

Ekstrak Daun Bandotan (*Ageratum conyzoides* lin) Memperbaiki Perilaku Depresi pada *Mus Musculus*

Melanie Ajeng Pratama, Muhammad Alim Jaya, Hanna Aulia Namirah,
Ilma Khaerina Amaliyah Bakhtiar, Suci Noviyannah Ansary

Universitas Muslim Indonesia,

Correspondence: melanieajeng2410@gmail.com, muhammadalim.jaya@umi.ac.id,
hannaaulia.namirah@umi.ac.id, ilma.khaerina@umi.ac.id, suci.noviyannah@umi.ac.id

Abstrak. Penelitian ini bertujuan untuk menilai *immobility time* pada mencit (*Mus musculus*) kelompok Sham, menilai pengaruh antidepresan fluoxetine terhadap *immobility time* pada mencit (*Mus musculus*), menilai pengaruh antidepresan ekstrak daun bandotan (*Ageratum conyzoides* lin) terhadap *immobility time* pada mencit (*Mus musculus*), menilai efektivitas antidepresan kombinasi ekstrak daun bandotan (*Ageratum conyzoides* lin) dengan fluoxetine terhadap *immobility time* pada mencit (*Mus musculus*), dan membandingkan efektivitas dari keempat kelompok yaitu kelompok 1 (Sham), kelompok 2 (fluoxetine), kelompok 3 (ekstrak daun bandotan (*Ageratum conyzoides* lin)), dan kelompok 4 (Fluoxetine dengan ekstrak daun bandotan (*Ageratum conyzoides* lin)). Penelitian ini menggunakan jenis pendekatan kuantitatif dan metode eksperimental murni (*true experimental research*) dengan desain penelitian *Posttest only Control Group Design*. Hasil penelitian menunjukkan bahwa Rerata *immobility time* pada mencit (*Mus musculus*) kelompok 1 (Sham) adalah selama $34 \pm 22,1$ detik. Rerata *immobility time* pada mencit (*Mus musculus*) kelompok 2 (Fluoxetine) adalah selama $162,5 \pm 44,43$ detik. Rerata *immobility time* pada mencit (*Mus musculus*) kelompok 3 (Ekstrak daun bandotan) adalah selama $172,67 \pm 40,5$ detik. Rerata *immobility time* pada mencit (*Mus musculus*) kelompok 4 (Kombinasi fluoxetine dengan ekstrak daun bandotan) adalah selama $118,83 \pm 24,1$ detik. Kombinasi fluoxetine dengan ekstrak daun bandotan memiliki signifikansi ($p\text{-value } 0,039 < 0,05$) sebagai antidepresan dalam mengurangi *immobility time* pada mencit sehingga daun bandotan dapat berperan sebagai terapi adjuvant.

Kata Kunci: *Ageratum conyzoides* lin, waktu imobilitas, antidepresan, *mus musculus*

Abstract. This study aims to assess *immobility time* in Sham group mice (*Mus musculus*), assess the effect of fluoxetine antidepressant on *immobility time* in mice (*Mus musculus*), assess the impact of bandotan leaf extract antidepressant (*Ageratum conyzoides* lin) on *immobility time* in mice (*Mus musculus*), evaluate the antidepressant effectiveness of the combination of bandotan leaf extract (*Ageratum conyzoides* lin) with fluoxetine on *immobility time* in mice (*Mus musculus*), and compare the efficacy of the four groups, namely group 1 (Sham), group 2 (fluoxetine), group 3 (bandotan leaf extract (*Ageratum conyzoides* lin)), and group 4 (Fluoxetine with bandotan leaf extract (*Ageratum conyzoides* lin)). This study uses a type of quantitative approach and pure experimental method (*true experimental research*) with *Posttest only Control Group Design* research design. The results showed that the mean *immobility time* in mice (*Mus musculus*) group 1 (Sham) was for 34 ± 22.1 seconds. The average *immobility time* in mice (*Mus musculus*) group 2 (Fluoxetine) is for 162.5 ± 44.43 seconds. The average *immobility time* in mice (*Mus musculus*) group 3 (Bandotan leaf extract) was 172.67 ± 40.5 seconds. The average *immobility time* in mice (*Mus musculus*) group 4 (Combination of fluoxetine with bandotan leaf extract) was 118.83 ± 24.1 seconds. The combination of fluoxetine with bandotan leaf extract has significance ($p\text{-value } 0.039 < 0.05$) as an antidepressant in reducing *immobility time* in mice so that bandotan leaves can act as adjuvant therapy.

Keywords: *Ageratum conyzoides* lin, *immobility time*, antidepressant, *mus musculus*

PENDAHULUAN

Depresi merupakan suatu gangguan *mood* yang bersifat searah (unipolar) yang dapat menyebabkan perasaan sedih dan kehilangan minat yang terus-menerus. Gambaran umum dari semua gangguan depresi adalah kesedihan, kehampaan, atau suasana hati yang mudah tersinggung.(Chand & Arif, 2023; Ikawati & Anurogo, 2018) Prevalensi depresi secara global

pada tahun 2015 sebesar 4,4% atau 322 juta jiwa (WHO, 2017). Berdasarkan Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) 2018 di Indonesia, menunjukkan bahwa lebih dari 19 juta orang di atas usia 15 tahun menderita gangguan kesehatan mental dan lebih dari 12 juta orang di atas usia 15 tahun menderita depresi (Rokom, 2021) Sulawesi Selatan sendiri pada tahun 2021 mencapai 7,8% atau 6 juta jiwa yang menderita

depresi, rentan usia 15 tahun ke atas (Kemenkes RI, 2022)

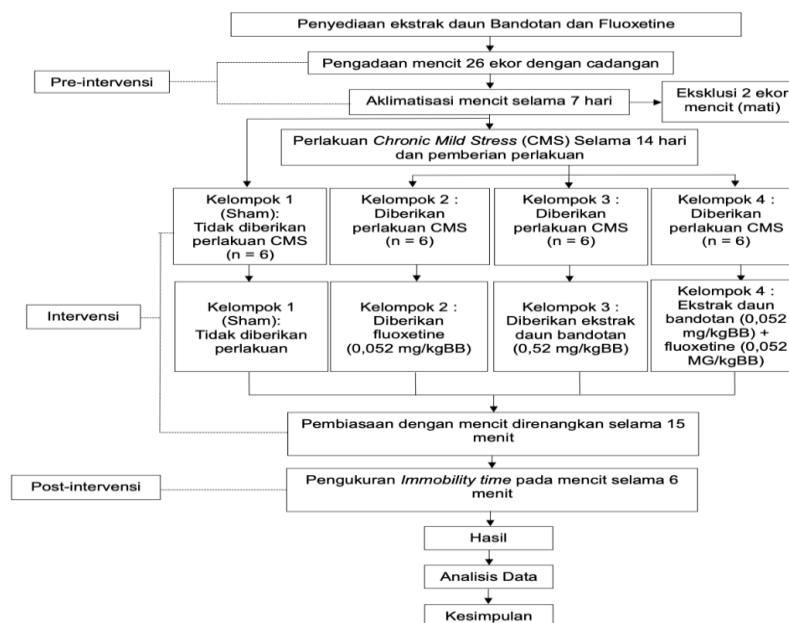
Saat ini, antidepresan merupakan obat utama untuk pengobatan depresi, dan beberapa penelitian sebelumnya melaporkan fluoxetine adalah antidepresan yang paling banyak diresepkan di Indonesia (Jiwandono & Noor, 2022) Walaupun begitu, beberapa penelitian sebelumnya melaporkan bahwa tingkat kepatuhan pasien depresi minum obat tersebut sangat rendah dikarenakan adanya beberapa efek samping obat, diantaranya nyeri ulu hati, mual, pusing dan kadang gangguan tidur (Rizkifani et al., 2022). Oleh karena itu, obat herbal banyak yang menjadi alternatif terapi pada depresi, salah satunya ekstrak daun bandotan (Dwitiyanti dkk, 2020).

Bandotan (*Ageratum conyzoides lin*) merupakan tanaman yang mampu tumbuh di mana saja dan telah digunakan sejak zaman dahulu dalam pengobatan serta dapat dipersiapkan menjadi alternatif dari obat sintetik (Melissa & Muchtaridi, 2016). Obat-obat yang bersumber dari alam dapat menghasilkan efek yang cukup baik serta memiliki efek samping yang relatif rendah (Dwitiyanti dkk, 2020).

Penelitian sebelumnya melaporkan bahwa bandotan (*Ageratum conyzoides lin*) mampu memperbaiki gejala depresi karena memiliki kandungan fraksi etilasetat yaitu quercetin yang berperan sebagai antidepresan pada mencit (Melissa & Muchtaridi, 2016)

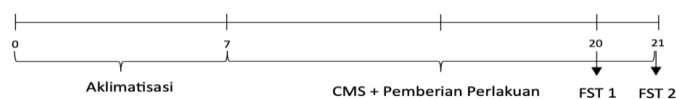
Depresi pada mencit biasanya dinilai dengan menggunakan tes perilaku. Beberapa penelitian menggunakan uji renang paksa (*Forced Swim Test/FST*) (Galur & Webster, 2016; Dwitiyanti dkk, 2020; Haryadi, 2022) Uji renang paksa (*Forced Swim Test/FST*) adalah pengujian di mana dilakukan pengamatan pada perilaku mencit yang setara dengan indikator depresi pada manusia, yaitu sikap berdiam diri (imobilitas) ketika diberikan *stressor* dan penurunan *grooming* yang setara dengan penurunan kepedulian diri/*self-care* (Vanessa & Manurung, 2020). Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui pengaruh ekstrak daun bandotan (*Ageratum conyzoides lin*) dalam memperbaiki perilaku depresi dengan menggunakan tes perilaku FST (*Forced Swim Tes*) pada mencit.

METODE



Sumber: data olahan

Gambar 1
Alur Penelitian



Sumber: data olahan

Gambar 2
Tahapan Penelitian

Penelitian ini menggunakan jenis pendekatan kuantitatif dan metode eksperimental murni (*true experimental research*) dengan desain penelitian *Posttest only Control Group Design*. Penelitian dimana peneliti memanipulasi satu variabel bebas atau lebih, mengendalikan variabel diluar variabel bebas, dan melakukan observasi (pengukuran) terhadap satu atau lebih variabel terikat untuk menentukan variasi yang muncul seiring dengan manipulasi variabel bebas tersebut. Variabel yang diukur dalam penelitian ini adalah *immobility time* mencit (*mus musculus*) yaitu jumlah waktu tidak bergerak (badan, kaki, dan tangan dalam keadaan diam) dengan metode *Forced Swimming Tes (FST)*. Populasi dalam penelitian ini adalah mencit (*Mus musculus*) jantan. Penelitian ini dilakukan selama bulan April-Juni tahun 2024 di Laboratorium Fakultas Kedokteran UMI.

Hasil dari penelitian diperoleh *immobility time* pada mencit yang dianalisis dengan uji normalitas dan homogenitas dengan menggunakan *Statistical Product and Service Solutions (SPSS)*. Pada uji normalitas digunakan uji *Kolmogorov-Smirnov*. Data berdistribusi normal jika memenuhi persyaratan normalitas dan homogenitas yaitu nilai $p > 0,05$ maka dapat dilakukan uji parametrik *one-way Analysis of Variance (ANOVA)*. Uji ini dilakukan untuk membandingkan rata-rata kelompok, apabila terdapat perbedaan yang signifikan dengan nilai

$p < 0,05$ maka dilanjutkan uji *post hoc* LSD. Uji tersebut dapat menunjukkan ada tidaknya perbedaan signifikan antara kelompok. Hasil akan dianggap berbeda signifikan secara statistik apabila nilai $p < 0,05$. Bila data tidak berdistribusi dengan normal dan tidak homogen maka dilanjutkan dengan analisis *Kruskall Wallis* untuk melihat apakah data berbeda secara signifikan dan dilanjutkan dengan uji *Mann Whitney* untuk mengetahui perbedaan pada tiap kelompok. Aklimatisasi dilakukan selama 7 hari, hari ke-8 sampai 21 dilakukan pemberian Chronic Mild Stress (CMS) dan perlakuan, pembiasaan dilakukan pada hari ke-20 dan tes untuk menilai *immobility time* dilakukan pada hari ke-21.

HASIL

Uji Rendemen Ekstrak Daun Bandotan

Proses ekstraksi dari serbuk simplisia daun bandotan menggunakan metode maserasi dengan perbandingan 1:10. Ekstrak dilakukan secara maserasi karena pelaksanaan dan peralatan yang sederhana, pengerjaan mudah dan mampu membuat senyawa yang ditarik tidak mengalami degradasi. Tabel 1 menjelaskan rendemen ekstrak dihitung berdasarkan berat akhir ekstrak yang dilakukan dengan berat awal ekstrak yang digunakan dikalikan 100%. Hasil rendemen yang baik kurang dari 6,6%.

Tabel 1
Hasil Rendemen Ekstrak

Sampel	Bobot Simplisia	Bobot Ekstrak	%Hasil
Daun Bandotan (<i>Ageratum conyzoides</i> lin)	500g	15g	3%

Sumber: data olahan

Skrining Fitokimia

Pengujian dilakukan di laboratorium Farmasi Universitas Muslim Indonesia yang bertujuan memastikan keberadaan senyawa metabolik sekunder yang terkandung didalam daun bandotan. Senyawa yang diuji yaitu alkaloid, flavonoid, steroid, fenolik, dan saponin. Tabel 2 hasil uji skrining fitokimia menunjukkan bahwa ekstrak daun bandotan positif mengandung alkaloid, flavonoid, steroid dan saponin dan negatif pada fenolik. Dilihat dengan UV 254 dan UV 366 setelah diberi pereaksi.

Tabel 2
Hasil Uji Skrining Fitokimia Daun Bandotan

Golongan Senyawa	Pereaksi	Hasil
Alkaloid	Dragendorf	+
Flavonoid	AlCl ₃	+
Steroid	Lieberman Burchard	+
Fenolik	FeCl ₃	-
Saponin	Vanilin – As. Sulfat	+

Keterangan : (+) Terdapat senyawa dan (-) tidak terdapat senyawa

Sumber: data olahan

Kriteria depresi pada mencit

Kondisi bulu hewan coba merupakan suatu penanda depresi. Dimana dilakukan penilaian terhadap bulu di tujuh area tubuh berikut : kepala, leher, punggung, perut, ekor, kaki depan, dan kaki belakang. Skor untuk status

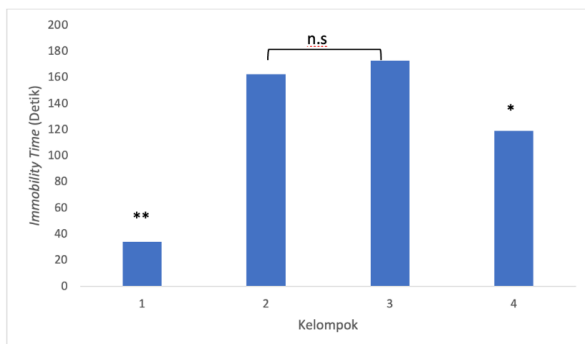
bulu untuk setiap area sebagai berikut : 0 (Baik) untuk bulu yang halus dan berkilau, tanpa bercak runcing yang kusut, 0,5 (sedang) untuk bulu yang sedikit berbulu dengan beberapa tambalan runcing, 1 (buruk) untuk bulu yang banyak tambalan runcing. Dimana hewan coba dapat dikatakan depresi jika skor untuk status bulunya adalah 4 dengan nilai maksimal 7. Mencit pada penelitian ini diberi skor untuk status bulunya yaitu 6 pada bagian kepala 1, leher, 1, belakang 1, ekor 1, perut 1, dan kaki belakang 1. Sehingga mencit dapat dikatakan depresi (Nollet, 2021).

Tabel 3
Hasil Tes Perilaku

No.	Kelompok	(Rata Rata ± SD)
1	Sham	34 ± 22,1 detik
2	Fluoxetine	162,5 ± 44,43 detik
3	Daun Bandotan	172,67 ± 40,5 detik
4	Kombinasi Fluoxetine dan daun bandotan	118,83 ± 24,1 detik

Keterangan: SD, Standar deviasi
Sumber: data olahan

Tabel 3 menunjukkan rerata *immobility time* pada Kelompok 1 (Sham) intervensi sebesar 34 detik. Pada Kelompok 2 (Fluoxetine) intervensi sebesar 162,5 detik. Pada Kelompok 3 (Daun bandotan) intervensi sebesar 172,67 detik. Dan rerata *immobility time* pada Kelompok 4 (Kombinasi fluoxetine dan daun bandotan) intervensi sebesar 118,83 detik.



Sumber: data olahan

Gambar 3
Hasil Pemeriksaan Forced Swimming Test (FST)

Gambar 3 menjelaskan hasil menunjukkan adanya perbedaan signifikan antara kelompok 1 dengan kelompok 2,3 dan 4 (n=24) (p=0,000). Terdapat perbedaan signifikan antara kelompok 4 dengan kelompok 2 (p=0,039) dan juga antara kelompok 4 dan kelompok 3 (p=0,013). Tidak terdapat perbedaan signifikan

antara kelompok 2 dengan kelompok 3. Data mengacu pada S.E.M. kelompok 1 = Sham, kelompok 2 = fluoxetine, kelompok 3 = daun bandotan dan kelompok 4 = kombinasi fluoxetine dan daun bandotan. Oneway ANOVA, Uji post hoc LSD. ** $p < 0,001$ vs * $p < 0,05$ vs kelompok 2,3 n.s = non signifikan. Berdasarkan pada gambar 4, didapatkan bahwa terjadi hubungan signifikan terhadap *immobility time* pada mencit (*Mus musculus*) kelompok 1 (Sham) pada mencit (*Mus musculus*) kelompok 2 dan 3 dengan p -value $< 0,000$. Dan *immobility time* pada perbandingan setiap kelompok seperti kelompok 1 (Fluoxetine) terhadap kelompok 2 (Daun Bandotan) dengan p -value 0,613 dan kelompok 2 (Fluoxetine) terhadap kelompok 4 (Kombinasi Fluoxetine dan Daun Bandotan) dengan p -value 0,039 serta Kelompok 3 (Daun Bandotan) terhadap Kelompok 4 (Fluoxetine+Daun Bandotan) dengan p -value 0,013, dimana kelompok 2 dan 3 memiliki p -value $> 0,05$ sehingga dinyatakan tidak terdapat perbedaan signifikan. Kelompok 4 memiliki p -value $< 0,05$ sehingga dinyatakan terdapat perbedaan signifikan. Hal ini menunjukkan bahwa daun bandotan (*Ageratum conyzoides* lin) memiliki fungsi yang mungkin sama dengan fluoxetine sebagai antidepresan dan penggunaan kombinasi fluoxetine dengan daun bandotan (*Ageratum conyzoides* lin) memiliki efek yang lebih efektif sebagai antidepresan.

Penelitian ini menunjukkan bahwa *Chronic Mild Stressor* (CMS) menginduksi terjadinya perilaku depresi pada mencit (*Mus musculus*). Hasil ini sejalan dengan penelitian Willner (2016) menemukan bahwa *chronic mild stressor* (CMS) menginduksi depresi pada hewan coba. Penelitian lain juga melaporkan hal yang sama. Hal tersebut mungkin diakibatkan oleh peningkatan kortikosteron akibat paparan *Chronic Mild Stressor* (CMS). Paparan kronis terhadap glikokortikoid dapat bersifat neurotoksik dan sel granula hipokampus sangat sensitive terhadap efek ini. Hipokampus adalah salah satu dari sedikit area otak tempat neurogenesis terjadi. Saat terjadinya *Chronic Mild Stressor* (CMS) dapat menyebabkan neurogenesis ditekan oleh paparan kortikosteron. Sebagai konsekuensi dari efek neurotoksik ini, keluaran hipokampus terganggu. Dengan demikian, *Chronic Mild Stressor* (CMS) bisa menjadi faktor pencetus terjadinya perilaku depresi pada hewan coba (Hassamal, 2023; Liao et al., 2021; Nollet, 2021; Strekalova et al., 2022)

Penelitian ini juga menunjukkan bahwa daun bandotan (*Ageratum conyzoides lin*) tidak signifikan perbedaannya dengan fluoxetine dalam segi efektivitas sebagai antidepresan. Pada penelitian ini tidak dapat diidentifikasi yang mana lebih baik sebagai antidepresan antara fluoxetine atau daun bandotan (*Ageratum conyzoides lin*). Hasil ini sejalan dengan penelitian Uppala et al (2016) yang menemukan bahwa daun bandotan dapat berfungsi sebagai antidepresan pada mencit (*Mus musculus*). Hal ini didasarkan pada kandungan flavonoid khususnya quercetin. Banyak penelitian menunjukkan bahwa quercetin dapat secara langsung meningkatkan jumlah neuron hipokampus dan sel glial, regulasi faktor neurotropik yang diturunkan dari otak *Brain derived neurotrophic factor* (BDNF) oleh quercetin secara tidak langsung dapat meningkatkan neurogenesis. Selain itu, *Brain derived neurotrophic factor* (BDNF) telah divalidasi sebagai faktor kunci yang mendorong plastisitas sinaptik untuk memberikan efek antidepresan. Dengan demikian, daun bandotan (*Ageratum conyzoides lin*) mungkin memiliki efektivitas yang sama dengan fluoxetine sebagai antidepresan (Chen et al., 2022; Martinowich & Lu, 2008; Melissa & Muchtaridi, 2016)

Penelitian ini juga memperlihatkan bahwa pada fluoxetine dengan kombinasi daun bandotan (*Ageratum conyzoides lin*) signifikan dalam menurunkan *immobility time* pada mencit (*Mus musculus*) dari kelompok fluoxetine saja ataupun daun bandotan (*Ageratum conyzoides lin*) saja. Belum ada penelitian yang mengkombinasi penggunaan fluoxetine dan daun bandotan (*Ageratum conyzoides lin*), tetapi ada penelitian yang melakukan kombinasi fluoxetine dengan herbal atau tanaman lain yaitu penelitian Kaur G., dkk (2015) menemukan bahwa kombinasi fluoxetine dan herbal memiliki efek antidepresan yang lebih signifikan. Persamaan penelitian tersebut dan penelitian yang saya lakukan adalah memiliki fungsi sebagai antioksidan dan antiinflamasi serta kandungan yang hampir sama salah satu contohnya flavonoid. Hal yang mungkin menyebabkan efektivitas kombinasi fluoxetine dan daun bandotan (*Ageratum conyzoides lin*) dikarenakan fluoxetine sendiri memiliki fungsi dalam menghambat reuptake serotonin di prasinapsn dengan kombinasi daun bandotan yang bekerja dengan meningkatkan neurogenesis dan sebagai antioksidan dapat menoptimalkan peningkatan kadar serotonin. Dengan demikian, fluoxetine

dengan kombinasi daun bandotan (*Ageratum conyzoides lin*) mungkin memiliki efektivitas lebih baik dalam mengatasi perilaku depresi dibandingkan hanya dengan penggunaan fluoxetine saja ataupun daun bandotan (*Ageratum conyzoides lin*) saja (Chen et al., 2022; Ma et al., 2024; Martinowich & Lu, 2008; Sohel et al, 2024).

SIMPULAN

Hasil penelitian ini menyimpulkan bahwa rerata *immobility time* pada mencit (*Mus musculus*) kelompok 1 (Sham) adalah selama $34 \pm 22,1$ detik. Rerata *immobility time* pada mencit (*Mus musculus*) kelompok 2 (Fluoxetine) adalah selama $162,5 \pm 44,43$ detik. Rerata *immobility time* pada mencit (*Mus musculus*) kelompok 3 (Ekstrak daun bandotan) adalah selama $172,67 \pm 40,5$ detik. Rerata *immobility time* pada mencit (*Mus musculus*) kelompok 4 (Kombinasi fluoxetine dengan ekstrak daun bandotan) adalah selama $118,83 \pm 24,1$ detik. Kombinasi fluoxetine dengan ekstrak daun bandotan memiliki signifikansi ($p\text{-value } 0,039 < 0,05$) sebagai antidepresan dalam mengurangi *immobility time* pada mencit dibandingkan hanya fluoxetine saja sehingga daun bandotan dapat berperan sebagai terapi adjuvan.

DAFTAR PUSTAKA

- Chand, S. P., & Arif, H. 2023. Depression. In *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing.
- Chen, Shen & Tang, Yueheng & Gao, Yang & Nie, Kexin & Wang, Hongzhan & Su, Hao & Wang, Zhi & Lu, Fuer & Huang, Wenya & Dong, Hui. 2022. Antidepressant Potential of Quercetin and its Glycoside Derivatives: A Comprehensive Review and Update. *Frontiers in Pharmacology*. 13.
- Dwitiyanti, Vera Ladeska, Lia Hasanah, Fita Rizkiana, 2020, Antidepressant Activity Test of Water Fraction and Ethyl Acetate Fraction From Ethanol Extract 70% Herb Bandotan (*Ageratum Conyzoides* (L.) L.) in Male White Rats Using Forced Swim Test Method, *Bungong Jeumpa Journal of Pharmaceutical Science*, 1(1), 1-4
- Galur, J., & Webster, S. 2016. Uji Aktivitas Antidepresan Ekstrak Etanol Daun Kemangi (*Ocimum americanum* L.) Pada Mencit. Bandung.

- Hassamal, S. 2023. Chronic stress, neuroinflammation, and depression: an overview of pathophysiological mechanisms and emerging anti-inflammatories. *Frontiers in Psychiatry*, 14.
- Jiwandono, S., & Noor, D. N. 2022. Gambaran Penggunaan Obat Antidepressant Terhadap Penderita Gangguan Depresi di Rumah Sakit Jiwa Dr. Soeharto Heerdjan Periode Januari-Juni 2017. *Yarsi Journal of Pharmacology*, 3(2).
- Kaur, G., Invally, M., Sanzagiri, R., & Buttar, H. S. (2015). Evaluation of the antidepressant activity of *Moringa oleifera* alone and in combination with fluoxetine. *Journal of Ayurveda and Integrative Medicine*, 6(4), 273–279.
- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. 2022. *Laporan Tahunan 2021 Direktorat Jendral Pencegahan dan Pengendalian Penyakit*.
- Liao, W., Liu, Y., Wang, L., Cai, X., Xie, H., Yi, F., ... Zhou, J., 2021. Chronic mild stress-induced protein dysregulations correlated with susceptibility and resiliency to depression or anxiety revealed by quantitative proteomics of the rat prefrontal cortex. *Translational Psychiatry*, 11(1), 143.
- Ma, H., Huang, H., Li, C., Li, S., Gan, J., Lian, C., & Ling, Y. 2024. The antidepressive mechanism of *Longya Liliu* combined with Fluoxetine in mice with depression-like behaviors. *Npj Systems Biology and Applications*, 10(1), 5.
- Martinowich, K., & Lu, B. 2008. Interaction between BDNF and serotonin: Role in mood disorders. *Neuropsychopharmacology*, 33(1), 73–83.
- Melissa, & Muchtaridi, M. 2016. *Review: Senyawa Aktif Dan Manfaat Farmakologis Ageratum Conyzoides*.
- Muhammad Yazril Haryadi. 2022. Uji Aktivitas Antidepresan Ekstrak Etanol Bunga Melati (*Jasminum sambac*) Terhadap Mencit Jantan (*Mus musculus*). Jember.
- Nollet, M. 2021. Models of Depression: Unpredictable Chronic Mild Stress in Mice. *Current Protocols*, 1(8).
- Zullies Ikawati & Dito Anurogo, 2018. *Tata Laksana Terapi Penyakit Sistem Syaraf Pusat*, 1st ed. Yogyakarta: Bursa Ilmu.
- Rizkifani, Shoma & Susanti, Ressi & Febiani, Tri. 2023. Kajian Interaksi Obat Antidepresan dan Antipsikotik Pada Pasien Skizofrenia di Rumah Sakit Jiwa Daerah Sungai Bangkong Pontianak. *Medical Sains: Jurnal Ilmiah Kefarmasian*. 8. 163-172.
- Rokom. 2021, *Kemenkes Beberkan Masalah Permasalahan Kesehatan Jiwa di Indonesia*.
- Sohel, A. J., Shutter, M. C., Patel, P., & Molla, M. 2024. *Fluoxetine*. Treasure Island (FL).
- Strekalova, T., Liu, Y., Kiselev, D., Khairuddin, S., Chiu, J. L. Y., Lam, J., ... Lim, L. W. 2022. Chronic mild stress paradigm as a rat model of depression: facts, artifacts, and future perspectives. *Psychopharmacology*, 239(3), 663–693.
- Uppala, P. K., Krishna, urali B., Kumar, K. A., & Ramji, V. 2016. Experimental Evaluation of Antidepressant activity of Aqueous and Methanolic Leaf and Shoot Extracts of *Ageratum conyzoides* Linn in Mice. *Asian Journal of Pharmaceutical Research*, 6(3), 153.
- Vanessa Ardianty, & Brian Saputra Manurung. 2020. Perubahan Perilaku Grooming Dan Imobilitas Mencit Balb/C Terinduksi Depresi yang Disuplementasi Tempe Sebagai Sumber Paraprobiotik. *Agroteknologi*, 14(1).
- Word Health Organization (WHO), 2017. *Depression and Other Common Mental Disorders Global Health Estimates*.
- Willner, Paul. 2016. The chronic mild stress (CMS) model of depression: History, evaluation and usage. *Neurobiology of Stress*. 6.