

**PENGGUNAAN SAFFRON SEBAGAI ANTIDEPRESAN****Khairunissa Athira Nauli Siregar**

Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung, Jl. Prof. DR. Ir. Sumatri Brojonegoro No.1, Gedong Meneng, Kec. Rajabasa, Kota Bandarlampung, Lampung, Indonesia 35145
kathiranauli@gmail.com (+6281315154560)

ABSTRAK

Antidepresan digunakan sebagai terapi yang digunakan pada penderita depresi sebagai penyeimbang kimiawi pada otak penderita dengan tujuan untuk mengurangi gejala depresi akut, meminimalkan efek samping dan membantu pengembalian ketingkat fungsi sebelum depresi. Oleh karena itu, diperlukan pilihan terapi yang aman dan efektif untuk terapi depresi. Pada saat ini, beberapa penelitian telah melaporkan bahwa tanaman herbal dapat menjadi efektif berperan sebagai obat untuk gangguan mood, salah satunya adalah saffron (*Crocus sativus L.*). Untuk mengetahui lebih lanjut tentang penggunaan saffron sebagai terapi depresi, dengan menggunakan metode yaitu systematic literature review pada suatu penelitian untuk menjawab sebuah pertanyaan penelitian dengan cara merangkum hasil penelitian dari jurnal baik nasional maupun internasional dengan cara meringkas topik pembahasan dan membandingkan hasil yang disajikan dalam artikel. Sumber yang digunakan dalam penulisan ini menggunakan artikel yang didapat dengan melakukan literature searching di PubMed NCBI. Literature searching dilakukan dengan menggunakan kata kunci antidepresan, *crocus sativus L*, dan saffron yang disaring dengan ketentuan publikasi tahun 2004-2020. Literature searching ini menghasilkan 82 artikel yang kemudian dipilih 20 Artikel. sumber bacaan yang telah dikumpulkan kemudian dianalisis dengan metode systematic literature review yang mencakup aktivitas pengumpulan, evaluasi dan pengembangan penelitian dengan fokus topik tertentu. Beberapa dari penelitian melaporkan bahwa saffron berperan penting pada modulasi dari mood. Hampir sebanyak 150 senyawa volatile dan nonvolatile didapatkan dari analisis kimia tanaman ini. Terdapat dua bahan aktif pada *C. sativus L.*, yaitu crocin dan safranal yang sudah menunjukkan efek sebagai antidepresan dan didapatkan dari beberapa penelitian bahwa saffron memiliki efektivitas yang sama sebagai antidepressan dengan beberapa obat antidepresan sintetik lainnya.

Kata kunci: *antidepressant; crocus sativus L; saffron*

SAFFRON AS ANTIDEPRESSANT**ABSTRACT**

*Antidepressants are used as therapy for people with depression as a chemical balance in the patient's brain with the aim of reducing acute depressive symptoms, minimizing side effects and helping restore pre-depression levels of function. Therefore, a safe and effective therapeutic option for depression therapy is needed. At present, several studies have reported that herbal plants can be effective as a remedy for mood disorders, one of which is saffron (*Crocus sativus L.*). To find out more about the use of saffron as a depression therapy, using a method that is systematic literature review on a study to answer a research question by summarizing research results from both national and international journals by summarizing the topic of discussion and comparing the results presented in the article. The source used in this paper uses articles obtained by conducting literature searching in PubMed NCBI. Literature searching was performed using the keywords antidepressants, *crocus sativus L*, and saffron which were filtered with the provisions of the 2004-2020 publication. This literature search resulted in 82 articles which were 20 articles then selected. The reading sources that have been collected are then analyzed with a systematic literature review method which includes the activities of collecting, evaluating and developing research with a specific topic focus. Several studies have reported that saffron plays an important role in the modulation of mood. Nearly 150 volatile and nonvolatile compounds were obtained from chemical analysis of this plant. There are two active ingredients in *C.**

sativus L., namely crocin and safranal, which have shown antidepressant effects. Several studies also reported that saffron has a same effectiveness on it work as an antidepressant with some other synthetic antidepressant medication.

Keywords: antidepressant; *crocus sativus L;* saffron

PENDAHULUAN

Depresi menurut World Health Organization (WHO) adalah suatu bentuk gangguan mental yang ditandai dengan adanya beberapa gejala yang meliputi: penurunan mood, kehilangan minat terhadap sesuatu, dan perasaan bersalah yang disertai dengan adanya gangguan pada pola tidur, penurunan pada nafsu makan, kehilangan energy, atau penurunan konsentrasi, Sedangkan Menurut Pedoman Penggolongan Dan Diagnosis Gangguan Jiwa (PPDGJ-III) gangguan jiwa ditandai dengan adanya gejala klinis yang bermakna, dapat berupa suatu sindrom atau pola perilaku atau pola psikologik yang menimbulkan distress atau penderitaan pada seseorang, antara lain dapat berupa: rasa nyeri, rasa tidak nyaman, rasa tidak tenteram, dan disfungsi organ tubuh, serta dapat menimbulkan kecacatan atau keterbatasan seseorang dalam melakukan aktivitas kehidupan sehari-hari (Rachmani & Mayasari, 2017).

Kebutuhan farmakologis yang paling terabaikan dalam pengobatan depresi adalah kurangnya respon onset awal terhadap pengobatan, respon yang moderat dan tingkat remisi yang rendah pada percobaan antidepresan pertama, dan efek samping yang sering menyebabkan pengobatan tidak sesuai (Wichniak et al., 2017). Pengobatan yang sering digunakan untuk depresi adalah antidepressant, psikoterapi atau kombinasi dari obat-obatan dan psikoterapi. Kedua strategi pengobatan (kombinasi atau runggal) telah terbukti efektif (Haller et al., 2019). Meskipun kedua obat antidepresan dan psikoterapi memiliki efek kecil, tetapi positif pada depresi, dengan tidak ada perbedaan yang relevan secara klinis dalam jangka pendek, banyak dokter umum cenderung meresepkan obat antidepresan untuk pasien depresi (Cuijpers et al., 2019). Penggunaan obat-obatan konvensional seperti antidepresan Tricyclic (TCA) dan Monoamine Oxidase Inhibitor (inhibitor MAO) secara perlahan mulai digantikan oleh Selective Serotonin Reuptake Inhibitor (SSRI), Serotonin norepinephrine reuptake inhibitor (SNRI), dan jenis antidepresan lainnya (Yerkade dan Siddiqui, 2017).

Karena masalah keamanan dan efek samping dari banyak obat antidepresan, penelitian psikofarmakologi herbal telah meningkat, dan pengobatan herbal menjadi semakin populer sebagai alternatif untuk pengobatan yang diresepkan untuk pengobatan MDD dalam beberapa tahun terakhir. Dari jumlah tersebut, rempah-rempah saffron (dari penduduk asli tanaman Asia barat daya (*Crocus sativus L.*) telah muncul sebagai senyawa herbal yang menjanjikan untuk pengobatan depresi berdasarkan temuan dari uji klinis terbaru. Meskipun saffron diperbanyak di beberapa wilayah, Iran menghasilkan sekitar 90% saffron dunia dan menghasilkan sebagian besar penelitian tentang potensi penggunaan medisnya (Hausenblas et al., 2013).

Saffron merupakan rempah yang diperoleh dari stigma bunga *Crocus sativus L* yang banyak dibudidayakan di Iran dan negara lain seperti India dan Yunani. Budidaya saffron dan penggunaan tanaman ini sudah ada sejak hampir 3000 tahun yang lalu berdasarkan bukti terkini, tetapi catatan pertama tentang tanaman ini dibuat pada zaman Asiria. Sejak saat itu saffron telah digunakan untuk mengobati lebih dari 90 penyakit. Banyak negara telah menggunakan saffron untuk menyembuhkan berbagai penyakit selama berabad-abad dan berbagai aktivitas farmakologis dari saffron dan unsur-unsurnya telah dipelajari secara ekstensif (Kegiatan ini termasuk antikonvulsif, anti-iskemik, anti-genotoksik, penawar, anti-Alzheimer, antitusif, hipolipidemia, efek antinociceptive, anti-inflamasi, dan antioksidan. Saffron juga menawarkan efek perlindungan terhadap penyakit kardiovaskular, diabetes, penyakit Parkinson, depresi

(Hosseinzadeh et al., 2007), kanker dan aktivitas tumor , aterosklerosis, dan penyakit lainnya (Mollazadeh et al., 2015).

Mirip dengan antidepressan, saffron dapat menggunakan efek antidepresannya dengan memodulasi kadar bahan kimia tertentu di otak, termasuk serotonin (neurotransmitter yang meningkatkan suasana hati). Meskipun telah dikemukakan bahwa saffron meningkatkan kadar serotonin di otak (Hausenblas et al., 2013). Pada tahun 2016, pedoman klinis oleh Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments merekomendasikan saffron sebagai terapi tambahan lini ketiga untuk depresi ringan hingga sedang di antara obat-obatan pelengkap (Yang et al., 2018). Oleh karena itu, tujuan ditulisnya artikel ini adalah untuk mengetahui kegunaan saffron (*crocus sativus L.*) sebagai antidepressan dengan metode *literature review*.

METODE

Metode menggunakan studi literatur dari berbagai jurnal nasional maupun internasional. Metode ini digunakan dengan tujuan informasi fakta atau analisis baru dari tinjauan literatur yang relevan kemudian dengan menggunakan metode systematic literature review. Literature searching dilakukan dengan menggunakan kata kunci antidepressan, *crocus sativus L*, dan saffron yang disaring dengan ketentuan publikasi tahun 2004-2020. Literature searching ini menghasilkan 82 artikel yang kemudian dipilih 20 Artikel sebagai sumber dari penelitian ini.

HASIL

Berdasarkan hasil dari pencarian dengan kata kunci “*saffron as antidepressant*” didapatkan penelitian dari Hausenblas tahun 2013 menggunakan metode tinjauan sistematis dan meta-analisis, kemudian dirancang dan diaporkan temuan dengan menggunakan daftar periksa item sesuai dengan pernyataan "Item Pelaporan Pilihan untuk Tinjauan Sistematis dan Meta-Analisis (PRISMA)". Didapatkan hasil berdasarkan kriteria yang telah ditentukan sebelumnya, lima uji coba terkontrol secara acak ($n = 2$ uji coba terkontrol plasebo, $n = 3$ uji coba terkontrol antidepressan) dimasukkan dalam tinjauan kami. Ukuran efek yang besar ditemukan untuk suplementasi saffron vs. kontrol plasebo dalam mengobati gejala depresi ($M_{ES} = 1.62$, $p <0.001$), mengungkapkan bahwa suplementasi saffron secara signifikan mengurangi gejala depresi dibandingkan dengan kondisi kontrol plasebo. Ukuran efek nol dibuktikan antara suplementasi saffron vs kelompok antidepressan ($M_{ES} = -0,15$) yang menunjukkan bahwa kedua pengobatan sama efektifnya dalam mengurangi gejala depresi. Rata-rata skor JADAD adalah 5 yang menunjukkan uji coba berkualitas tinggi (Hausenblas et al., 2013).

Pada penelitian oleh (Hosseinzadeh et al., 2007) Dilaporkan bahwa dua konstituen safron, safranal dan crocin, juga memiliki aktivitas antidepressan pada tikus Baru-baru ini, dalam perbandingan kecil saffron dan imipramine dan imipramine double-blind awal dalam pengobatan depresi ringan sampai sedang ditunjukkan. Dalam dua penelitian lain, khasiat kelopak C. sativus dalam pengobatan depresi ringan hingga sedang telah dikonfirmasi. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa komponen kelopak bunga saffron, kaempferol, dapat menjadi agen yang berharga dalam pengobatan depresi.

Berdasarkan penelitian (Asrari et al., 2018) ekstrak air saffron (80mg / kg / hari) menyebabkan peningkatan yang signifikan pada tingkat protein P-CREB dalam pengobatan jangka panjang di otak kecil tikus. Peningkatan kadar protein VGF, CREB dan BDNF tidak signifikan. Dimana digunakan metode Ekstrak air saffron (40 dan 80 mg / kg / hari) dan imipramine (10 mg / kg / hari) diberikan secara intraperitoneal selama 21 hari pada tikus. Pada akhir percobaan, hewan dikorbankan dan otak kecil dipisahkan. Kadar protein BDNF, VGF, CREB dan P-CREB di otak kecil tikus dievaluasi menggunakan analisis western blot

Pada 2018 dilakukan juga penelitian dengan meta-analysis menggunakan 7 studi. Didapatkan hasil kualitas keseluruhan dari studi yang termasuk ini adalah sedang. Adapun hasil utama, safron menunjukkan lebih banyak perbaikan dalam gejala depresi bila dibandingkan dengan plasebo, dengan SMD -1,22 (95% CI -1,94, -0,49, P = 0,001). Sedangkan saffron sama efektifnya dengan antidepresan sintetik, dengan SMD 0,16 (95% CI -0,25, 0,57, P = 0,44). Melalui analisis subkelompok, ditemukan bahwa dosis dan durasi pengobatan, jenis antidepresan sintetis yang diberikan dalam kelompok pembanding, dan ukuran hasil dapat menjelaskan sebagian besar varian. Tidak ada perbedaan yang ditemukan dalam tingkat remisi, tingkat respons, atau tingkat keluar (Yang et al., 2018).

Menurut studi yang dilakukan oleh (Khan et al., 2020) terdapat penelitian dengan dilakukan Tes Berenang Paksa (FST) didapatkan hasil dalam penelitian, tidak ada perbedaan yang signifikan dalam perilaku memanjat antara desipiramin sebagai obat penghambat reseptor norepinefrin selektif (SNRI) dan crocetin atau crocin. Perilaku berenang juga sama pada hewan yang diobati dengan fluoxetine, obat SSRI dan crocin atau crocetin. Oleh karena itu, tidak dapat diperkirakan efek crocin dan crocetin pada tingkat biogenic amine (serotonin dan / atau norepinefrin) (Amin et al., 2015). Selama FST, pengobatan obat antidepresan mengurangi imobilitas, memperpanjang onsetnya dan menunda perilaku aktif hewan untuk melarikan diri (Ismail & Mirza, 2015) .

Efek antidepresan kuat yang ditunjukkan oleh daun bunga dapat sangat terkait dengan keberadaan flavonoid alami, kaempferol karena secara signifikan melemahkan perilaku imobilitas pada tikus dan mencit dan menunjukkan respon yang hampir serupa dengan fluoxetine (Hosseinzadeh et al., 2007). Demikian pula, dalam studi klinis acak tersamar ganda selama 8 minggu, kelopak saffron kering (tawaran 15 mg) memiliki efek antidepresan yang serupa dengan fluoxetine (tawaran 15 mg) dalam merawat pasien dengan depresi ringan hingga sedang dan tidak ada perbedaan signifikan dalam pengamatan. efek samping (Wang et al., 2009).

Penelitian yang dilakukan oleh (Akhondzadeh et al., 2004) ditemukan bahwa kapsul saffron yang disiapkan sebanyak 120 gram saffron yang dikeringkan dan di ekstrak dengan etanol 1800 ml (80%) dengan prosedur perkolası dalam tiga tahap kemudian ekstrak etanol dikeringkan dengan cara penguapan pada suhu antara 35–40 ° C. Setiap kapsul memiliki ekstrak saffron kering (10 mg), laktosa (pengisi), magnesium stearat (pelumas), dan natrium pati glikolat (disintegrant) ditemukan bahwa saffron pada dosis ini memiliki efektivitas yang sama dengan imipramine dalam pengobatan depresi ringan hingga sedang ($F = 2.91$, d.f. = 1, P = 0.09). Pada kelompok imipramine, efek antikolinergik seperti mulut kering dan juga sedasi lebih sering diamati yang dapat diprediksi.

PEMBAHASAN

Depresi merupakan salah satu masalah kesehatan mental utama saat ini, yang mendapat perhatian serius. Dinegara-negara berkembang, WHO memprediksikan bahwa pada tahun 2020, depresi akan menjadi salah satu gangguan mental yang banyak dialami dan depresi berat akan menjadi penyebab kedua terbesar kematian setelah serangan jantung. Berdasarkan data WHO tahun 1980, hamper 20% - 30% dari pasien rumah sakit di Negara berkembang (Dirgayunita, 2016) . Penggunaan antidepresan telah meningkat 3 sampai 4 kali lipat di Amerika serikat dan negara maju lainnya. Peningkatan penggunaan antidepresan berhubungan dengan peningkatan pengetahuan, peningkatan kepekaan terhadap penyakit, diagnosis depresi yang lebih baik, dan berkurangnya stigma penyakit yang melekat (Ningtyas et al., 2016). Terdapat banyak terapi yang dapat digunakan untuk mengatasi depresi yaitu melalui psikoterapi

menggunakan terapi aktivasi perilaku, terapi perilaku kognitif, dan terapi interpersonal, atau menggunakan psikofarmaka dengan obat antidepresan. Antidepresan adalah obat yang digunakan untuk mengobati kondisi serius yang dikarenakan depresi berat. Tujuan terapeutik saat ini dalam pengobatan depresi adalah untuk meningkatkan kualitas hidup dengan menormalkan suasana hati, meningkatkan kesadaran akan kesenangan dan minat pribadi, dan membalikkan kecacatan fungsional dan sosial yang terkait dengan depresi, serta untuk mengurangi tingkat bunuh diri (Judd, 1995).

Terdapat gejala komorbid MDD tingkat tinggi untuk individu dengan penyakit kronis, seperti penyakit jantung, gangguan hormonal, penyakit Parkinson, diabetes, dan penyakit Alzheimer (Hausenblas et al., 2013). Meskipun sering terjadi, kemungkinan tinggi untuk mengalami perjalanan penyakit kronis, dampak negatif pada kualitas hidup dan kemampuan untuk bekerja, dan hubungan yang kuat dengan peningkatan risiko bunuh diri, pilihan pengobatan yang tersedia untuk depresi masih belum memuaskan bagi banyak pasien. Karena masalah keamanan dan efek samping dari banyak obat antidepresan, penelitian psikofarmakologi herbal telah meningkat, dan pengobatan herbal menjadi semakin populer sebagai alternatif untuk pengobatan yang diresepkan untuk pengobatan MDD dalam beberapa tahun terakhir. Dari jumlah tersebut, rempah-rempah saffron (*Crocus sativus L.*) (Hausenblas et al., 2013).

Pada penelitian Hausenblas tahun 2013 didapatkan hasil berdasarkan kriteria yang telah ditentukan sebelumnya dengan lima uji coba terkontrol secara acak terdapat ukuran efek yang besar ditemukan untuk suplementasi saffron vs. kontrol placebo dalam mengobati gejala depresi ($M_{ES} = 1.62$, $p < 0.001$), mengungkapkan bahwa suplementasi saffron secara signifikan mengurangi gejala depresi dibandingkan dengan kondisi kontrol placebo. Sejauh mungkin ekstrak saffron dapat menghambat pengambilan kembali serotonin di sinapsis. Menghambat reuptake serotonin sinaptik membuat serotonin di otak lebih lama, dengan demikian meningkatkan efek positifnya saat melawan depresi. Mekanisme yang diusulkan ini didukung oleh penelitian pada hewan, yang menunjukkan sifat antidepresan dalam ekstrak yang bersumber dari beberapa bagian tanaman saffron.

Sifat obat saffron ini dapat dikaitkan dengan sejumlah senyawanya seperti crocetin, crocins, dan safranal, yang memiliki sifat antioksidan dan pemulih radikal yang kuat untuk melindungi dari berbagai spesies oksigen radikal reaktif dan sitokin pro-inflamasi. Namun, komponen spesifik saffron yang memengaruhi keadaan mood dan memperbaiki gejala depresi belum teridentifikasi. Kadar NT (nontransmisor) terutama NE (norepinefrin) dan serotonin dalam otak sangat berpengaruh terhadap depresi dan gangguan SSP. Rendahnya kadar NE dan serotonin didalam otak inilah yang menyebabkan gangguan depresi, dan apabila kadarnya terlalu tinggi menyebabkan manik. Oleh karena itu antidepresan adalah obat yang mampu meningkatkan kadar NE dan serotonin didalam otak. Karena masalah keamanan dan efek samping dari banyak obat antidepresan, penelitian psikofarmakologi herbal telah meningkat, dan pengobatan herbal menjadi semakin populer sebagai alternatif untuk pengobatan depresi dalam beberapa tahun terakhir. Didapatkan bahwa saffron sejauh mungkin ekstrak saffron dapat menghambat pengambilan kembali serotonin di sinapsis. Menghambat reuptake serotonin sinaptik membuat serotonin di otak lebih lama, dengan demikian meningkatkan efek positifnya saat melawan depresi.

Penelitian oleh Hosseinzadeh et al., (2007) dilaporkan bahwa dua konstituen saffron, safranal dan crocin, juga memiliki aktivitas antidepresan pada tikus. Bahan utama aktif biologis dari stigma saffron termasuk crocetin, karotenoid terglikosilasi, dan crocin, karotenoid karboksilat telah menunjukkan beragam fungsi farmakologis seperti antioksidan dan anti-inflamasi. Crocin

sebagian besar diekskresikan melalui usus saluran setelah lisan administrasi dan konsentrasi crocetin yang rendah terdeteksi dalam plasma. Selain itu, konsentrasi crocetin plasma cenderung tidak terakumulasi dengan crocin dosis oral berulang. Crocin tidak diabsorbsi setelah pemberian gavage dan dihidrolisis menjadi crocetin selama absorpsi. Penemuan terkini menunjukkan efek dari crocin dan crocetin *pretreatment* pada gangguan depresi.(Amin et al., 2015).

Penelitian Khan (2020) dilakukan FST atau tes renang Porsolt yang merupakan tes yang paling sering digunakan untuk menyaring antidepresan di antara semua hewan pengerat dengan lebih reliabilitas, sensitivitas, dan spesifisitas (Petit-Demouliere et al., 2005). Hasil yang didapatkan adalah tidak ada perbedaan yang signifikan dalam perilaku memanjat antara desipiramin sebagai obat penghambat reseptor norepinefrin selektif (SNRI) dan crocetin atau crocin dan pengobatan obat antidepresan mengurangi imobilitas, memperpanjang onsetnya dan menunda perilaku aktif hewan untuk melarikan diri. Dimana imobilitas atau respon mencemooh hewan pengerat di FST secara tradisional dianggap sebagai indikasi depresi dan kecemasan (Kayani et al., 2016). Penghambat reuptake serotonin selektif meningkatkan kemampuan berenang, sementara obat yang bekerja pada tingkat ekstraseluler norepinefrin atau dopamin meningkatkan perilaku memanjat pada FST.

Berdasarkan studi literatur yang dilakukan, Para penulis menekankan bahwa efek antidepresan dari ekstrak stigma dapat disebabkan oleh analog crocin, khususnya crocin 1. Namun, analisis HPLC dari ekstrak umbi mengungkapkan tidak adanya senyawa safranal, crocin, crocetin, atau kaempferol, dengan asumsi adanya senyawa bioaktif lain di saffron corms menunjukkan efek antidepresan yang kuat yang perlu dieksplorasi lebih lanjut (Wang et al., 2009). Didapatkan juga Efek antidepresan kuat yang ditunjukkan oleh daun bunga dapat sangat terkait dengan keberadaan flavonoid alami, kaempferol karena secara signifikan melemahkan perilaku imobilitas pada tikus dan mencit dan menunjukkan respon yang hampir serupa dengan fluoxetine (Hosseinzadeh et al., 2007). Kemudian pada penelitian oleh Asrari tahun 2018 , Wang et al. tahun 2009 dan Akhondzadeh et al. tahun 2004 didapatkan hasil bahwa penggunaan saffron sama efektifnya dan tidak ada perbedaan signifikan dalam pengamatan efek samping dengan penggunaan imipramine dan fluoxetine.

SIMPULAN

Pengobatan depresi dapat melalui psikoterapi menggunakan terapi aktivasi perilaku, terapi perilaku kognitif, dan terapi interpersonal, atau menggunakan psikofarmaka dengan obat antidepresan. Dikarenakan masalah keamanan dan efek samping dari banyak obat antidepresan, pengobatan herbal menjadi salah satu alternatif untuk terapi depresi, salah satunya adalah penggunaan saffron dimana saffron dapat menggunakan efek antidepresannya dengan memodulasi kadar bahan kimia tertentu di otak, termasuk serotonin. Berdasarkan hasil studi literatur didapatkan bahwa saffron memiliki keefektifan sebagai terapi depresi dengan antidepresan yang biasa digunakan.

DAFTAR PUSTAKA

- Akhondzadeh, S., Fallah-Pour, H., Afkham, K., Jamshidi, A. H., & Khalighi-Cigaroudi, F. (2004). Comparison of *Crocus sativus* L. and imipramine in the treatment of mild to moderate depression: A pilot double-blind randomized trial [ISRCTN45683816]. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 4, 1–5. <https://doi.org/10.1186/1472-6882-4-12>
- Amin, B., Nakhsaz, A., & Hosseinzadeh, H. (2015). Evaluation of the antidepressant-like effects of acute and sub-acute administration of crocin and crocetin in mice. *Avicenna J Pharrm*, 3(1), 1–6.

Journal of Phytomedicine, 5(5), 458–468. <https://doi.org/10.22038/ajp.2015.4619>

Asrari, N., Yazdian-Robati, R., Abnous, K., Razavi, B. B. M., Rashednia, M., Hasani, F. V., & Hosseinzadeh, H. (2018). Antidepressant effects of aqueous extract of saffron and its effects on CREB, P-CREB, BDNF, and VGF proteins in rat cerebellum. *Journal of Pharmacopuncture*, 21(1), 35–40. <https://doi.org/10.3831/KPI.2018.21.005>

Cuijpers, P., Quero, S., Dowrick, C., & Arroll, B. (2019). Psychological Treatment of Depression in Primary Care: Recent Developments. *Current Psychiatry Reports*, 21(12). <https://doi.org/10.1007/s11920-019-1117-x>

Dirgayunita, A. (2016). Depresi: Ciri, Penyebab dan Penangannya. *Journal An-Nafs: Kajian Penelitian Psikologi*, 1(1), 1–14. <https://doi.org/10.33367/psi.v1i1.235>

Haller, H., Anheyer, D., Cramer, H., & Dobos, G. (2019). Complementary therapies for clinical depression: An overview of systematic reviews. *BMJ Open*, 9(8), 1–15. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-028527>

Hausenblas, H. A. n., Saha, D., Dubyak, P. J. ea., & Anton, S. D. ougla. (2013). Saffron (*Crocus sativus L.*) and major depressive disorder: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Journal of Integrative Medicine*, 11(6), 377–383. <https://doi.org/10.3736/jintegrmed2013056>

Hosseinzadeh, H., Motamedshariaty, V., & Hadizadeh, F. (2007). Antidepressant effect of kaempferol, a constituent of saffron (*Crocus sativus*) petal, in mice and rats. *Pharmacologyonline*, 2, 367–370.

Ismail, H., & Mirza, B. (2015). Evaluation of analgesic, anti-inflammatory, anti-depressant and anti-coagulant properties of *Lactuca sativa* (CV. Grand Rapids) plant tissues and cell suspension in rats. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 15(1), 199. <https://doi.org/10.1186/s12906-015-0742-0>

Judd, L. L. (1995). Mood disorders in the general population represent an important and worldwide public health problem. *International Clinical Psychopharmacology*, 10 Suppl 4, 5–10. <https://doi.org/10.1097/00004850-199512004-00002>

Kayani, W. K., Dilshad, E., Ahmed, T., Ismail, H., & Mirza, B. (2016). Evaluation of *Ajuga bracteosa* for antioxidant, anti-inflammatory, analgesic, antidepressant and anticoagulant activities. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 16(1), 1–13. <https://doi.org/10.1186/s12906-016-1363-y>

Khan, A., Muhamad, N. A., Ismail, H., Nasir, A., Khalil, A. A. K., Anwar, Y., Khan, Z., Ali, A., Taha, R. M., Al-shara, B., Latif, S., Mirza, B., Fadladdin, Y. A. J., Zeid, I. M. A., & Al-thobaiti, S. A. (2020). Potential nutraceutical benefits of in vivo grown saffron (*Crocus sativus L.*) as analgesic, anti-inflammatory, anticoagulant, and antidepressant in mice. *Plants*, 9(11), 1–17. <https://doi.org/10.3390/plants9111414>

Ningtyas, R. A., Puspitasari, M. I., & Sinuraya, K. A. (2016). Review Artikel : Farmakoterapi Depresi Dan Pengaruh Jenis Kelamin Terhadap Efikasi Antidepresan. *Farmaka*, 16(2), 186–201. <http://jurnal.unpad.ac.id/farmaka/article/view/17530/pdf>

Petit-Demouliere, B., Chenu, F., & Bourin, M. (2005). Forced swimming test in mice: a review of antidepressant activity. *Psychopharmacology*, 177(3), 245–255. <https://doi.org/10.1007/s00213-004-2048-7>

- Rachmani, S., & Mayasari, D. (2017). Kombinasi Farmakoterapi dan Psikoterapi Pada Pengobatan Episode Depresif Sedang Dengan Gejala Somatis Combination Of Pharmacotherapy And Psychotherapy On The Treatment Of Moderate Depressive Episode With Somatic Symptoms. *Jurnal Medula Unila*, 7(2), 133–139.
- Wang, Y., Han, T., Zhu, Y., Zheng, C.-J., Ming, Q.-L., Rahman, K., & Qin, L.-P. (2009). Antidepressant properties of bioactive fractions from the extract of Crocus sativus L. *Journal of Natural Medicines*, 64(1), 24. <https://doi.org/10.1007/s11418-009-0360-6>
- Wichniak, A., Wierzbicka, A., Walęcka, M., & Jernajczyk, W. (2017). Effects of Antidepressants on Sleep. *Current Psychiatry Reports*, 19(9), 1–7. <https://doi.org/10.1007/s11920-017-0816-4>
- Yang, X., Chen, X., Fu, Y., Luo, Q., Du, L., Qiu, H., Qiu, T., Zhang, L., & Meng, H. (2018). Comparative efficacy and safety of Crocus sativus L. For treating mild to moderate major depressive disorder in adults: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 14, 1297–1305. <https://doi.org/10.2147/NDT.S157550>