat berbagai neurotransmitter, diantaranya memodulasi tingkat norepinefrin, dopamin, dan serotonin di otak.³¹ Penghambatan enzim *monoamine oksidase A (MAOA)* menyebabkan peningkatan kadar serotonin otak, norepinefrin, serta dopamin pusat. Dengan meningkatnya ketersediaan ketiga neurotransmitter, memungkinkan perbaikan regulasi atau sensitivitas reseptornya sehingga dapat menurunkan gejala depresi pada individu.^{32,33,34}

D. Kesimpulan

Berdasarkan hasil dan pembahasan pada penelitian ini, peneliti mengambil beberapa kesimpulan yaitu:

1. Terdapat 329 senyawa aktif kunyit, sebanyak 252 senyawa aktif kunyit memiliki struktur tiga dimensi (*Canonical SMILE*), dan sejumlah 34 protein target senyawa aktif daun kunyit
2. Terdapat interaksi protein target dan proses biologis protein target yang terlibat dalam mekanisme antidepresan
3. Protein target senyawa aktif kunyit diantaranya adalah toluene, 1-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-7-(3,4-dihydroxyphenyl)-1,6-heptadiene-3,5-dione, curcumin (curcumin I), demethoxycurcumin (curcumin II) dan bisdemethoxycurcumin (curcumin III) dalam kunyit (*Curcuma longa L.*) yang terlibat dalam mekanisme antidepresan yaitu ACHE, BACE1 dan MAOA secara *in silico*.
4. Proses biologis protein target senyawa aktif kunyit yang terlibat dalam mekanisme antidepresan berdasarkan hasil analisis *database STRING* yaitu menghambat enzim MAOA, menghambat aktivitas dari BACE1 dan menurunkan aktivitas ACHE.

Acknowledge

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Fakultas Kedokteran Universitas Islam Bandung dan tim skripsi yang telah mendukung dan membantu dalam penulisan artikel ini.

Daftar Pustaka

- [1] Otte C, Gold SM, Penninx BW, Pariante CM, Etkin A, Fava M, et al. Major depressive disorder. *Nat Rev Dis Prim* [Internet]. 2016;2(Mdd):1–21. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrdp.2016.65>
- [2] American Psychiatric Association. Diagnostic And Statistical Manual of Mental Disorder, Fifth Edition. Washinton DC: American Psychiatric Publishing; 2013. 155–187 p
- [3] Organization WH. Depression and other common mental disorders: global health estimates. 2017. 5–20 p.
- [4] Pusat Data dan Informasi Kementerian Kesehatan RI. Situasi Kesehatan Jiwa DI Indonesia. InfoDATIN. 2019. p. 12.
- [5] Katzung BG. Basic & Clinical Pharmacology, Fourteenth Edition. Basic and Clinical Pharmacology. 2018. 1497–1509 p.
- [6] Bjornlund L. Depression (disease & disorder). 1st ed. Depression. New York: Lucent Books; 2010. 310–330 p
- [7] Zivin K, Kale HC. Adherence to depression treatment in older adults: A narrative review. *Drugs and Aging*. 2008;25(7):559–71.
- [8] Li S. Chemical Composition and Product Quality Control of Turmeric (*Curcuma longa L.*). *Pharm Crop*. 2011;5(1):28–54.
- [9] Lopresti AL. Curcumin for neuropsychiatric disorders: A review of in vitro, animal and human studies. *J Psychopharmacol*. 2017;31(3):287–302.
- [10] Fusar-Poli L, Vozza L, Gabbiadini A, Vanella A, Concas I, Tinacci S, et al. Curcumin for depression: a meta-analysis. *Crit Rev Food Sci Nutr* [Internet]. 2020;60(15):2643–53. Available from: <https://doi.org/10.1080/10408398.2019.1653260>
- [11] Murad HAS, Suliaman MI, Abdallah H, Abdulsattar M. Does curcumin or pindolol potentiate fluoxetine's antidepressant effect by a pharmacokinetic or pharmacodynamic interaction? Vol. 76, *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2014. p. 203–10.
- [12] Khurshid Ahmad MH. Drug Discovery and In Silico Techniques: A Mini-Review. *Enzym Eng*. 2014;04(01):1–3.
- [13] Dixit S, Awasthi P. Chemical composition of Curcuma Longa leaves and rhizome oil from the plains of Northern India . *J Young Pharm*. 2009;1(4):312.

- [14] Dosoky NS, Setzer WN. Chemical composition and biological activities of essential oils of curcuma species. *Nutrients*. 2018;10(9):10–7.
- [15] Smeraldi E, Delmonte D. Agomelatine in depression. *Expert Opin Drug Saf*. 2013;12(6):873–80.
- [16] Ningtyas RA, Puspitasari MI, Sinuraya KA. Review Artikel : Farmakoterapi Depresi Dan Pengaruh Jenis Kelamin Terhadap Efikasi Antidepresan. *Farmaka* [Internet]. 2016;16(2):186–201. Available from: <http://jurnal.unpad.ac.id/farmaka/article/view/17530/pdf>
- [17] Chow RM, Issa M. Serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors. *Pain Med An Essent Rev*. 2017;(2001):169–70.
- [18] Lochmann D, Richardson T. Selective Serotonin Reuptake Inhibitors. *Handb Exp Pharmacol*. 2019;250(2004):135–44.
- [19] Setzer WN, Duong L, Poudel A, Mentreddy SR. Variation in the chemical composition of five varieties of curcuma longa rhizome essential oils cultivated in north alabama. *Foods*. 2021;10(2).
- [20] Dvir H, Silman I, Harel M, Rosenberry TL, Sussman JL. Acetylcholinesterase: From 3D structure to function. *Chem Biol Interact* [Internet]. 2010;187(1–3):10–22. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cbi.2010.01.042>
- [21] Cheung J, Rudolph MJ, Burshteyn F, Cassidy MS, Gary EN, Love J, et al. Structures of human acetylcholinesterase in complex with pharmacologically important ligands. *J Med Chem*. 2012;55(22):10282–6.
- [22] Naskati L, Engelke M, Tahti H, Diehl H. The effects of selected organic solvents on rat synaptosomal membrane fluidity and integral enzyme activities. *Neurosci Res Commun*. 1993;13(1):27–35.
- [23] Chau DT, Rada P V., Kim K, Kosloff RA, Hoebel BG. Fluoxetine alleviates behavioral depression while decreasing acetylcholine release in the nucleus accumbens shell. *Neuropsychopharmacology*. 2011;36(8):1729–37.
- [24] Janowsky DS, Khaled El Yousef M, Davis JM. Acetylcholine and depression. *Psychosom Med*. 1974;36(3):248–57.
- [25] Koelsch G. BACE1 Function and inhibition: Implications of intervention in the amyloid pathway of Alzheimer's disease pathology. *Molecules*. 2017;22(10):1–20.
- [26] Takasugi N, Sasaki T, Suzuki K, Osawa S, Isshiki H, Hori Y, et al. BACE1 activity is modulated by cell-associated sphingosine-1-phosphate. *J Neurosci*. 2011;31(18):6850–7.
- [27] Tran TS, Le MT, Tran TD, Tran TH, Thai KM. Design of curcumin and flavonoid derivatives with acetylcholinesterase and beta-secretase inhibitory activities using in silico approaches. *Molecules*. 2020;25(16):1–21.
- [28] Lim PH, Wert SL, Tunc-Ozcan E, Marr R, Ferreira A, Redei EE. Premature hippocampus-dependent memory decline in middle-aged females of a genetic rat model of depression. *Behav Brain Res* [Internet]. 2018;353:242–9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2018.02.030>
- [29] Syed Mohd Danish Rizvi, Sibghatulla Shaikh, Mahiuddin Khan, Deboshree Biswas, Nida Hameed SS. Fetzima (levomilnacipran), a drug for major depressive disorder as a dual inhibitor for human serotonin transporters and beta-site amyloid precursor protein cleaving enzyme-1. Fetzima (levomilnacipran), a drug major Depress Disord as a dual Inhib Hum serotonin Transp beta-site amyloid precursor protein cleaving Enzym. 2014;
- [30] Batista VF, Galman JL, Pinto DC, Silva AMS, Turner NJ. Monoamine Oxidase: Tunable Activity for Amine Resolution and Functionalization. *ACS Catal*. 2018;8(12):11889–907.
- [31] Nath C, Badavath VN, Thakur A, Ucar G, Acevedo O, Mohd Siddique MU, et al. Curcumin-based pyrazoline analogues as selective inhibitors of human monoamine oxidase A. *Medchemcomm*. 2018;9(7):1164–71.

- [32] Sadock BJ, Sadock VA, Ruiz P. Kaplan and Sadock's synopsis of psychiatry: behavioral sciences/clinical psychiatry. 11 th ed. New York: Wolters Kluwer; 2015. 347–356 p.
- [33] Belmaker RH, Agam G. 2008-Major Depressive Disorder-belmaker. N Engl J Med. 2008;358(1):55–68.
- [34] Kulkarni SK, Bhutani MK, Bishnoi M. Antidepressant activity of curcumin: Involvement of serotonin and dopamine system. Psychopharmacology (Berl). 2008;201(3):435–42.
- [35] Ramandhita, Adila Putri, Hanum, Listy (2021). Efek Antikanker Nanopartikel Alginat Ekstrak Etanol Daun Sirsak (*Annona muricata Linn*) pada Kultur Sel Kanker Hepar (HepG2). 1(2). 130-133