



INTISARI SAINS MEDIS

Published by Intisari Sains Medis

Pengaruh ekstrak etanol umbi ubi jalar ungu terhadap kadar dopamin striatum dan perilaku stereotipi pada tikus wistar yang diinduksi methylphenidate



Putu Asih Primatanti*

ABSTRACT

Background: Anthocyanins are flavonoids that have various potentials such as antioxidant, anti-inflammatory and antiapoptotic. One source of anthocyanins which is common among the Indonesian are purple sweet potato (*Ipomoea batatas* L.). Its potential can be used to prevent and treat the effects of substances including psychostimulants. Methylphenidate (MPH) is one of the psychostimulants used as therapeutic option for ADHD, but its use has several controversies, such as the occurrence of toxicity and long-term damage. This study aimed to examine the effect of purple sweet potato ethanol extract on levels of the striatum dopamine neurotransmitter and stereotypic behavior in methylphenidate-induced rats.

Method: This research is a randomized posttest-only control group. Samples were male Wistar rats (*Rattus norvegicus*), aged 6-8 weeks (randomly divided into

2 groups). The treatment group was given purple sweet potato ethanol extract before MPH injection. Examination of dopamine levels using ELISA and stereotyped behavior were assessed using the stereotyped behavior rating scale. Statistical test was by Mann Whitney test and independent t-test.

Results: The results showed striatum dopamine levels were significantly lower in the treatment group (given purple sweet potato ethanol extract before MPH was induced) than the control (6.83 ± 2.83 vs. 10.02 ± 4.35 ; $p < 0.05$). Stereotypic behavior in the treatment group was significantly lower than the control group (3.46 ± 0.63 vs. 3.96 ± 0.70 ; $p < 0.05$).

Conclusion: The ethanolic extract of purple sweet potato is thought to have antidopaminergic potential and cause a decrease in stereotypic behavior in MPH-induced wistar rats.

Keywords: purple sweet potato, methylphenidate, dopamine levels, stereotyped behavior.

Cite This Article: Primatanti, P.A. 2022. Pengaruh ekstrak etanol umbi ubi jalar ungu terhadap kadar dopamin striatum dan perilaku stereotipi pada tikus wistar yang diinduksi methylphenidate. *Intisari Sains Medis* 13(2): 335-339. DOI: 10.15562/ism.v13i2.1382

ABSTRAK

Latar belakang: Antosianin merupakan flavonoid yang memiliki berbagai potensi seperti antioksidan, antiinflamasi dan antiapoptosis. Salah satu sumber antosianin yang mudah ditemukan dan cukup umum di kalangan penduduk lokal Indonesia adalah ubi jalar ungu (*Ipomoea batatas* L.). Potensinya dapat mencegah dan mengobati dampak yang ditimbulkan oleh zat psikostimulan. Methylphenidate (MPH) merupakan salah satu psikostimulan yang digunakan sebagai pilihan terapi untuk *Attention-deficit hyperactivity disorder* (ADHD), namun pemakaiannya memiliki beberapa kontroversi seperti terjadinya efek toksik, penyalahgunaan dan timbulnya kerusakan jangka panjang. Penelitian ini bertujuan untuk melihat pengaruh pemberian ekstrak etanol ubi jalar ungu terhadap kadar neurotransmitter dopamin striatum dan perilaku stereotipi pada tikus yang diinduksi

methylphenidate.

Metode: Rancangan penelitian yang digunakan yaitu *randomized posttest-only control group*. Sampel penelitian adalah tikus (*Rattus norvegicus*) galur Wistar jantan, berumur 6-8 minggu (secara random dibagi dalam 2 kelompok). Kelompok perlakuan diberikan ekstrak etanol ubi jalar ungu sebelum diinjeksi MPH, sedangkan kelompok kontrol tidak. Pemeriksaan kadar dopamin menggunakan teknik Elisa dan perilaku stereotipi dinilai memakai stereotyped behavior rating scale. Uji statistik menggunakan uji mann witney dan independent t-test.

Hasil: Hasil penelitian menunjukkan kadar dopamin striatum lebih rendah secara bermakna pada kelompok perlakuan (diberikan ekstrak etanol ubi jalar ungu sebelum diinduksi MPH) dibandingkan kontrol ($6,83 \pm 2,83$ vs. $10,02 \pm 4,35$; $p < 0,05$). Perilaku

Bagian Ilmu Kedokteran Jiwa, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Warmadewa, Indonesia;

*Korespondensi:

Putu Asih Primatanti;
Bagian Ilmu Kedokteran Jiwa, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Warmadewa, Indonesia;
dr.asih@gmail.com

Diterima: 25-05-2022
Disetujui: 26-06-2022
Diterbitkan: 01-07-2022

stereotipi pada kelompok perlakuan lebih rendah secara signifikan dibandingkan kontrol ($3,46 \pm 0,63$ vs. $3,96 \pm 0,70$; $p < 0,05$).

Kesimpulan: Ekstrak etanol ubi jalar ungu

diperkirakan memiliki potensi antidopaminergik dan menyebabkan penurunan perilaku stereotipi pada tikus wistar yang diinduksi MPH.

Kata kunci: ubi jalar ungu, methylphenidate, kadar dopamin, perilaku stereotipi.

Sitasi Artikel ini: Primatanti, P.A. 2022. Pengaruh ekstrak etanol umbi ubi jalar ungu terhadap kadar dopamin striatum dan perilaku stereotipi pada tikus wistar yang diinduksi methylphenidate. *Intisari Sains Medis* 13(2): 335-339. DOI: [10.15562/ism.v13i2.1382](https://doi.org/10.15562/ism.v13i2.1382)

PENDAHULUAN

Antosianin merupakan suatu flavonoid yang memiliki berbagai potensi, seperti antioksidan, antiinflamasi, antiapoptosis, dan beberapa potensi lainnya. Beberapa flavonoid natural dan produknya dipakai sebagai proteksi dan terapi gangguan degeneratif serta kondisi lain yang diinduksi oleh penyalahgunaan zat.¹ Salah satu sumber antosianin yang mudah ditemukan, murah, dan sering dikonsumsi oleh penduduk lokal di Indonesia adalah umbi ubi jalar ungu atau *Ipomoea batatas* L. Khasiat antosianin pada umbi ubi jalar ungu sebagai antioksidan telah diteliti pada berbagai gangguan neurologis seperti stroke, epilepsi, dan nyeri menggunakan model hewan coba.²⁻⁴ Flavonoid ditemukan dapat menghambat kehilangan DAT di striatum pada neurotoksisitas yang diinduksi metamfetamin (suatu psikostimulan),⁵ serta berpotensi menjadi neuromodulator dan memiliki potensi antidopaminergik.⁶⁻⁸ Potensi yang dimiliki dapat digunakan untuk mencegah dan mengobati dampak yang ditimbulkan oleh zat yang digunakan oleh manusia, termasuk psikostimulan.

Psikostimulan merupakan suatu zat yang dapat menimbulkan perubahan pikiran dan berdampak pada sistem saraf. Badan Narkotika Nasional (BNN) menyebutkan bahwa psikostimulan merupakan suatu kelompok zat yang diketahui memiliki profil ketergantungan cukup tinggi dan cukup sering disalahgunakan. Kondisi ini dapat menimbulkan kerusakan jangka panjang,⁹ dengan mekanisme molekular utama yang dapat terjadi adalah timbulnya perubahan sistem monoaminergik, stres oksidatif, dan neuroinflamasi, yang merupakan hal penting menimbulkan neurotoksisitas

akibat psikostimulan.¹⁰

Methylphenidate HCl, selanjutnya disingkat dengan MPH merupakan suatu psikostimulan yang digunakan sebagai terapi ADHD (*Attention Deficit and Hiperactivity Disorder*) yang termasuk psikotropika golongan II.^{11,12} Efek farmakologi yang ditimbulkan adalah dengan memblok dopamin transporter (DAT) sehingga terjadi peningkatan kadar dopamin dan norepinefrin di area otak terutama di cortex dan striatum.^{13,14} MPH dapat disalahgunakan dengan meningkatkan dosis pemakaian atau mendapatkan di pasar gelap tanpa peresepan.¹⁵ Cara kerjanya adalah dengan memblok DAT dan menyebabkan kadar dopamin di celah sinap atau di ekstraseluler meningkat. Kadar dopamin yang tinggi dapat mengalami autooksidasi dan menimbulkan oksidatif stres, serta berlanjut pada kerusakan sel.¹⁶ Tingginya kadar dopamin yang terus menerus dapat membuat aktivitas DAT mengalami *down-regulation*, dan menurunkan ekspresinya.¹⁶ Berkurangnya *marker* dopamin berhubungan dengan proses degenerasi saraf,^{17,18} adiksi ataupun *relapse* pada pecandu narkoba.¹⁹

Pada kondisi normal, dopamin dilepaskan dari neuron presinap menuju celah sinap dan mengaktifkan reseptor dopaminergik (D1 dan D2) yang berlokasi di post sinap. Dopamin disintesa dari tirosin oleh tirosin hidrosilase lalu disimpan di vesikel sinap. Dalam kondisi patologi misalnya pada penyalahgunaan psikostimulan, kadar dopamin sitoplasma di luar vesikel meningkat dan berdampak kurang baik karena menimbulkan autooksidasi. Produk yang dihasilkan dari autooksidasi ini adalah dopamin quinon (metabolit toksik) yang meningkatkan produksi ROS ataupun aktivasi mikrogli

(neuroinflamasi).²⁰ Selain kondisi yang telah disebutkan, pemberian psikostimulan dosis rendah sampai tinggi dapat menginduksi gerakan stereotipi. Stereotipi adalah berkembangnya gerakan repetitif abnormal yang diinduksi oleh stimulasi dopaminergik di striatum dan dapat dihilangkan dengan memblok transmisi dopamin di intrastriatal.²¹ Perilaku stereotipi merupakan suatu cirikhas dari pemakaian obat-obat psikostimulan.²²

Target terapi dikembangkan untuk mencegah atau mengurangi dampak buruk yang ditimbulkan oleh penggunaan maupun penyalahgunaan psikostimulan, baik sebagai preventif maupun terapeutik.²³ Inhibitor ataupun agonis terhadap dopamin maupun dopamin transporter dipertimbangkan sebagai pendekatan baru untuk menangani gangguan-gangguan di bidang psikiatri yang berhubungan dengan sistem dopaminergik, termasuk kondisi penyalahgunaan zat. Kandungan antosianin pada umbi *Ipomoea batatas* L. lebih tinggi dibandingkan umbi lainnya, yaitu berkisar antara 110 - 210 mg/100 g umbi segar. Untuk tujuan pengobatan diberikan ekstrak air umbi ubi jalar ungu dengan kandungan antosianin sebesar 140,23-147,0 mg/ml.²⁴ Berbagai komponen yang terkandung dalam ubi jalar ungu telah diteliti baik secara *in vitro* maupun *in vivo*, di antaranya polyphenol (termasuk antosianin yang termasuk klas flavonoid), carotenoids, polisakarida, *dietary fiber*, dan protein/peptide. Antosianin yang terkandung dalam ubi jalar ungu merupakan antioksidan paling poten dalam klas flavonoid. Beberapa studi menunjukkan bahwa antosianin memberi peran penting sebagai neuroproteksi terhadap beberapa kondisi neurotoksisitas.²⁵⁻²⁷

Suatu penelitian yang pernah dilakukan sebelumnya pada tikus,²⁸ menemukan bahwa pemberian ekstrak etanol ubi ubi jalar ungu sebanyak 400, 800, dan 1200 mg/kgBB signifikan menghambat neurotoksisitas yang diinduksi β Amiloid (dosis 800 mg/kgBB memiliki efek tertinggi).²⁹ Beberapa penelitian lain juga pernah dilakukan untuk melihat efek ubi jalar ungu sebagai neuroproteksi terkait kemampuannya sebagai antioksidan, antiinflamasi, dan antiapoptosis. Penelitian yang dilakukan seringkali pada kasus neurologis, namun terhadap dampak psikostimulan belum pernah dilakukan. Psikostimulan yang digunakan pada penelitian ini adalah Methylphenidate Hcl karena ketersediaannya dan mendapatkannya lebih memungkinkan dibandingkan zat ilegal. Pemberian ekstrak etanol ubi jalar ungu dengan kandungan antosianin tinggi diharapkan dapat berperan sebagai neuroproteksi terhadap induksi methylphenidate.

METODE

Penelitian ini adalah penelitian eksperimental menggunakan hewan coba dengan rancangan *randomized posttest-only control group*. Penelitian ini telah mendapat persetujuan dari komisi etik Fakultas Kedokteran Universitas Udayana dan dilakukan di Unit Laboratorium Biomedik Terpadu, Fakultas Kedokteran Universitas Udayana.

Sampel yang digunakan pada penelitian ini adalah 34 ekor tikus (*Rattus norvegicus*) galur Wistar yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Kriteria inklusi: a) Tikus wistar berumur 6-8 minggu; b) Jenis kelamin jantan. Kriteria eksklusi: Tikus sakit yang ditentukan oleh dokter hewan. Kriteria drop out: Tikus yang mati selama penelitian dilaksanakan. Pembuatan ekstrak etanol ubi ungu secara maserasi dilakukan di Laboratorium Biomedik Terpadu, Fakultas Kedokteran, Universitas Udayana.

Sampel dibagi menjadi 2 kelompok, yaitu kelompok perlakuan yang diberikan ekstrak etanol ubi jalar ungu 800 mg/kgBB dan kelompok kontrol diberikan aquadest. Satu jam kemudian, hewan coba diinduksi dengan MPH 10 mg/kgBB secara intraperitoneal. Pemberian ekstrak etanol ubi jalar ungu dan injeksi MPH

dilakukan setiap hari selama 21 hari. Setelah pemberian MPH 10 mg/kgBB, tikus diobservasi perilakunya. Observasi perilaku ini dilakukan pada hari ke-1, ke-7, ke-14, dan ke-21, direkam dengan kamera kemudian dinilai menggunakan *stereotyped behavior rating scale*.^{30,31} Sebelum pengambilan area otak hewan coba, hewan diinjeksi ketamin (100 mg/kgBB) dan xylazin (10 mg/kgBB) ip dan dilakukan *euthanasia* menggunakan metode *cervical dislocation*. Organ otak diambil dan sisa bangkai tikus akan dimusnahkan sesuai dengan prosedur di Lab *animal* Fakultas Kedokteran Universitas Udayana. Pemeriksaan kadar dopamine menggunakan area striatum dengan teknik ELISA.

Analisis data dilakukan dengan tahapan sebagai berikut: 1) Uji normalitas data dengan *Shapiro-Wilk Test*, untuk mengetahui distribusi data. 2) Uji homogenitas menggunakan tes *Levene's T*, untuk mengetahui apakah beberapa varian populasi adalah sama atau tidak. 3) Uji komparasi, analisis bivariat untuk membandingkan rerata kadar dopamine menggunakan uji *mann witney* dan perilaku stereotipi dengan *independent t-test*.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Analisis komparabilitas bertujuan untuk mengetahui perbandingan rerata kadar dopamine dan perilaku stereotipi pada tikus wistar pada kelompok perlakuan dan kontrol. Hasil analisis kemaknaan disajikan pada Tabel 1 dan 2.

Pada Tabel 1 ditunjukkan bahwa kadar dopamine pada kelompok perlakuan (diberikan ekstrak etanol ubi jalar ungu sebelum injeksi MPH) lebih rendah dari rerata kadar dopamine striatum pada kelompok kontrol. Terdapat perbedaan secara bermakna antara kedua kelompok

tersebut ($p < 0,05$).

Pada Tabel 2 ditunjukkan bahwa rerata perilaku stereotipi pada kelompok perlakuan lebih rendah dari rerata perilaku stereotipi pada kelompok kontrol. Terdapat perbedaan secara bermakna antara kedua kelompok ($p < 0,05$). Terdapat hasil yang serupa pada pemeriksaan kadar dopamine dan perilaku stereotipi, yaitu lebih rendah pada kelompok perlakuan yang diberikan ekstrak etanol ubi jalar ungu sebelum injeksi MPH. Kadar dopamine yang tinggi menimbulkan perilaku stereotipi, begitu juga sebaliknya.

Methylphenidate merupakan psikostimulan yang memodulasi aktivitas DAT dan NET, serta meningkatkan ketersediaan dopamine dan norepinefrin di ruang sinap.^{14,32} DAT diregulasi oleh sistem *signaling multiple*, dimana dua sistem yang dikenal dengan baik adalah ERK dan PKC (sebagai aktivator maupun inhibitor).³³ Ubi jalar ungu memproteksi neuron dopaminergik dengan berperan sebagai neuromodulator dan terlibat pada transport dopamine. Kadar dopamine yang tinggi dapat mengalami autooksidasi dan menimbulkan oksidatif stress. Peningkatan kadar DAT dapat menjaga homeostasis untuk mengurangi dampak yang ditimbulkan akibat peningkatan dopamine di celah sinap.¹⁶

Pada penelitian ini ditemukan bahwa ekstrak etanol ubi ubi jalar ungu memiliki pengaruh pada kadar dopamine, kadar dopamine menjadi rendah dibandingkan control (seperti memiliki aktivitas antidopaminergic) Aktivitas antidopaminergik juga ditemukan pada ekstrak methanol buah noni (fitokimia dengan kandungan flavonoid). Ekstrak ini disebutkan dapat menghambat jalur *reward* dari heroin, metamfetamin, dan alkohol, serta memiliki peran *anticraving*. Ekstrak ini berhasil menghambat ekspresi

Tabel 1. Perbedaan kadar dopamine antar kelompok.

Variabel	Kelompok	n	Rerata \pm SB	p
Kadar dopamine	Perlakuan	17	6.83 \pm 2.83	0.03
	Kontrol	17	10.02 \pm 4.35	

Tabel 2. Perbedaan Perilaku stereotipi antar Kelompok.

Variabel	Kelompok	n	Rerata \pm SB	p
Perilaku stereotipi	Perlakuan	17	3,46 \pm 0,63	0,036
	Kontrol	17	3,96 \pm 0,70	

conditioned place preference pada tikus yang diinduksi dengan metamfetamin karena sifat antidopaminergik dan kemampuan neuromodulator pada neuron dopaminergik yang dimilikinya. Pada dosis kecil, aktivitas antidopaminergiknya memblokir reseptor D2 post sinap dan pada dosis tinggi memfasilitasi dopaminergik dengan memblokir reseptor D2 presinap.⁶⁻⁸

Gangguan-gangguan di bidang psikiatri seperti depresi, bipolar, ADHD berhubungan dengan kadar dopamin dan DAT yang abnormal. Inhibitor maupun agonis dopamin maupun DAT dipertimbangkan sebagai pendekatan untuk kondisi ini. Keterlibatan flavonoid dengan transport neurotransmitter yaitu *reuptake* dopamin sesuai untuk menjelaskan potensi neuroproteksi oleh beberapa flavonoid.³⁴ Hal serupa ditemukan pada ekstrak methanol dari daun *Morus alba* L yang kaya flavonoid disebut memiliki efek antidopaminergik dan menunjukkan efek potensiasi pada haloperidol yang tergantung dosis dan dapat menginduksi terjadinya katalepsi.³⁵ Beberapa produk lain dari bahan alami seperti ginseng disebutkan dapat digunakan sebagai terapi penyalahgunaan serta intoksikasi methamphetamine (golongan psikostimulan).³⁶ Melihat penjelasan tersebut, besar kemungkinan antosianin pada umbi ubi jalar ungu memiliki peran serupa dengan flavonoid sebagai neuromodulator dopaminergik, dalam hal ini sebagai antidopaminergik saat terjadinya peningkatan dopamin di striatum akibat diinduksi MPH.

Pada perilaku stereotipi, hasil penelitian ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Pandey *et al.* (2012) yang menyebutkan bahwa buah noni yang mengandung flavonoid dan antosianin secara signifikan menghambat perilaku stereotipi yang diinduksi dengan pemberian metamfetamin.³⁷ Ekstrak methanol daun *Morus alba* juga menunjukkan hal serupa, efek flavonoid yang banyak terkandung di dalamnya dapat secara signifikan mengurangi perilaku stereotipi pada tikus model yang diinduksi psikostimulan (metamfetamin).³⁸

Perilaku stereotipi disebabkan karena meningkatkan kadar dopamin sinap, yang ditimbulkan karena pemberian psikostimulan. Kadar dopamin tinggi

tersebut menyebabkan stres oksidatif melalui autooksidasi dan metabolisme dopamin sinap.³¹ Area striatum pada otak, walaupun heterogen dalam struktur dan fungsinya, adalah yang paling terlibat dalam memfasilitasi gerakan volunter dan inhibisi perilaku.^{39,40} Pemberian ekstrak etanol ubi jalar ungu efektif menurunkan perilaku stereotipi yang disebabkan karena induksi psikostimulan. Hal ini disebabkan karena perbaikan neurokimia, kemungkinan karena memiliki potensi anti dopaminergik (menurunkan kadar dopamin), serta perbaikan neurobiologi otak (penurunan stress oksidatif, inflamasi, dan apoptosis). Bahan alami lainnya yaitu ekstrak methanol *A. laxiflora* yang juga mengandung flavonoid menunjukkan aktivitas antidopaminergik secara signifikan menghambat perilaku stereotipi pada tikus yang diinduksi apomorphine.⁴¹

Adapun keterbatasan dalam penelitian ini yaitu tidak adanya kelompok kontrol negatif yang dapat mencerminkan kelompok sampel sehat (tanpa pemberian MPH dan hanya pemberian aquabidest), sehingga perbandingan lebih lanjut terkait efek ekstrak etanol ubi jalar ungu dengan kelompok sampel yang netral belum dapat dilakukan.

SIMPULAN

Hasil penelitian ini menyimpulkan bahwa perubahan sistem dopaminergik, khususnya peningkatan dopamin dan perubahan perilaku akibat induksi psikostimulan (methylphenidate) dapat ditekan dengan pemberian 800 mg/kgBB ekstrak etanol ubi jalar ungu. Hal ini dibuktikan dari kadar dopamin striatum lebih rendah pada kelompok perlakuan dibandingkan kontrol. Demikian juga skor perilaku stereotipi lebih rendah pada kelompok perlakuan dibandingkan kontrol. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut pada manusia yang dapat dimanfaatkan secara klinis, mendalami mekanisme ekstrak ubi jalar ungu lebih lanjut dalam perannya memodulasi sistem dopaminergik serta melihat jalur yang berperan (sebagai aktivator dan inhibitor).

KONFLIK KEPENTINGAN

Tidak terdapat konflik kepentingan dalam penelitian ini.

PENDANAAN

Penelitian ini mendapatkan hibah dana dari yayasan kesejahteraan korpri untuk sebagian dana riset.

ETIK PENELITIAN

Penelitian ini telah mendapatkan ijin dari Komisi Etik Penelitian (KEP) Fakultas Kedokteran Universitas Udayana/RSUP Sanglah Denpasar dengan Keterangan Kelaikan Etik Nomor: 52/UN14.2.2.VII.14/LT/2021.

KONTRIBUSI PENULIS

Penulis sepenuhnya berkontribusi terhadap penulisan naskah penelitian dan telah menyetujui versi final untuk dipublikasi.

DAFTAR PUSTAKA

1. Kumar GP, Khanum F. Neuroprotective Potential of Phytochemicals. *Pharmacogn Rev.* 2012;6:81-90.
2. Adnyana MO. The role of anthocyanin in biogenesis: purple sweet potato extract Bali cultivar studies in neurology aspects. *Int J Med Rev Case Reports.* 2020;4(11):47-52.
3. Jawi IM, Budiasta K. Ekstrak Air Umbi Ubijalar Ungu Menurunkan Total Kolesterol serta Meningkatkan Total Antioksidan Darah Kelinci. *J Vet.* 2011;12(2):120-5.
4. Jawi IM, Sutirta-Yasa IWP, Suprpta DN, Mahendra AN. Hypoglycemic and Antioxidant Activities of Balinese Purple Sweet Potato (IPOMOEA BATATAS L) in Induceddiabetic Rats. *CIBTech J Pharm Sci.* 2012;1(2-3):1-6.
5. Wu PH, Shen YC, Wang YH, Chi CW, Yen JC. Baicalein attenuates methamphetamine-induced loss of dopamine transporter in mouse striatum. *Toxicology.* 2006;226(2-3):238-45.
6. Narasingam M, Pandey V, Mohamed Z. Noni (*Morinda citrifolia* L.) fruit extract attenuates the rewarding effect of heroin in conditioned place preference but not withdrawal in rodents. *Exp Anim.* 2016;65(2):157-64.
7. Pandey V, Vijeepallam K. Antipsychotic-like activity of scopoletin and rutin against the positive symptoms of schizophrenia in mouse models. *Exp Anim.* 2017;66(4):417-23.
8. Pandey V, Wai YC, Roslan NFA, Sajat A, Jallb AHA, Vijeepallam K. Methanolic extract of *Morinda citrifolia* Linn. unripe fruit attenuates methamphetamine-induced conditioned place preferences in mice. *Biomed Pharmacother.* 2018;107:368-73.
9. Berrios-Carcamo P, Quezada M, Quintanilla ME, Morales PM. Oxidative Stress and Neuroinflammation as a Pivot in Drug Abuse. A Focus on the Therapeutic Potential of Antioxidant and Anti-Inflammatory Agents and Biomolecules. *Antioxidants.* 2020;9(830).

10. Goncalves DL, Matsushika A, De-Sales BB, Goshima T, Bon EP, Stambuk BU. Xylose and xylose/glucose co-fermentation by recombinant *Saccharomyces cerevisiae* strains expressing individual hoxese transporters. *Enzyme Microb Technol.* 2014;63:13–20.
11. Kementerian Kesehatan. Peraturan Menteri Kesehatan No 3 tahun 2017: Peraturan Menteri Kesehatan tentang Perubahan Penggolongan Psikotropika. Jakarta: BN.2017/No.53, kemenkes.go.id : 3 hlm; 2017.
12. National Institute on Drug Abuse (NIDA). Stimulant ADHD Medications: Methylphenidate and Amphetamines. 2014.
13. Faraone SV. The pharmacology of amphetamine and methylphenidate: Relevance to the neurobiology of attention-deficit/hyperactivity disorder and other psychiatric comorbidities. *Neurosci Biobehav Rev.* 2018;87:255–70.
14. Guzman F. Methylphenidate for ADHD: Mechanism of Action and Formulations. 2019.
15. Bjarnadottir GD, Haraldsson HM, Rafnar BO, Sigurdsson E, Steingrimsson S, Johannsson M, et al. Prevalent intravenous abuse of methylphenidate among treatment-seeking patients with substance abuse disorders: a descriptive population-based study. *J Addict Med.* 2015;9(3):188–94.
16. Chen R, Furman CA, Gnegy ME. Dopamine transporter trafficking: rapid response on demand. *Futur Neurology.* 2010;5(1):123.
17. Moszczynska A, Yamamoto BK. Methamphetamine oxidatively damages parkin and decreases the activity of 26S proteasome in vivo. *J Neurochem [Internet].* 2011;116(6):1005–17. Available from: <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2010.07147.x>
18. Anneken J, Angoa-Perez M, Sati G, Crich D, Kuhn D. Dissecting the Influence of Two Structural Substituents on the Differential Neurotoxic Effects of Acute Methamphetamine and Mephedrone Treatment on Dopamine Nerve Endings with the Use of 4-Methylmethamphetamine and Methcathinone. *J Pharmacol Exp.* 2015;360:417–23.
19. Yao X-Z, Ma R-C, Li H-J, Wang C, Zhang C, Yin S-S, et al. Assessment of the major odor contributors and health risks of volatile compounds in three disposal technologies for municipal solid waste. *Waste Manag. United States;* 2019 May;91:128–38.
20. Ullah R, Khan M, Shah SA, Saeed K, Kim MO. Natural Antioxidant Anthocyanins-A Hidden Therapeutic Candidate in Metabolic Disorders with Major Focus in Neurodegeneration. *Nutrients.* 2019;11(6):1195.
21. Omamuyovwi I, Polycarp N, Olayemi O, Augustine O, Magaret A. Effects of Methamphetamine on the Hippocampus of Rats: Behavioral and Morphological Approach. *J Neurosci Behav Heal.* 2011;3(8):107–12.
22. Tilley MR, Gu HH. The effects of methylphenidate on knockin mice with a methylphenidate-resistant dopamine transporter. *J Pharmacol Exp Ther.* 2008;327(2):554–60.
23. McDonnell-Dowling K, Kelly JP. The Role of Oxidative Stress in Methamphetamine-induced Toxicity and Sources of Variation in the Design of Animal Studies. *Curr Neuropharmacol.* 2017;15(2):300–14.
24. Suprpta DN, Antara N, Sudana M, Duniaji AS, Sudarma M. Penelitian Peningkatan Kualitas dan Diversifikasi Penggunaan Umbi-umbian sebagai Sumber Pangan Alternatif di Bali. Laporan Hasil Penelitian Kerjasama BAPPEDA Provinsi Bali dan Fakultas Pertanian, UNUD. Denpasar; 2003.
25. Albuquerque T, Sampio K, Souza E. Sweet potato roots: Unrevealing an old food as a source of health promoting bioactive compounds – A review. *Trends Food Sci Technol.* 2018;85.
26. Panda V, Sonkamble M. Phytochemical Constituents and Pharmacological Activities of *Ipomoea Batatas L. (Lam): A Review.* *Int J Res Phytochem Pharmacol.* 2012;2(1):25–34.
27. Primatanti PA, Jawi IM. Anthocyanin as neuroprotector for methamphetamine-induced neurotoxicity. *Int J Heal Med Sci.* 2019;3(1):11–6.
28. Kim JK, Choi SJ, Cho HY, Kim YJ, Lim ST, Kim CJ, et al. *Ipomoea batatas* attenuates amyloid β peptide-induced neurotoxicity in ICR mice. *J Med Food.* 2011;14(3):304–9.
29. Khairani AF, Nurhayati T, Rahman PHA, Nurhasanah, Khaerunnisa R, Jabbar SMFR, et al. The Effect of an Ethanol Extract of Purple sweet potato (*Ipomoea batatas L.*) on Exercise-Induced Oxidative Stress in Mice (*Mus musculus*). *Pakistan J Nutr.* 2019;18:824–33.
30. Sams DF. Phencyclidine-induced stereotyped behaviour and social isolation in rats: a possible animal model of schizophrene. *Behav Pharmacol.* 1996;7(1):3–23.
31. Xu S, Tu S, Gao J, Liu J, Gou Z, Zhang J, et al. Protective and restorative effects of the traditional Chinese medicine Jitai tablet against methamphetamine-induced dopaminergic neurotoxicity. *BMC Complement Altern Med.* 2018;18:76.
32. Alvarez-Arellano L, Gonzalez-Garcia N, Salazar-Garcia M, Corona JC. Antioxidants as a Potential Target against Inflammation and Oxidative Stress in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Antioxidants (Basel).* 2020;9(2):176.
33. Kanazawa LK, Vecchia DD, Wendler EM, Hocayen PA, Beirao PS, De-Melo J, et al. Effects of acute and chronic quercetin administration on methylphenidate-induced hyperlocomotion and oxidative stress. *Life Sci.* 2017;171:1–8.
34. Meireles AMO. Flavonoid Bioactivity: Transport Across Blood-Brain-Barrier and Neuroprotective Effects. In *Vivo Studies.* ProQuest Diss Publ. Portugal; 2016;
35. Kumar S, Sing B. Medicinal & traditional uses of Shahtoot (*Morus indica Linn*): A review. *Int J Unani Intergrative Med.* 2020;4(2):40–7.
36. Moshiri M, Roohbakhsh A, Talebi M, Iranshahy M, Etemad L. Role of natural products in mitigation of toxic effects of methamphetamine: a review of in vitro and in vivo studies. *Avicenna J Phytomedicine.* 2020;10(4):334.
37. Pandey V, Narasingam M, Mohamed Z. Antipsychotic-like activity of Noni (*Morinda citrifolia Linn.*) in mice. *BMC Complement Altern Med.* 2012;12:186.
38. Yadav A V, Nade VS. Anti-dopaminergic effect of the methanolic extract of *Morus alba L.* leaves. *Indian J Pharmacology.* 2008;40(5):221–6.
39. Heal DJ, Smith SL, Gosden J, Nutt DJ. Amphetamine, past and present--a pharmacological and clinical perspective. *J Psychopharmacol.* 2013;27:479–96.
40. Hayley AC, Shiferaw B, Downey LA. Amphetamine-induced alteration to gaze parameters: A novel conceptual pathway and implications for naturalistic behavior. *Prog Neurobiol.* 2021;199.
41. Nwonu CNS, Ilensanmi OR, Agbedahunsi JM, Nwonu PC. Effects of the Aqueous and Methanol Extracts of *Alchornea Laxiflora* In Rodent Models of Experimental Psychosis. *IOSR J Pharm Biol Sci.* 2018;13(4):46–52.



This work is licensed under a Creative Commons Attribution