

Potensi Farmakologi Tanaman Kratom (*Mitragyna speciosa* Korth.): Review

Wulan Maulani Suryanti ^{a, 1*}, Purwaniati Purwaniati ^{a, 2}, Entris Sutrisno ^{a, 3}

^a Fakultas Farmasi, Universitas Bhakti Kencana, Jl. Soekarno-Hatta No.754, Cipadung Kidul, Kec. Panyileukan, Kota Bandung, Jawa Barat 40614

¹ 241ff07007@bku.ac.id*, ² purwaniati@bku.ac.id; ³ entris.sutrisno@bku.ac.id

*korespondensi penulis

INFO ARTIKEL	ABSTRAK
Sejarah artikel : Diterima : 10-06-2025 Revisi : 13-06-2025 Disetujui : 13-08-2025	Indonesia sebagai negara tropis memiliki keragaman hayati yang melimpah, termasuk tanaman kratom (<i>Mitragyna speciosa</i> Korth.) yang dikenal memiliki aktivitas farmakologis potensial. Studi ini bertujuan untuk meninjau aktivitas farmakologis kratom melalui kajian literatur deskriptif dari berbagai publikasi ilmiah yang relevan. Metode yang digunakan adalah kajian literatur dengan mencari artikel-artikel yang memuat informasi tentang aktivitas farmakologi kratom. Hasil kajian menunjukkan bahwa kratom memiliki beragam aktivitas farmakologis, antara lain antinociceptif, antikanker, antimikroba, antidiabetes (penghambatan α -glukosidase), analgesik, ansiolitik, antiinflamasi, dan antidepresan. Senyawa utama dalam kratom, seperti mitraginin dan 7-hidroksimitraginin, memiliki peran penting dalam aktivitas terapeutiknya. Namun, meskipun demikian, bukti ilmiah yang ada masih terbatas, terutama dalam hal evaluasi preklinis dan klinis yang terstandarisasi. Penggunaan kratom juga masih menimbulkan kekhawatiran terkait potensi ketergantungan dan efek psikoaktif yang berisiko. Kesimpulannya, kratom memiliki potensi besar sebagai terapi alternatif, namun penggunaan kratom harus disertai dengan penelitian lebih lanjut untuk mengevaluasi keamanan jangka panjang, dosis yang optimal, dan regulasi yang tepat.
Kata kunci: Aktivitas farmakologis Kratom <i>Mitragyna speciosa</i> Terapi alternatif	
Key word: Alternative therapy Kratom <i>Mitragyna speciosa</i> Pharmacological activity	ABSTRACT Indonesia, as a tropical country, possesses abundant biodiversity, including <i>Mitragyna speciosa</i> (Korth.), commonly known as kratom, which is recognized for its potential pharmacological activities. This study aims to review the pharmacological properties of kratom through a descriptive literature review of various relevant scientific publications. The methodology employed is a literature review that involves searching for articles containing information on the pharmacological activities of kratom. The findings indicate that kratom exhibits a wide range of pharmacological activities, including antinociceptive, anticancer, antimicrobial, antidiabetic (α -glucosidase inhibition), analgesic, anxiolytic, anti-inflammatory, and antidepressant effects. Key compounds in kratom, such as mitragynine and 7-hydroxymitragynine, play a crucial role in its therapeutic activities. However, despite its promising properties, the available scientific evidence is still limited, particularly regarding standardized preclinical and clinical evaluations. The use of kratom also raises concerns about its potential for dependence and psychoactive effects, which pose risks. In conclusion, kratom has significant potential as an alternative therapy, but its use must be accompanied by further research to evaluate its long-term safety, optimal dosage, and appropriate regulation.
This is an open access article under the CC-BY-SA license.	

Pendahuluan

Sebagai negara tropis, Indonesia memiliki keanekaragaman hayati yang sangat kaya. Keanekaragaman ini sangat berharga karena banyaknya spesies tanaman yang digunakan untuk

tujuan pengobatan. Pemanfaatan tanaman untuk menjaga kesehatan dan mengobati penyakit telah menjadi praktik yang sudah lama dilakukan manusia, jauh sebelum ditemukannya obat-obatan konvensional (Puspasari & Krismonika, 2020). Obat tradisional yang berasal dari bahan-bahan alam dan



telah diuji kualitas dan manfaatnya dapat digunakan sebagai obat standar. Dalam upaya yang dilakukan, efek samping yang dapat ditimbulkan oleh tanaman tersebut harus diteliti.

Kratom (*Mitragyna speciosa* Korth.) merupakan salah satu tanaman yang diketahui memiliki khasiat bagi kesehatan (Arief & A, 2023). Tanaman ini tumbuh di banyak negara Asia Tenggara, terutama di Thailand, Malaysia, Indonesia, dan Papua. Di Indonesia sendiri tanaman kratom banyak ditemui di daerah Kalimantan Barat yang dikenal pula dengan nama "Purik" (Nugraha et al., 2018).

Tanaman ini dapat tumbuh hingga tinggi 15 meter dan lebar lebih dari 5 meter. Batangnya tumbuh tegak dan bercabang. Bunganya berbentuk bulat dengan warna kuning. Daunnya berwarna hijau tua yang mengilap, sedangkan urat daunnya memiliki warna putih kehijauan atau merah (Tohar et al., 2019). Di Indonesia, kratom umumnya dikonsumsi dengan cara mengunyah daun segarnya (seperti lalapan) atau sebagai minuman seduhan (Masriani et al., 2023).

Secara fitokimia, kratom mengandung beberapa jenis alkaloid. Dua jenis alkaloid yang paling paling menonjol dari tanaman ini adalah mitraginin dan 7-hidroksimitraginin. Selain itu, kratom juga memiliki metabolit sekunder lain, diantaranya quinovic acid 3-O- β -D-glucopyranoside, 1-O-feruloyl- β -D-glucopyranoside, benzyl- β -D-glucopyranoside, 3-oxo- α -ionyl-O- β -D-glucopyranoside, roseoside, vogeloside, ajmalicine, corynantheidine, isomitraphylline, mitraphylline, paynantheine, dan isocorynantheidine (Arief & Inderiyani, 2023).

Mitraginin dan 7-hidroksimitraginin menonjol karena bekerja sebagai agonis parsial reseptor μ -opioid dan antagonis kompetitif reseptor δ -opioid. Tidak seperti morfin, keduanya tidak mengaktifkan jalur β -arrestin-2 yang menyebabkan efek samping serius seperti depresi pernapasan dan konstipasi. Ini membuatnya berpotensi sebagai analgesik yang lebih aman. Namun, penggunaannya masih menjadi permasalahan karena potensi penyalahgunaan, kurangnya regulasi, dan belum cukupnya bukti ilmiah untuk menjamin keamanan jangka panjang (Huestis et al., 2024).

Tanaman kratom diketahui memiliki aktivitas farmakologi. Seperti antinosisif (Nugraha et al., 2018), antikanker (Ikhwan et al., 2018), antimikroba (Puspasari & Krismonika, 2020b), antidiabetes (penghambatan α -glukosidase) (Limcharoen et al., 2022), analgesik (Arief & Inderiyani, 2023) dan beberapa aktivitas lainnya.

Kratom termasuk dalam daftar *New Psychoactive Substances* (NPS) akibat kandungan alkaloid psikoaktif seperti mitragynine dan 7-

hidroksimitragynine, yang dapat menimbulkan efek stimulan atau *opioid-like* pada sistem saraf pusat. Penggunaan jangka panjang atau dosis tinggi dapat memicu ketergantungan, euphoria berlebihan, dan efek samping seperti konstipasi, mual, atau bahkan depresi pernapasan, meskipun risiko depresi pernapasan lebih rendah dibandingkan opioid konvensional (Huestis et al., 2024; Hassan et al., 2017).

Larangan terhadap kratom di Indonesia diatur melalui beberapa kebijakan dan peraturan, karena kratom dianggap berpotensi menimbulkan efek samping yang berbahaya serta memiliki sifat narkotik. *Circular letter* dari Kepala BPOM No: HK.04.4.42.421.09.16.1740 tahun 2016 milarang penggunaan kratom dalam obat tradisional dan suplemen kesehatan karena kandungan alkaloidnya yang dapat menyebabkan efek stimulan pada dosis rendah dan efek sedatif-narkotik pada dosis tinggi (Maharani & Prasetyo, 2022).

Penggunaan kratom yang meningkat, terutama di kalangan muda melalui berbagai cara seperti teh dan rokok, disertai tren penambahan zat lain seperti kodein dan benzodiazepin untuk memperkuat efek. Ada laporan kasus kematian yang terkait dengan kratom (misalnya kasus henti jantung dan overdosis) yang meningkatkan kekhawatiran akan bahayanya (Syahida & Ma, 2024).

Oleh karena itu, regulasi dan penelitian lebih lanjut sangat diperlukan, terutama untuk memastikan keamanan jangka panjang, dosis optimal, serta aplikasi klinis yang tepat. Kratom memiliki potensi untuk dikembangkan sebagai sumber obat tradisional sekaligus kandidat terapi modern dalam berbagai bidang, namun pengawasan dan pemahaman mendalam tentang efek sampingnya menjadi hal krusial agar manfaatnya dapat dimaksimalkan secara aman dan efektif.

Review artikel ini dibuat dengan tujuan untuk menghimpun studi farmakologi yang telah dikaji sebelumnya dan menemukan gap penelitiannya. Sehingga dapat ditemukan topik-topik riset baru berkenaan dengan kratom ini.

Metode

Penelitian dilakukan dengan kajian review artikel analisis deskriptif dari berbagai jurnal penelitian tunggal. Pencarian data dimulai dengan menggunakan elektronik database seperti Google Scholar, ScienceDirect, dan PubMed. Penelusuran dilakukan dengan menggunakan kombinasi kata kunci aktivitas farmakologi dan tanaman kratom menggunakan penghubung "dan/and" baik berbahasa Inggris maupun Indonesia.

Pencarian dilakukan menggunakan, 2 kriteria yaitu kriteria inklusi artikel yang melaporkan aktivitas

farmakologi kratom dan kriteria eksklusi berupa artikel yang merupakan review artikel. Dari pencarian ini, diperoleh sebanyak 23 artikel yang memenuhi kriteria inklusi dan relevan untuk kajian ini.

Langkah terakhir adalah pengelompokan atau ekstraksi data dari artikel penelitian. Data ini disajikan berdasarkan tahun publikasi, nama penulis, bagian tanaman yang digunakan, aktivitas farmakologi yang diteliti, metode yang digunakan, senyawa kimia yang diduga bertanggung jawab, dan hasil dari pengujian terhadap tanaman kratom. Poin-poin ini akan digunakan sebagai indikator pembanding untuk menilai konsistensi dan variasi temuan di antara artikel yang berbeda, serta untuk menentukan kesenjangan penelitian yang ada.

Hasil dan Pembahasan

Penelitian mengenai variasi kandungan alkaloid mitraginin dan senyawa lain yang terdapat dalam tanaman kratom masih sangat terbatas, terutama terkait bagaimana faktor-faktor seperti usia tanaman, lingkungan tumbuh, dan teknik budidaya mempengaruhi kadar senyawa tersebut. Kandungan mitraginin sebagai alkaloid utama dalam daun kratom dilaporkan sangat bervariasi dengan proporsi yang berbeda-beda tergantung asal tanaman dan kondisi pertumbuhannya (Sengnon et al., 2023). Misalnya kadar mitraginin pada kratom asal Thailand mencapai 66% dari total alkaloid, sedangkan di Malaysia hanya sekitar 12% dan di Indonesia khususnya Kapuas Hulu sekitar 54% (Leksungnoen et al., 2022).

Namun, penelitian yang mendalam mengenai perubahan kandungan dalam kratom ini seiring dengan bertambahnya usia tanaman maupun akibat keadaan lingkungan tumbuh masih minim. Selain itu, pemahaman tentang jalur biosintesis mitraginin dan metabolit turunannya yang menjadi dasar pembentukan senyawa alkaloid utama tersebut juga masih belum lengkap. Kesenjangan penelitian ini menghambat pengembangan teknik budidaya dan pengelolaan tanaman kratom yang optimal untuk mendapatkan kandungan alkaloid yang diinginkan secara konsisten. Penelitian lanjutan sangat dibutuhkan untuk menyelidiki bagaimana faktor agronomis dan genetik mempengaruhi variasi kimia ini agar pemanfaatan dan pengelolaan tanaman kratom dapat dilakukan secara lebih efektif dan aman (Sharma & Barnes, 2022).

Tanaman kratom telah menunjukkan berbagai aktivitas farmakologis yang potensial, terutama karena keberadaan senyawa bioaktif utama seperti mitraginin, 7-hidroksimitraginin, paynanthein, dan speciogynine. Berbagai penelitian juga telah mengidentifikasi senyawa utama dalam Kratom, seperti mitraginin dan 7-hidroksimitraginin, yang berkontribusi terhadap

efek terapeutiknya. Selain itu, penelitian juga menunjukkan bahwa kratom dapat menghambat aktivitas enzim tertentu, seperti α -glukosidase, yang berperan dalam pengelolaan diabetes. Dengan demikian, Kratom tidak hanya memiliki potensi sebagai obat tradisional, tetapi juga sebagai kandidat untuk pengembangan terapi modern yang lebih aman dan efektif. Berikut beberapa aktivitas farmakologi dari kratom.

Aktivitas Antinosiseptif

Pengujian aktivitas antinosiseptif daun kratom pada tabel I diketahui berdasarkan hasil pengujian yang menunjukkan efek yang bergantung pada dosis dan jenis ekstrak yang digunakan (Luliana & Islamy, 2018). Tanaman ini mengandung senyawa alkaloid utama, yaitu mitraginin dan 7-hidroksimitraginin, yang berperan dalam efek antinosiseptifnya (Arief & Inderiyani, 2023). Senyawa-senyawa ini bekerja sebagai agonis parsial pada reseptor μ -opioid, namun tidak mengaktifkan jalur β -arrestin-2, yang menyebabkan efek samping seperti depresi pernapasan dan konstipasi pada opioid lainnya. Hal ini memberikan potensi terapeutik yang lebih aman, meskipun masih ada kekhawatiran mengenai potensi penyalahgunaan (Huestis et al., 2024). Selain itu, penelitian juga menunjukkan bahwa empat senyawa aktif secara farmakologis ditemukan dalam kratom, yaitu mitragynine, 7-hydroxy-mitragynine, speciociliatine, dan corynanthidine. Aktivitas antinosiseptif fraksi air daun kratom (dengan dosis 140, 280, dan 560 mg/kgBB) menunjukkan efek yang meningkat seiring dengan peningkatan dosis, meskipun masih lebih lemah dibandingkan dengan kontrol positif (morphin) (Nugraha et al., 2018). Mekanisme kerja antinosiseptif ini dihubungkan dengan interaksi senyawa alkaloid, terutama mitraginin dan 7-hidroksimitraginin, yang mempengaruhi jalur opioid di sistem saraf (Luliana & Islamy, 2018).

Aktivitas Antikanker

Dalam tabel I juga memuat informasi mengenai daun kratom mengandung alkaloid mitragynine yang memiliki efek sitotoksik yang signifikan terhadap beberapa jenis kanker, termasuk kanker payudara T47D. Penelitian menunjukkan bahwa ekstrak etil asetat dari daun kratom memiliki aktivitas sitotoksik dengan nilai IC_{50} 161,67 μ g/mL, yang tergolong moderat terhadap sel kanker payudara T47D (Ikhwan et al., 2018). Hasilnya menunjukkan bahwa alkaloid, terutama mitragynine, berperan sebagai agen antikanker yang potensial karena kemampuannya menghambat aksi enzim topoisomerase, memperlambat replikasi DNA, dan mendorong apoptosis sel kanker (Majrashi et al., 2023). Namun,

perlu dicatat bahwa penelitian oleh Ikhwan et al. menggunakan jenis sel kanker payudara, sedangkan penelitian lainnya menguji sel kanker paru A549 (Bayu et al., 2024) dan sel kanker nasofaring NPC/HKI (Dominic et al., 2021), yang mungkin menunjukkan perbedaan respons terhadap kratom karena perbedaan karakteristik biologis masing-masing jenis sel kanker. Selain itu, ekstrak kratom juga menunjukkan aktivitas sitotoksik terhadap sel kanker paru-paru A549 dengan nilai IC_{50} yang lebih rendah, mengindikasikan potensinya sebagai agen terapi kanker (Bayu et al., 2024). Penelitian Bayu et al. menunjukkan bahwa kombinasi ekstrak kratom dengan doxorubicin meningkatkan sensitivitas sel kanker A549 terhadap obat tersebut, yang berbeda dengan penelitian Ikhwan et al. yang hanya menguji efek kratom sebagai agen tunggal. Berdasarkan

penyaringan sitotoksik yang dilakukan Domic dkk, ekstrak alkaloid *M. speciosa* menunjukkan efek penghambatan yang kuat pada lini sel NPC NPC/HKI, yaitu karsinoma nasofaring (Nasopharyngeal Carcinoma, NPC), merupakan jenis kanker epitel yang sering ditemukan di nasofaring, yaitu bagian atas tenggorokan yang terletak di belakang hidung (Dominic et al., 2021). Perbedaan ini menyoroti pentingnya jenis sel kanker yang digunakan dalam penelitian karena perbedaan jalur molekuler yang terlibat dalam penghambatan proliferasi sel kanker. Mekanisme kerja ini terkait dengan penghambatan proliferasi sel kanker melalui modulasi jalur enzimatik yang terlibat dalam sintesis DNA dan regulasi siklus sel, serta aktivasi jalur kematian sel terprogram.

Tabel 1. Aktivitas Antinosiseptif dan Antikanker

Antinosiseptif					
No.	Bagian Tanaman	Metode Uji	Senyawa Diduga	Hasil	Situs
1.	Daun	Hot plate	mitraginin dan 7-hidroksimitrinin	Fraksi air daun kratom memberikan efek antinosiseptif yang meningkat seiring dosis, namun lebih lemah dibanding morfin sebagai kontrol positif	(Nugraha et al., 2018)
2.	Daun	Hot plate	mitraginin dan 7-hidroksimitrinin	Fraksi diklorometana daun kratom menunjukkan efek antinosiseptif, meskipun hasilnya masih lebih rendah dibandingkan kontrol positif morfin.	(Luliana & Islamy, 2018)
3.	Daun	Hot plate	Mitragynine	Pada pemberian mitragynine secara IP dan juga PO menunjukkan efek antinosiseptif yang jelas.	(Carpenter et al., 2016)
Antikanker					
No.	Bagian Tanaman	Metode Uji	Senyawa Diduga	Hasil	Situs
1.	Daun	Microcultured Tetrazolium Salt (MTT) assay	kuersetin-3-O- β -glukopiranosida.	Fraksi etil asetat daun kratom menunjukkan aktivitas sitotoksik moderat terhadap sel kanker payudara T47D, dibandingkan dengan kontrol, dimana fraksi etil asetat lebih efektif daripada ekstrak metanol dan fraksi lainnya yang memiliki IC_{50} lebih tinggi.	(Ikhwan et al., 2018)
2.	Daun	Microcultured Tetrazolium Salt (MTT) assay	Mitragynine	Ekstrak alkaloid kratom menunjukkan aktivitas sitotoksik terhadap sel kanker A549, sementara ekstrak kasar tidak menunjukkan aktivitas signifikan. Kombinasi ekstrak alkaloid dan doxorubicin meningkatkan sensitivitas sel kanker terhadap doxorubicin hingga 2,6 hingga 3,4 kali lipat dibandingkan dengan penggunaan doxorubicin saja	(Bayu et al., 2024)

3.	Daun	Uji sitotoksisit as in vitro (MTT) assay	Mitragynine, dan speciociliatine .	Mitragynine dan speciociliatine menunjukkan peningkatan sensitivitas sel NPC dengan mitragynine meningkatkan sensitivitas hingga 4 kali lipat dan speciociliatine mencapai 5 kali lipat dibandingkan dengan kontrol. Keduanya juga menghambat migrasi dan invasi sel secara signifikan.	(Dominic et al., 2021)
----	------	--	------------------------------------	---	------------------------

Aktivitas Antimikroba

Aktivitas antibakteri dalam ekstrak daun kratom didominasi oleh senyawa alkaloid seperti mitraginin dan 7-hidroksimitragynine, yang memiliki potensi sebagai antibakteri. Senyawa ini dapat menghambat pertumbuhan bakteri dengan cara mengganggu peptidoglikan pada dinding sel bakteri, menghambat pembentukan lapisan dinding sel yang utuh, dan mengakibatkan kematian bakteri (Puspasari & Krismonika, 2020). Berdasarkan penelitian, ekstrak kental daun kratom dapat menghambat pertumbuhan *Escherichia coli* dan *Propionibacterium acnes* pada dosis 5%, dengan diameter penghambatan masing-masing $8,6 \text{ mm} \pm 0,20$ (Abdul Rahman et al., 2022). Selain itu, ekstrak kratom juga menunjukkan daya hambat terhadap *Staphylococcus epidermidis* pada konsentrasi 5% hingga 25%, dengan diameter

penghambatan yang bervariasi dari 7,23 mm hingga 13,69 mm (Puspasari & Krismonika, 2020). Meskipun besar dosis yang sama (5%) digunakan, perbedaan dalam jenis bakteri yang diuji dan kondisi eksperimen dapat mempengaruhi hasil penghambatan yang diamati. Perbedaan diameter penghambatan ini menunjukkan bahwa bakteri dengan struktur dinding sel yang berbeda atau mekanisme pertahanan yang lebih kuat dapat menunjukkan respons yang berbeda terhadap senyawa aktif dalam kratom. Mekanisme kerja antibakteri dari kratom terutama dipengaruhi oleh senyawa alkaloid yang mengganggu integritas dinding sel bakteri, menyebabkan kematian sel bakteri secara efektif. Hal ini sejalan dengan penelitian yang menyatakan bahwa kratom mengandung senyawa metabolit sekunder yang berperan dalam aktivitas antibakteri (Juanda et al., 2019).

Tabel 2. Aktivitas Antimikroba

Antimikroba

No.	Bagian Tanaman	Metode Uji	Senyawa Diduga	Hasil	Situsi
1.	Daun	Metode sumuran (cup plate technique)	-	Ekstrak daun kratom menghambat pertumbuhan <i>Staphylococcus aureus</i> , dengan diameter zona hambat yang meningkat seiring dengan peningkatan konsentrasi ekstrak.	(Puspasari & Krismonika, 2020)
2.	Daun	Metode difusi agar	-	Ekstrak daun kratom menunjukkan aktivitas antibakteri terhadap <i>Aeromonas hydrophila</i> , dengan zona hambat terbesar pada konsentrasi 24%, hasil ini lebih baik dibandingkan dengan kontrol negatif.	(Juanda et al., 2019)
3.	Daun	Difusi cakram	Mitragynine	Ekstrak asam asetat 50% dari daun kratom menunjukkan aktivitas antibakteri terhadap <i>S. aureus</i> <i>E. coli</i>). Mitragynine hanya efektif terhadap <i>S. aureus</i> .	(Niyomdecha et al., 2024)

Aktivitas Antidiabetes (Penghambatan α -Glukosidase)

Penghambatan enzim α -glukosidase merupakan salah satu mekanisme utama dalam terapi pengelolaan diabetes, karena enzim ini berperan dalam proses pencernaan karbohidrat yang berujung pada penyerapan glukosa yang berlebihan ke dalam darah. Ekstrak air daun kratom menunjukkan potensi dalam

menghambat enzim ini, yang mekanismenya mirip dengan pengaruh insulin dalam tubuh, yaitu mempercepat pengangkutan glukosa ke dalam sel otot dan mengatur kadar gula darah (Ningrum et al., 2021). Penelitian oleh Niyomdecha et al., (2022) melaporkan bahwa ekstrak kasar daun kratom dapat menghambat aktivitas α -glukosidase sebesar $61,52 \pm 0,47\%$ pada konsentrasi (IC_{50} 17,28 mg/mL), yang hampir setara dengan efek

penghambatan yang diberikan oleh akarbose, yakni $78,94 \pm 2,97\%$ pada konsentrasi 15,74 mg/mL. Hal ini menunjukkan bahwa kratom memiliki potensi yang signifikan dalam pengelolaan diabetes, meskipun tidak sekuat akarbose. Selain itu, Limcharoen et al., (2022) menemukan bahwa mitragynine, salah satu senyawa alkaloid utama dalam daun kratom, memiliki potensi penghambatan terhadap α -glukosidase yang lebih kuat sekitar 3,5 kali lipat dibandingkan dengan akarbose. Hal ini dapat dijelaskan melalui mekanisme spesifik mitragynine yang berinteraksi lebih kuat dengan situs aktif enzim α -glukosidase, menghasilkan penghambatan yang lebih efisien dalam proses pencernaan karbohidrat. Berbeda dengan ekstrak kasar yang digunakan oleh Niyomdecha et al. (2022), yang mengandung berbagai senyawa aktif, mitragynine yang diekstraksi secara terpisah mampu memberikan penghambatan yang lebih terfokus dan efektif. Penelitian oleh Janthongkaw et al., (2023) juga mencatat bahwa penghambatan terhadap enzim α -glukosidase oleh senyawa seperti quercetin dan mitragynine melibatkan interaksi langsung dengan situs aktif enzim, sehingga menghambat kemampuan enzim untuk memecah disakarida menjadi glukosa. Mekanisme ini menunjukkan bahwa senyawa seperti mitragynine dapat lebih efisien mengganggu aktivitas enzim α -glukosidase, karena memiliki ikatan hidrogen yang lebih stabil dengan residu amino di situs aktif enzim, yang mengarah pada penurunan aktivitas enzim yang lebih besar dibandingkan dengan akarbose (Janthongkaw et al., 2023). Dengan demikian, hasil dari ketiga penelitian ini menunjukkan bahwa meskipun kratom dan akarbose memiliki potensi penghambatan α -glukosidase, mitragynine menawarkan efisiensi yang lebih tinggi dalam menghambat enzim tersebut, terutama karena kemampuannya untuk berinteraksi lebih efektif dengan situs aktif enzim.

Aktivitas Analgesik

Aktivitas Ekstrak daun kratom diketahui memiliki aktivitas analgesik yang signifikan, dengan senyawa utama yang bertanggung jawab adalah (-)-epicatechin. Ligan ini berinteraksi dengan protein COX-2 dan p38, yang berperan dalam penghambatan jalur inflamasi dan pengurangan rasa sakit (Arief & A, 2023). Berdasarkan Reanmongkol et al., (2017)

ekstrak metanol dan alkaloid dari kratom bekerja pada sistem opioid supraspinal, berperan dalam mengurangi nyeri yang dimediasi oleh glutamat dan mediator inflamasi seperti prostaglandin dan histamin selama fase inflamasi. Kesamaan antara penelitian Arief & A (2023) dan Reanmongkol et al. (2017) terletak pada fokus keduanya yang menunjukkan bahwa senyawa aktif dalam kratom, seperti epicatechin dan alkaloid, berinteraksi dengan jalur inflamasi dan sistem opioid dalam tubuh untuk mengurangi rasa sakit. Tewari et al., (2021) mengungkapkan bahwa bradikinin memiliki kemampuan untuk memengaruhi kedua fase nyeri tersebut secara bersamaan memperburuk rasa sakit. Dalam penelitian lebih lanjut, ekstrak kratom dengan dosis 70 mg/kg menunjukkan penurunan signifikan dalam nyeri fase neurogenik yang dipicu oleh formaldehida, meskipun tidak memberikan efek penghambatan pada fase awal (Prasetya & Sudarwati, 2023). Perbandingan antara penelitian Tewari et al. (2021) dan Prasetya & Sudarwati (2023) menunjukkan bahwa keduanya berfokus pada efek pengurangan rasa sakit pada fase neurogenik, dengan Prasetya & Sudarwati (2023) lebih menekankan pada ekstrak kratom, sementara Tewari et al. (2021) lebih mengarah pada pengaruh bradikinin dalam memperburuk rasa sakit. Mekanisme analgesik utama dari mitragynine, salah satu alkaloid utama dalam kratom, adalah kemampuannya bertindak sebagai agonis opioid atipikal, menginduksi efek terapeutik melalui reseptor mu-opioid. Kruegel et al., (2019) melaporkan bahwa mitragynine dan metabolit aktifnya, seperti 7-hidroksimitragynine, bekerja pada reseptor mu-opioid, mengurangi rasa sakit melalui mekanisme yang dimediasi oleh sistem opioid. Secara umum, kesamaan antara penelitian Kruegel et al. (2019) dan penelitian lainnya adalah bahwa keduanya menghubungkan kratom dengan jalur sistem opioid, yang berperan penting dalam pengurangan rasa sakit. Dengan demikian, daun kratom berpotensi sebagai alternatif analgesik alami yang bekerja melalui jalur opioid dan anti-inflamasi, memberikan efek terapeutik yang signifikan dalam mengurangi nyeri baik akut maupun inflamasi.

Tabel 3. Aktivitas Antidiabetes dan Analgesik
Antidiabetes (Penghambatan α -Glukosidase)

No.	Bagian Tanaman	Metode Uji	Senyawa Diduga	Hasil	Situsi
1.	Daun	Uji inhibisi enzim	Mitragynine dan 7-hidroximitragynine	Mitragynine menunjukkan inhibisi yang lebih kuat terhadap α -glukosidase dengan (IC_{50} 81,68 μ g/mL), lebih baik dibandingkan dengan acarbose (IC_{50} 728,20 μ g/mL).	(Limcharoe et al., 2022)
2.	Daun	Uji inhibisi α -glucosidase	Mitragynine	Ekstrak etil asetat daun kratom menghambat α -glucosidase sebesar 61,52% (IC_{50} 17,28 mg/mL), mendekati acarbose (78,94%, IC_{50} 15,74 mg/mL).	(Niyomdec ha et al., 2022)
3.	Daun	<i>colorimetri c enzyme inhibition assay</i>	Quercetin dan mitragynine	Ekstrak etanol kratom menunjukkan aktivitas penghambatan yang kuat dengan nilai IC_{50} sebesar 5.80 μ M, yang menunjukkan bahwa quercetin adalah inhibitor yang cukup efektif.	(Janthongkaw et al., 2023)
Analgesik					
No.	Bagian Tanaman	Metode Uji	Senyawa Diduga	Hasil	Situsi
1.	Daun	virtual screening	(-)-epicatechin	Senyawa (-)-epicatechin komponen utama yang berkontribusi pada aktivitas analgesik daun kratom. Berdasarkan profil ADMET, senyawa ini diperkirakan memiliki bioavailabilitas yang tinggi dan sifat yang tidak toksik.	(Arief & Inderiyani, 2023)
2.	Daun	Writhing Test atau Formaline Test	Mitragynine dan 7-hidroximitragynine	Ekstrak etanol daun menunjukkan pengurangan signifikan pada perilaku nociceptive fase inflamasi dibandingkan kontrol negatif, sementara dosis kombinasi dengan tramadol menunjukkan pengurangan yang lebih besar	(Prasetya & Sudarwati, 2023)
3.	Daun	Uji tail-flick	7-hidroximitragynine	7-hidroximitragynine memiliki aktivitas analgesik yang jauh lebih kuat dibandingkan mitragynine. Pada uji tail-flick di tikus, 7-hidroximitragynine menunjukkan potensi analgesik sekitar lima kali lebih kuat dibandingkan mitragynine.	(Kruegel et al., 2019)

Aktivitas Anxiolitik

Mitragynine, yang merupakan agonis opioid, menunjukkan efek anxiolitik dengan berinteraksi pada sistem dopaminergik, GABAergic, dan opioidergik di otak, khususnya di hipokampus dan hipotalamus. Penelitian oleh Prasetya & Sudarwati, (2023) menemukan bahwa pemberian ekstrak daun kratom secara signifikan mengurangi perilaku cemas pada tikus, yang diukur dengan penurunan durasi imobilitas dalam tes *Elevated Plus Maze* (EPM). Penurunan durasi imobilitas ini menunjukkan bahwa kratom memiliki potensi untuk mengurangi kecemasan melalui pengaruh pada jalur sistem saraf pusat yang terlibat dalam pengaturan kecemasan. Kesamaan antara penelitian Prasetya & Sudarwati (2023) dan Chen et al. (2022) terletak pada hasil yang konsisten mengenai pengurangan perilaku cemas pada tikus, meskipun Chen et al. (2022) melaporkan

penggunaan dosis yang lebih tinggi (50 dan 200 mg/kg) selama 5 minggu, yang juga menunjukkan pengurangan kecemasan melalui pengaruh kratom pada sistem saraf pusat. Hal ini menunjukkan bahwa kratom dapat mengurangi stres oksidatif, yang berperan penting dalam pengurangan kecemasan. Mitragynine diketahui mengurangi peroksidasi lipid yang dipicu oleh LPS, suatu proses yang merusak membran sel dan memicu pelepasan mediator inflamasi, berujung pada gangguan perilaku dan kecemasan. Sebagai respons terhadap kerusakan tersebut, otak meningkatkan kadar glutathione (GSH) di korteks prefrontal untuk melindungi sel otak dan meredakan kecemasan (Faiz, 2024). Perbandingan dengan penelitian Faiz (2024) menunjukkan kesamaan bahwa kratom, melalui mitragynine, mengurangi peroksidasi lipid dan meningkatkan kadar GSH, yang berkontribusi pada

pengurangan kecemasan, mendukung temuan dari Prasetya & Sudarwati (2023) dan Chen et al. (2022). Pemberian oral mitragynine dengan dosis 10, 20, dan 40 mg/kg juga menunjukkan efek ansiolitik yang serupa dengan diazepam dalam uji OF dan EPM, yang mengindikasikan potensi mitragynine sebagai alternatif dalam pengelolaan kecemasan (Hazim et al., 2014). Kesamaan antara hasil penelitian Hazim et al. (2014) dan penelitian lainnya adalah bahwa efek

ansiolitik mitragynine diduga dimediasi oleh interaksi antara sistem opioidergik, GABA-ergik, dan dopaminergik di area otak yang berperan dalam pengaturan kecemasan. Dengan demikian, temuan-temuan ini menghubungkan berbagai penelitian mengenai mekanisme dan potensi mitragynine dalam pengelolaan kecemasan, baik melalui jalur sistem saraf pusat maupun pengurangan stres oksidatif.

Tabel 4. Aktivitas Ansiolitik

No.	Bagian Tanaman	Metode Uji	Senyawa Diduga	Ansiolitik	
				Hasil	Situs
1.	Daun kratom	Elevated Plus Maze Test	-	Ekstrak daun kratom menunjukkan efek ansiolitik dengan mengurangi kecemasan dan depresi pada tikus diabetes, terbukti melalui penurunan waktu imobilitas dan peningkatan aktivitas di tes perilaku	(Chen et al., 2022)
2.	Daun	Elevated Plus Maze Test	Mitragynine	Ekstrak daun kratom (5 dan 10 mg/kg) mengurangi perilaku kecemasan yang dipicu oleh LPS, terbukti dengan peningkatan entri ke area terbuka dan waktu yang dihabiskan di area terbuka pada uji Elevated Plus Maze (EPM).	(Faiz, 2024)
3.	Daun	open-field dan elevated plus-maze tests	Mitragynine	Pemberian ekstrak secara oral menunjukkan efek ansiolitik pada uji Open Field (OF) dan Elevated Plus Maze (EPM) yang sebanding dengan efek diazepam pada dosis yang diuji.	(Hazim et al., 2014)

Aktivitas Antiinflamasi

Studi in vitro yang dilakukan oleh Meireles dkk, mengungkapkan mekanisme antiinflamasi mitragynine dari kratom dengan mekanisme menghambat produksi siklooksigenase-2 (COX-2) dan metabolit utamanya, prostaglandin E2 (PGE2), dalam sel makrofag yang diinduksi lipopolisakarida. Penghambatan signifikan ekspresi mRNA COX-2 oleh mitragynine pada dosis 0,5 – 20 µg/mL bb mengakibatkan penurunan produksi PGE2, yang secara tidak langsung dikaitkan dengan aktivitas antiinflamasi mitragynine (Meireles et al., 2019). Kesamaan dengan penelitian Tohar et al. (2019) adalah bahwa kedua penelitian ini menunjukkan bahwa senyawa dalam kratom, seperti mitragynine dan asam palmitat, berperan dalam menghambat produksi mediator inflamasi yang berperan dalam proses peradangan. Penelitian lain yang membahas mengenai aktivitas antiinflamasi dari kratom memberikan informasi berupa tingkat aktivitas tertinggi tanpa efek sitotoksik adalah $60,08 \pm 10,02\%$ dan viabilitas sel adalah $91,98 \pm 5,58\%$. Perbandingan dengan penelitian Kafo et al. (2023) menunjukkan bahwa kratom, melalui ekstrak metanol daun kratom, juga menghambat sekresi NO serta ekspresi mediator

inflamasi lainnya seperti TNF- α , IL-1 β , dan IL-6 pada makrofag yang distimulasi oleh LPS. Makrofag berperan dalam memediasi proses inflamasi dengan menghasilkan berbagai mediator imun, seperti sitokin, spesies oksigen reaktif (ROS), dan nitrogen oksida (NO) (Kafo et al., 2023). Kesamaan antara hasil dari Kafo et al. (2023) dan Meireles et al. (2019) adalah bahwa keduanya melaporkan efek antiinflamasi kratom yang berfokus pada penghambatan jalur COX-2 dan sekresi mediator inflamasi, meskipun pada konteks yang berbeda (sel makrofag vs. penghambatan ekspresi gen).

Aktivitas Antidepresan

Studi Mitragynine, senyawa utama dari daun *Mitragyna speciosa* yang diketahui memiliki aktivitas antidepresan dengan memodulasi sistem saraf otonom dan sistem saraf pusat (SSP). Peningkatan kadar kortikosteron yang berlebihan pada tikus merupakan indikator hiperaktivitas sumbu hipotalamus-hipofisis-adrenal (HPA), yang berhubungan dengan kondisi depresi (Moragrega & Ríos, 2021). Pada tikus, pemberian ekstrak metanol daun kratom secara signifikan menurunkan durasi imobilitas dalam *Forced Swim Test* (FST), menunjukkan efek

antidepresan yang nyata (Abushwereb et al., 2018). Kesamaan dengan penelitian León et al. (2021) adalah bahwa kedua penelitian ini menghubungkan penurunan kadar kortikosteron dengan efek antidepresan, yang menunjukkan bahwa mitragynine dapat memodulasi respons stres yang terkait dengan depresi. Efek ini berkaitan dengan penurunan kadar kortikosteron, yang biasanya meningkat pada kondisi depresi akibat hiperaktivitas sumbu hipotalamus-

hipofisis-adrenal (HPA). Dengan menurunnya kortikosteron, keseimbangan neurotransmitter monoamin seperti serotonin, dopamin, dan noradrenalin dipulihkan, yang mendukung pengaturan mood dan perilaku depresi (Abushwereb et al., 2018 ; León et al., 2021) . Selain itu, mitragynine menunjukkan efek antidepresan pada model hewan dengan perilaku depresi yang diukur melalui PST (*Porsolt Swim Test*).

Tabel 5. Aktivitas Antiinflamasi dan Antidepresan

Antiinflamasi					
No.	Bagian Tanaman	Metode Uji	Senyawa Diduga	Hasil	Situs
1.	Daun	Metode Griess assay	asam palmitat	Kandungan asam palmitat (34,90%) dalam ekstrak tanaman kratom yang telah diklaim sebagai senyawa anti-inflamasi. Hal tersebut membuat ekstrak tanaman kratom potensial sebagai antiinflamasi.	(Tohar et al., 2019)
2.	Daun	qRT-PCR dan Griess Assay,	mitragynine, 7-hydroxymitragynine, epikatekin, dan kuersetin	Ekstrak daun kratom menunjukkan efek antiinflamasi dengan menghambat produksi NO dan ekspresi gen pada makrofag yang distimulasi LPS. Efek ini lebih rendah dibandingkan dengan dexamethasone sebagai kontrol positif, namun tetap menunjukkan potensi antiinflamasi yang signifikan.	(Kafo et al., 2023)
3.	Daun kratom	Carageena n-Induced Paw Edema Test	mitragynine, 7-hydroxymitragynine.	Ekstrak kratom juga menunjukkan aktivitas antiinflamasi yang mengurangi peradangan, dalam waktu 6 jam, perkembangan edema kaki yang disebabkan oleh injeksi karagenan subplantar. Ekstrak metanol dan fraksi daun kratom alkaloid murni telah menunjukkan antiinflamasi terjadi melalui penekanan produksi prostaglandin E-2.	(Boffa et al., 2018)
Antidepresan					
No.	Bagian Tanaman	Metode Uji	Senyawa Diduga	Hasil	Situs
1.	Daun	Forced Swim Test	-	Ekstrak daun kratom pada tikus diabetes menggunakan <i>Forced Swimming Test</i> (FST) menunjukkan penurunan waktu imobilitas dan peningkatan waktu berenang, yang menandakan efek antidepresan signifikan dibandingkan dengan kelompok kontrol diabetes (DMG)	(Chen et al., 2022)
2.	Daun	Forced Swim Test	Mitragynine	Ekstrak metanol daun kratom secara signifikan mengurangi waktu immobility tikus dibandingkan dengan kontrol, dan lebih efektif daripada kontrol imipramine.	(Abushwereb et al., 2018)
3.	Daun	In Vitro 5-HT1A Receptor cAMP Signaling	paynantheine, speciogynine, dan mitragynine	Agonis 5-HT1A oleh alkaloid kratom dapat berkontribusi terhadap efek peningkatan suasana hati yang terkait dengan penggunaan kratom.	(León et al., 2021)

Perbandingan dengan penelitian lainnya menunjukkan kesamaan bahwa mitragynine berperan dalam mengatur keseimbangan neurotransmitter serotonin dan dopamin, yang berperan penting dalam pengelolaan depresi. Kesamaan struktur mitragynine dengan serotonin mendukung hipotesis bahwa alkaloid indol dalam daun kratom berkontribusi terhadap efek ini. Penelitian sebelumnya juga menyebutkan bahwa mitragynine adalah senyawa psikoaktif dominan dalam kratom, dengan kemampuan berikatan tinggi terhadap reseptor 5-HT1AR dan 5-HT2BR, namun tidak mengaktifkan transduksi sinyal protein G kanonik melalui reseptor ini. Hasil uji fungsional 5-HT1AR, menunjukkan bahwa alkaloid lain seperti speciogynine dan paynantheine memberikan efek farmakologis *in vivo* yang konsisten dengan aktivasi 5-HT1AR, sementara metabolit 9-desmethyl dari keduanya juga mampu mengikat 5-HT1AR dan 5-HT2BR, merangsang 5-HT1AR dan menghambat 5-HT2BR, sehingga meningkatkan efek antidepresan tanpa menjadi agonis pada 5-HT2BR (León et al., 2021).

Secara umum kratom yang memiliki berbagai khasiat yang bermanfaat yang dapat digunakan pada berbagai aktivitas farmakologi. Dimana aktivitas farmakologi tersebut diketahui berasal dari senyawa kimia seperti flavonoid, alkaloid, terpenoid-steroid, fenolik, saponin, tannin, dan kuinon. Namun meskipun kratom memiliki berbagai aktivitas farmakologis yang menjanjikan, termasuk analgesik, antidepresan, ansiolitik, dan antidiabetes, penggunaannya juga menimbulkan kontroversi karena potensi penyalahgunaan. Selain itu, status legal kratom berbeda-beda di setiap negara; beberapa negara Asia Tenggara seperti Thailand telah melegalkan penggunaannya untuk tujuan medis, sementara di negara Barat kratom dikategorikan sebagai NPS dan penggunaannya diatur ketat. Oleh karena itu, meskipun kratom menunjukkan potensi terapeutik yang signifikan, penelitian lebih lanjut diperlukan untuk menilai keamanan jangka panjang, dosis optimal, dan regulasi yang tepat sebelum digunakan secara luas sebagai agen farmakologis.

Simpulan dan Saran

Studi ini menunjukkan bahwa kratom mengandung berbagai senyawa bioaktif, dimana mekanisme kerja senyawa tersebut melibatkan interaksi dengan berbagai reseptor dan jalur enzimatik, sehingga memiliki potensi sebagai alternatif terapi modern. Meskipun potensi terapeutik kratom sangat besar, penggunaan

tanaman ini masih diwarnai oleh potensi penyalahgunaan dan efek samping, seperti ketergantungan.

Daftar Pustaka

- Abdul Rahman, M. N., Nafiah, M. A., Wan Salleh, W. M. N. H., Tan, S. P., Hashim, N. M., & Zamakshshari, N. H. (2022). Antioxidant, Antimicrobial, and Cytotoxic Activities of the Hexane and Dichloromethane extracts of Malaysian Mitragyna spesioca Korth. Leaves. *Malaysian Journal of Chemistry*, 24(2), 191–198.
<https://doi.org/10.55373/mjchem.v24i2.191>
- Abushwereb, H., Abdulatif, A., & Abdulmajeed, A. (2018). The Antidepressant-like Effect of Mitragyna Speciosa Korth. *Journal of Pharmaceutical and Applied Chemistry*, 4(2), 109–113.
<https://doi.org/10.18576/jpac/040205>
- Arief, I., & A. I. (2023). Penapisan Virtual untuk Identifikasi Senyawa Aktif dari Daun Kratom (Mitragyna speciosa) sebagai Analgesik. *Jurnal Farmasi Indonesia*, 20(2), 110–119.
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>
- Arief, I., & Inderiyani, I. (2023). Virtual Screening to Identification The Active Compounds from Kratom (Mitragyna speciosa) as Analgetics. *Pharmacon: Jurnal Farmasi Indonesia*, 20(2), 110–119.
<https://doi.org/10.23917/pharmacon.v20i2.19911>
- Bayu, A., Rahmawati, S. I., Karim, F., Panggabean, J. A., Nuswantari, D. P., Indriani, D. W., Ahmadi, P., Witular, R., Dharmayanti, N. L. P. I., & Putra, M. Y. (2024). An In Vitro Examination of Whether Kratom Extracts Enhance. *Molecules*, 29, 1404.
- Boffa, L., Ghè, C., Barge, A., Muccioli, G., & Cravotto, G. (2018). Alkaloid profiles and activity in different Mitragyna speciosa strains. *Natural Product Communications*, 13(9), 1111–1116.
<https://doi.org/10.1177/1934578x1801300904>
- Carpenter, J. M., Criddle, C. A., Craig, H. K., Ali, Z., Zhang, Z., Khan, I. A., & Sufka, K. J. (2016). Comparative effects of Mitragyna speciosa extract, mitragynine, and opioid agonists on thermal nociception in rats. *Fitoterapia*, 109, 87–90.
<https://doi.org/10.1016/j.fitote.2015.12.001>

- Chen, L., Fei, S., & Olatunji, O. J. (2022). LC/ESI/TOF-MS Characterization, Anxiolytic and Antidepressant-like Effects of *Mitragyna speciosa* Korth Extract in Diabetic Rats. *Molecules*, 27(7). <https://doi.org/10.3390/molecules27072208>
- Domnic, G., Jeng-Yeou Chear, N., Abdul Rahman, S. F., Ramanathan, S., Lo, K. W., Singh, D., & Mohana-Kumaran, N. (2021). Combinations of indole based alkaloids from *Mitragyna speciosa* (Kratom) and cisplatin inhibit cell proliferation and migration of nasopharyngeal carcinoma cell lines. *Journal of Ethnopharmacology*, 279(July), 114391. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2021.114391>
- Faiz, H. M. (2024). *Mitigation of Lps-induced Anxiety and Oxidative Stress Through Mitragynine: Targeting Tlr-4 and Mda Modulation*. 1–20.
- Hassan, Z., Bosch, O. G., Singh, D., Narayanan, S., Kasinather, B. V., Seifritz, E., Kornhuber, J., Quednow, B. B., & Müller, C. P. (2017). Novel psychoactive substances-recent progress on neuropharmacological mechanisms of action for selected drugs. *Frontiers in Psychiatry*, 8(AUG). <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2017.00152>
- Hazim, A. I., Ramanathan, S., Parthasarathy, S., Muzaimi, M., & Mansor, S. M. (2014). Anxiolytic-like effects of mitragynine in the open-field and elevated plus-maze tests in rats. *Journal of Physiological Sciences*, 64(3), 161–169. <https://doi.org/10.1007/s12576-014-0304-0>
- Huestis, M. A., Brett, M. A., Bothmer, J., & Atallah, R. (2024). Human Mitragynine and 7-Hydroxymitragynine Pharmacokinetics after Single and Multiple Daily Doses of Oral Encapsulated Dried Kratom Leaf Powder. *Molecules*, 29(5). <https://doi.org/10.3390/molecules29050984>
- Ikhwan, D., Harlia, & Widiyantoro, A. (2018). Karakterisasi Senyawa Sitotoksik Dari Fraksi Etil Asetat Daun Kratom (*Mitragyna speciosa* Korth.) dan Aktivitasnya Terhadap Sel Kanker Payudara T47D. *Jurnal Kimia Khatulistiwa*, 7(2), 18–24.
- Janthongkaw, A., Klaophimai, S., Khampaya, T., Yimthiang, S., Yang, Y., Ma, R., Bumyut, A., & Pouyfung, P. (2023). Effect of Green and Red Thai Kratom (*Mitragyna speciosa*) on pancreatic digestive enzymes (alpha-glucosidase and lipase) and acetyl-carboxylase I activity: A possible therapeutic target for obesity prevention. *PLoS ONE*, 18(9 September), 1–15. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0291738>
- Juanda, E., Andayani, S., & Maftuch, M. (2019). Phytochemical Screening and Antibacterial Activity of Kratom Leaf (*Mitragyna speciosa* Korth.) Against *Aeromonas hydrophila*. *The Journal of Experimental Life Sciences*, 9(3), 155–158. <https://doi.org/10.21776/ub.jels.2019.009.03.02>
- Kafo, A. S. K., Elsalami, R. M., Zailan, N. F. Z., Mahayidin, H., Ramasamy, R., Zaidan, U. H., & Hassan, M. (2023). Effects of *Mitragyna Speciosa* (Korth.) on macrophage immune responses. *Current Trends in Biotechnology and Pharmacy*, 17(4A), 121–130. <https://doi.org/10.5530/ctbp.2023.4s.99>
- Kruegel, A. C., Uprey, R., Grinnell, S. G., Langreck, C., Pekarskaya, E. A., Le Rouzic, V., Ansonoff, M., Gassaway, M. M., Pintar, J. E., Pasternak, G. W., Javitch, J. A., Majumdar, S., & Sames, D. (2019). 7-Hydroxymitragynine Is an Active Metabolite of Mitragynine and a Key Mediator of Its Analgesic Effects. *ACS Central Science*, 5(6), 992–1001. <https://doi.org/10.1021/acscentsci.9b00141>
- Leksungnoen, N., Andriyas, T., Ngernsaengsaruay, C., Uthairatsamee, S., Racharak, P., Sonjaroon, W., Kjelgren, R., Pearson, B. J., McCurdy, C. R., & Sharma, A. (2022). Variations in mitragynine content in the naturally growing Kratom (*Mitragyna speciosa*) population of Thailand. *Frontiers in Plant Science*, 13(October), 1–15. <https://doi.org/10.3389/fpls.2022.1028547>
- León, F., Obeng, S., Mottinelli, M., Chen, Y., King, T. I., Berthold, E. C., Kamble, S. H., Restrepo, L. F., Patel, A., Gamez-Jimenez, L. R., Lopera-Londoño, C., Hiranita, T., Sharma, A., Hampson, A. J., Canal, C. E., McMahon, L. R., & McCurdy, C. R. (2021). Activity of *Mitragyna speciosa* ("Kratom") Alkaloids at Serotonin Receptors. *Journal of Medicinal Chemistry*, 64(18), 13510–13523.

- <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.1c00726>
- Limcharoen, T., Pouyfung, P., Ngamdokmai, N., Prasopthum, A., Ahmad, A. R., Wisdawati, W., Prugsakij, W., & Warinhomhoun, S. (2022). Inhibition of α -Glucosidase and Pancreatic Lipase Properties of *Mitragyna speciosa* (Korth.) Havil. (Kratom) Leaves. *Nutrients*, 14(19), 1–15. <https://doi.org/10.3390/nu14193909>
- Luliana, S., & Islamy, M. R. (2018). Aktivitas Antinosiseptif Fraksi Diklorometana Daun Kratom (*Mitragyna speciosa* Korth.) Rute Oral Pada Mencit Jantan Swiss. *Pharmaceutical Sciences and Research*, 5(2), 58–64. <https://doi.org/10.7454/psr.v5i2.3895>
- Maharani, A. R., & Prasetyo, H. (2022). Legality of the Legal Status of Kratom Plants in Indonesia. *UNIFIKASI: Jurnal Ilmu Hukum*, 9(1), 27–38. <https://doi.org/10.25134/unifikasi.v9i1.5502>
- Majrashi, T. A., Alshehri, S. A., Alsayari, A., Muhsinah, A. Bin, Alrouji, M., Alshahrani, A. M., Shamsi, A., & Atiya, A. (2023). Insight into the Biological Roles and Mechanisms of Phytochemicals in Different Types of Cancer: Targeting Cancer Therapeutics. *Nutrients*, 15(7). <https://doi.org/10.3390/nu15071704>
- Masriani, M., Muharini, R., Wijayanti, D. K., Melanie, P., & Widiansari, M. L. (2023). Phytochemical Screening of Ethanol Extracts from Three Variants of Kratom Leaves (*Mitragyna speciosa* Korth.). *Hydrogen: Jurnal Kependidikan Kimia*, 11(2), 192. <https://doi.org/10.33394/hjkk.v1i2.7122>
- Meireles, V., Rosado, T., Barroso, M., Soares, S., Gonçalves, J., Luís, Â., Caramelo, D., Simão, A. Y., Fernández, N., Duarte, A. P., & Gallardo, E. (2019). *Mitragyna speciosa*: Clinical, Toxicological Aspects and Analysis in Biological and Non-Biological Samples. *Medicines*, 6(1), 35. <https://doi.org/10.3390/medicines6010035>
- Moragrega, I. s., & Ríos, J. L. (2021). Medicinal Plants in the Treatment of Depression: Evidence from Preclinical Studies. *Planta Medica*, 87(9), 656–685. <https://doi.org/10.1055/a-1338-1011>
- Ningrum, A. M., Christina, M., Putri, T. R., & Simamora, C. J. K. (2021). Probability Induction of Kratom Plant Bioactive Components in Antidiabetic and Antioesity Studies. *Bioeduscience*, 5(3), 234–240. <https://doi.org/10.22236/j.bes/536900>
- Niyomdecha, M., Muandao, K., Kuttiyod, T., & Sanongkiet, S. (2022). α -glucosidase inhibition activities of crude extract and mitragynine from *Mitragyna Speciosa* Korth. *International Journal of Health Sciences*, 6(April), 10254–10261. <https://doi.org/10.53730/ijhs.v6ns3.8448>
- Niyomdecha, M., Muandao, K., Sanongkiet, S., & Jaramornburapong, C. (2024). Antibacterial activity of *Mitragyna speciosa* Korth. leaves. *Science, Engineering and Health Studies*, 18, 1–6. <https://doi.org/10.69598/sehs.18.24030002>
- Nugraha, W. I., Robiyanto, R., & Luliana, S. (2018). Antinociceptive Activity of Aqueous Fraction of Kratom Leaves *Mitragyna speciosa* Korth.) on Male Swiss Albino Mice. *Majalah Obat Tradisional*, 23(2), 91. <https://doi.org/10.22146/mot.32085>
- Prasetya, R. A., & Sudarwati, T. P. L. (2023). Kratom (*Mitragyna speciosa*) Leaf Ethanol Extract Showed In Vivo Analgesic Activity. *Pharmacology and Clinical Pharmacy Research*, 8(2), 102–107. <https://doi.org/10.15416/pcpr.v8i2.40727>
- Puspasari, H., & Krismonika, I. F. (2020a). UJI DAYA HAMBAT EKSTRAK KENTAL DAUN KRATOM (*Mitragyna speciosa* Korth) TERHADAP BAKTERI *Staphylococcus aureus* SEBAGAI PENYEBAB JERAWAT. *Medical Sains: Jurnal Ilmiah Kefarmasian*, 4(2), 95–100. <https://doi.org/10.37874/ms.v4i2.128>
- Puspasari, H., & Krismonika, I. F. (2020b). Uji Daya Hambat Ekstrak Kental Daun Kratom (*Mitragyna Speciosa* Korth) Terhadap Pertumbuhan Bakteri *Staphylococcus Epidermidis* Sebagai penyebab Jerawat. *Medical Sains : Jurnal Ilmiah Kefarmasian*, 4(2), 87–94. <https://doi.org/10.37874/ms.v4i2.126>
- Reanmongkol, W., Keawpradub, N., & Sawangjaroen, K. (2017). Effects of the extracts from *Mitragyna speciosa* Korth. leaves on analgesic and behavioral activities in experimental animals. *Songklanakarin Journal of Science and Technology*, 29(SUPPL. 1), 39–48.
- Sengnon, N., Vonghirundecha, P., Chaichan, W.,

- Juengwatanatrakul, T., Onthong, J., Kitprasong, P., Sriwiriyajan, S., Chitrakarn, S., Limsuanchote, S., & Wungsintaweekul, J. (2023). Seasonal and Geographic Variation in Alkaloid Content of Kratom (*Mitragyna speciosa* (Korth.) Havil.) from Thailand. *Plants*, 12(4). <https://doi.org/10.3390/plants12040949>
- Sharma, R., & Barnes, J. (2022). Kratom. In *Journal of Primary Health Care* (Vol. 14, Issue 3). <https://doi.org/10.1071/HC22110>
- Syahida, N., & Ma, N. ' . (2024). Kratom (*Mitragyna speciosa*): Medicinal Marvel or Menace? Assessing Potency, Risk, and Future Prospect of Herbal Medicine. *Indonesian Journal of Chemical Science*, 13(1), 32–42. <http://journal.unnes.ac.id/sju/index.php/ijcs>
- Tewari, D., Gupta, P., Bawari, S., Sah, A. N., Barreca, D., Khayatkashani, M., & Khayat Kashani, H. R. (2021). Himalayan *ficus palmata* l. Fruit extract showed in vivo central and peripheral analgesic activity involving cox-2 and mu opioid receptors. *Plants*, 10(8). <https://doi.org/10.3390/plants10081685>
- Tohar, N., Shilpi, J. A., Sivasothy, Y., Ahmad, S., & Awang, K. (2019). Chemical constituents and nitric oxide inhibitory activity of supercritical carbon dioxide extracts from *Mitragyna speciosa* leaves. *Arabian Journal of Chemistry*, 12(3), 350–359. <https://doi.org/10.1016/j.arabjc.2016.09.005>