

PENGARUH ANTI-DEPRESAN DARI FORMULASI SEDIAAN INHALASI EKSTRAK DAUN BANDOTAN (*AGERATUM CONYZOIDES L.*) PADA MODEL HEWAN DEPRESI

Muhammad Alim Jaya^{1*}, Sri Wahyuni Gayatri², Muhammad Fajrin Wijaya³,
Melanie Ajeng Pratama⁴, Nurhikma⁵

¹³⁴⁵Fakultas Kedokteran, Universitas Muslim Indonesia, Makassar, Indonesia

²SMF Ilmu Kedokteran Jiwa, Rumah Sakit Ibnu Sina YW-UMI, Makassar, Indonesia

E-mail: muhammadalim.jaya@umi.ac.id

Abstrak

Depresi merupakan gangguan suasana hati paling banyak di masyarakat, yang ditandai dengan perasaan sedih yang menetap. Antidepresan merupakan farmakologi utama dalam penanganan gangguan depresi. Namun, antidepresan memiliki kerja yang cukup lama dan efek samping yang besar. Sehingga diperlukan alternatif obat dengan efek samping yang kurang dan lebih efektif. *Ageratum conyzoides L.* merupakan tanaman herbal yang memiliki aktivitas farmakologi. Selain itu, belum ada pemberian obat secara inhalasi pada pasien depresi. Padahal, sediaan inhalasi dapat membantu penggunaan obat menjadi mudah dan praktis. Untuk menginvestigasi pengaruh sediaan inhalasi dari *Ageratum conyzoides L.* dalam memperbaiki gejala depresi pada mus musculus. Mus musculus dibagi secara acak dalam 6 kelompok (n=4), yaitu: 1) kontrol normal; 2) kontrol negatif: pemberian *chronic mild stress (CMS)*; 3) Kontrol positif: pemberian *CMS* + fluoxetine 0,05 mg/kgBB; 4) Perlakuan 1: pemberian *CMS* + ekstrak *Ageratum conyzoides L.* (150 mg/kgBB); 5) Perlakuan 2: pemberian *CMS* + ekstrak *Ageratum conyzoides L.* (250 mg/kgBB); 6) Perlakuan 3: pemberian *CMS* + ekstrak *Ageratum conyzoides L.* (350 mg/kgBB) selama 14 hari. Selanjutnya, *Forced Swimming Test* dilakukan untuk menilai pengaruh *Ageratum conyzoides L.* dalam memperbaiki gejala mirip depresi pada mus musculus. Tidak ditemukan perbedaan bermakna antara kelompok kontrol positif dengan perlakuan 1, 2, dan 3. Dan, kelompok perlakuan 2 memiliki kecenderungan lebih baik dibandingkan kelompok perlakuan lainnya dalam memperbaiki gejala mirip depresi. Ini menunjukkan kemungkinan potensi efek antidepresan dari ekstrak ini yang serupa dengan fluoxetine. *Ageratum conyzoides L.* memperbaiki gejala mirip depresi pada mus musculus dan mungkin memiliki mekanisme kerja yang mirip dengan fluoxetine.

Kata kunci: Ekstrak Daun Bandotan; *Ageratum conyzoides L.*; Depresi; Mus Musculus; Chronic Mild Stress; Inhalan

Abstract

Depression is the most common mood disorder in society, characterized by persistent feelings of sadness. Antidepressants are the main pharmacology in the treatment of depressive disorders. However, antidepressants have a fairly long working time and great side effects. So alternative drugs with fewer and more effective side effects are needed. *Ageratum conyzoides L.* is a herbaceous plant that has pharmacological activity. In addition, there has been no administration of inhaled medication to depressed patients. In fact, inhalation preparations can help the use of drugs be easy and practical. To investigate the effect of inhaled preparations from *Ageratum conyzoides L.* in improving depressive symptoms in mus musculus. Mus musculus were randomly divided into 6 groups (n=4), namely: 1) normal control; 2) Negative control: administration of *chronic mild stress (CMS)*; 3) Positive control: administration of *CMS* + fluoxetine 0.05 mg/kgBB; 4) Treatment 1: administration of *CMS* + extract of *Ageratum conyzoides L.* (150 mg/kgBB); 5) Treatment 2: administration of *CMS* + extract of *Ageratum conyzoides L.* (250 mg/kgBB); Treatment 3: administration of *CMS* + *Ageratum conyzoides L.* extract. (350 mg/kgBB) for 14 days. Furthermore, *the Forced Swimming Test* was carried out to assess the effect of *Ageratum conyzoides L.* in improving depression-like symptoms in mus musculus. Nosignificant difference was found between the positive control group and treatment 1, 2, and 3. And, treatment group 2 had a better tendency than the other treatment group to improve depression-like symptoms. This suggests a possible potential antidepressant effect of this

extract similar to fluoxetine. *Ageratum conyzoides* L. improves depression-like symptoms in *mus musculus* and may have a similar mechanism of action to fluoxetine.

Keywords: Bandotan Leaf Extract; *Ageratum conyzoides* L.; Depression; *Mus Musculus*; Chronic Mild Stress; Inhalant

PENDAHULUAN

Depresi merupakan gangguan suasana hati yang ditandai dengan perasaan sedih yang menetap dan bersifat searah (unipolar) sehingga menyebabkan hilangnya minat dalam melakukan aktivitas disertai ketidakmampuan melakukan aktivitas sehari-hari. (Malhi and Mann, 2018; Hou *et al.*, 2020; Bains and Abdijadid, 2021) Menurut Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) 2018, lebih dari 19 juta penduduk Indonesia usia lebih dari 15 tahun memiliki gangguan mental emosional, dan lebih dari 12 juta penduduk dengan rentang usia sama mengalami depresi. (Badan Penelitian Dan Pengembangan Kesehatan Departemen Kesehatan Republik Indonesia, 2018) Gejala depresi dapat berupa kesedihan, kehampaan, mudah tersinggung dan perubahan somatik dan kognitif yang secara signifikan mempengaruhi kapasitas fungsi individu. (McCarter, 2008; Malhi and Mann, 2018; Bains and Abdijadid, 2021)

Salah satu pengobatan yang digunakan dalam menangani gangguan depresi ini adalah penggunaan antidepresan. Antidepresan merupakan farmakologi utama dalam penanganan gangguan depresi. (Hashioka, 2011; Joshi, 2018) Namun, karena memiliki kerja yang cukup lama dan efek samping yang besar seperti mulut kering, kejang, peningkatan atau penurunan berat badan dan disfungsi seksual. (Joshi, 2018) Salah satu alternatif pengurangan efek samping dari penggunaan obat-obatan antidepresan yaitu dengan pemanfaatan bahan herbal yang memiliki bahan aktif yang berpengaruh terhadap penanganan depresi seperti tanaman bandotan. (Vigil de Mello *et al.*, 2016)

Tanaman bandotan (*Ageratum conyzoides* L.) merupakan tanaman yang tumbuh di lingkungan iklim tropis maupun subtropis dan mudah ditemukan di sawah, pekarangan, hutan, pinggir jalan dan tepi sungai yang banyak terpapar matahari. (Okunade, 2002) *Ageratum conyzoides* L. merupakan tanaman yang banyak memiliki manfaat baik dari daun, batang maupun akarnya. (Yadav *et al.*, 2019) Daun dan akar tanaman diketahui mengandung senyawa alkaloid, flavonoid, tannin, saponin, glikosida jantung dan antrakuinon, mineral, vitamin serta senyawa lain yang memiliki aktivitas farmakologi. (Vigil de Mello *et al.*, 2016) Kekurangan dari tanaman ini yaitu memiliki senyawa toksik alkaloid pyrrolizidine sehingga harus selalu dimonitor penggunaannya. (Sukmawan, Anggadiredja and Adnyana, 2021) *Ageratum conyzoides* L. memiliki beragam manfaat seperti kaya antioksidan dan dapat menangkal radikal bebas. (Okunade, 2002; Vigil de Mello *et al.*, 2016; Amoateng *et al.*, 2018; Yadav *et al.*, 2019) Penelitian kami sebelumnya melaporkan bahwa *Ageratum conyzoides* L. Memiliki pengaruh dalam memperbaiki gejala depresi melalui pemberian obat oral. (Pratama, Jaya and Namirah, 2024)

Penggunaan bahan alami dari tanaman bandotan sebagai pengobatan antidepresan masih belum komersial di masyarakat. Antidepresan yang biasanya digunakan adalah obat-obatan farmakologi yang memiliki kerja lama dan efek samping yang beragam. Sediaan dari obat antidepresan ini juga memiliki sediaan yang beragam salah satunya bentuk sediaan inhalasi. Penelitian mengenai penggunaan sediaan inhalasi atau inhaler pada pengobatan depresi masih sangat minim. Penggunaan obat antidepresan dengan bentuk sediaan inhalasi masih sangat jarang ditemui. (Nurfahanum, 2022) Berdasarkan uraian latar belakang maka dilakukan riset terbaru mengenai formulasi sediaan inhalasi antidepresan dari ekstrak daun bandotan yang bersifat alami. Hal ini akan menekan depresi dengan efek samping yang sangat minim. Selain itu, sediaan inhalasi juga dapat membantu penggunaan antidepresan ini menjadi mudah dan praktis.

METODE PENELITIAN

Riset dilakukan dengan pendekatan kuantitatif dan metode *true experimental* dengan desain riset *randomized post-test only control group design*. Penelitian akan dilakukan di Laboratorium Riset UP3M, Fakultas Kedokteran, Universitas Muslim Indonesia dalam waktu 2 bulan yaitu bulan November - Desember 2024. Bahan-bahan yang digunakan pada penelitian ini yaitu Mus Musculus (mencit), daun bandotan, etanol 96%, dan fluoxetine. Penelitian ini telah mendapatkan persetujuan etik dari Komisi Etik Penelitian Universitas Muslim Indonesia dengan nomor: 601/A.1/KEP-UMI/XI/2024.

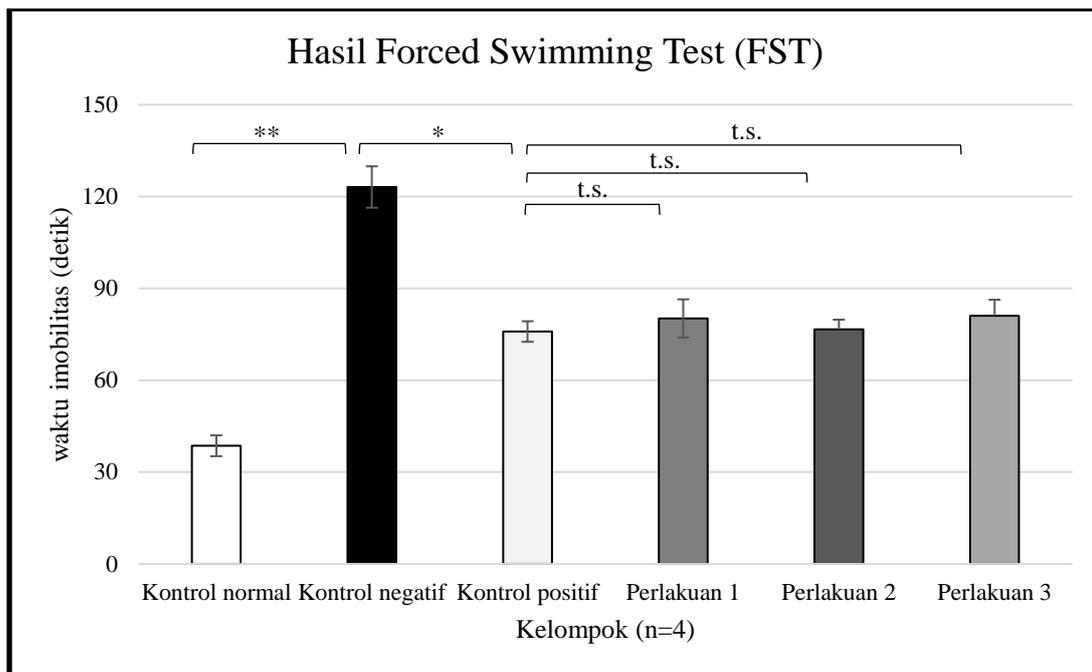
Pertama-tama mencit diaklimatisasi selama 7 hari kemudian diambil secara acak sebanyak 6 kelompok mencit dengan setiap kelompok terdapat 4 ekor mencit sesuai dengan Rumus Federer. Selanjutnya, mencit dibagi secara acak ke dalam 5 kelompok, yaitu: 1) kontrol normal: tanpa pemberian perlakuan; 2) kontrol negatif : pemberian *chronic mild stress*; 3) Kontrol positif: pemberian *chronic mild stress* dengan fluoxetine 0,05 mg/kgBB; 4) Perlakuan 1: pemberian *chronic mild stress* + ekstrak daun bandotan 150 mg/kgBB; 5) Perlakuan 2: pemberian *chronic mild stress* + ekstrak daun bandotan 250 mg/kgBB; 6) Perlakuan 3: pemberian *chronic mild stress* + ekstrak daun bandotan dengan dosis 350 mg/kgBB.

Pemberian *Chronic Mild Stress* (CMS) selama 14 hari yaitu, kandang miring, mengotori kandang, siklus gangguan, mengurangi sekam, dan suara predator. Hal ini dilakukan bersamaan dengan pemberian perlakuan seperti yang digambarkan penelitian sebelumnya.(Elgarf *et al.*, 2014) Setelah itu, pembiasaan dengan *Forced Swimming Test* (FST) selama 15 menit pada hari ke-13 dan pada hari ke-14 pengujian dilakukan dengan uji yang sama yaitu *Forced Swimming Test* (FST) selama 6 menit. FST dilakukan seperti yang digambarkan penelitian sebelumnya.(Jaya *et al.*, 2022)

Analisis data yang diperoleh menggunakan *Statistical Product and Service Solutions* (SPSS). Pada uji normalitas digunakan uji *Kolmogorov-Smirnov* (normal jika $p > 0,05$). Maka dilanjutkan dengan uji parametrik *one-way Analysis of Variance* (ANOVA) dilanjutkan uji *post hoc* LSD dan perbedaan signifikan antar kelompok jika nilai $p < 0,05$. Uji ini dilakukan untuk membandingkan rata-rata kelompok yang memiliki efektivitas dalam menurunkan *immobility time* pada mencit.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi efek ekstrak *Ageratum conyzoides L.* terhadap gejala mirip depresi pada model hewan *Mus musculus* yang diberikan *chronic mild stress* (CMS). Efektivitas intervensi diukur menggunakan *Forced Swimming Test* (FST) untuk mengevaluasi perubahan perilaku yang mencerminkan gejala mirip depresi. Berikut adalah hasil utama dari penelitian ini:



Gambar 1. Hasil forced swimming test antar kelompok.

Waktu imobilitas dievaluasi seperti yang dijelaskan di bagian Material dan Metode Penelitian. Enam kelompok mencit digunakan, dan masing-masing kelompok terdiri dari empat tikus. Setiap nilai menunjukkan rerata \pm S.E.M. Signifikansi statistik ditunjukkan sebagai berikut: * $p < 0,05$, ** $p < 0,005$, t.s., tidak signifikan.

Pengaruh CMS pada Gejala Mirip Depresi

Kelompok kontrol negatif (CMS tanpa pengobatan) menunjukkan peningkatan waktu imobilitas secara signifikan dibandingkan kelompok kontrol normal. Hasil ini menegaskan bahwa model CMS berhasil diinduksi, menciptakan keadaan mirip depresi pada tikus percobaan. Temuan ini konsisten dengan literatur yang menunjukkan bahwa CMS dapat menyebabkan disfungsi neuroendokrin dan perubahan perilaku yang menyerupai gejala depresi manusia.(Elgarf *et al.*, 2014; Wang *et al.*, 2018)

Efek Fluoxetine pada Model CMS

Kelompok kontrol positif yang menerima fluoxetine (0,05 mg/kgBB) menunjukkan penurunan waktu imobilitas secara signifikan dibandingkan kelompok kontrol negatif. Ini mengindikasikan bahwa fluoxetine efektif dalam mengurangi gejala mirip depresi pada tikus, sejalan dengan perannya sebagai SSRI yang meningkatkan ketersediaan serotonin di otak.(Joshi, 2018)

Efek Ekstrak *Ageratum conyzoides* L. pada Gejala Mirip Depresi

Perbandingan Antar Dosis Ekstrak

Kelompok perlakuan dengan ekstrak *Ageratum conyzoides* L. dosis 150 mg/kgBB, 250 mg/kgBB, dan 350 mg/kgBB menunjukkan penurunan waktu imobilitas dibandingkan kelompok kontrol negatif. Namun, kelompok perlakuan 2 (dosis 250 mg/kgBB) menunjukkan kecenderungan perbaikan yang lebih baik dibandingkan dosis lainnya.

Fenomena ini mendukung hipotesis bahwa dosis 250 mg/kgBB merupakan dosis optimal untuk memberikan efek farmakologis yang signifikan tanpa menimbulkan potensi toksisitas. Dosis yang lebih rendah mungkin menghasilkan konsentrasi senyawa aktif yang tidak cukup untuk memberikan efek terapi, sementara dosis yang lebih tinggi dapat menyebabkan efek paradoks seperti overaktivasi atau efek samping.

Perbandingan dengan Fluoxetine

Meskipun tidak ada perbedaan yang signifikan secara statistik antara kelompok perlakuan 2 (250 mg/kgBB) dan kontrol positif (fluoxetine), hasil menunjukkan bahwa ekstrak ini memiliki potensi efek antidepresan yang serupa. Hal ini mengindikasikan kemungkinan bahwa mekanisme kerja ekstrak ini melibatkan modulasi sistem serotonin dan efek antioksidan, serupa dengan fluoxetine.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Depresi merupakan salah satu gangguan kesehatan mental paling umum, dengan dampak yang signifikan terhadap kualitas hidup individu. Pengobatan farmakologi menggunakan antidepresan seperti fluoxetine masih menjadi pilihan utama, tetapi penggunaannya terbatas oleh efek samping seperti gangguan tidur, mual, dan risiko toleransi atau ketergantungan. (Montejo *et al.*, 2001; Taylor *et al.*, 2006; Ramic *et al.*, 2020) Oleh karena itu, penelitian terhadap alternatif pengobatan, termasuk herbal, menjadi penting. *Ageratum conyzoides L.*, dikenal dengan nama lokal bandotan, memiliki berbagai aktivitas farmakologi seperti antiinflamasi, antioksidan, dan analgesik, (Vigil de Mello *et al.*, 2016) yang berpotensi mendukung efek antidepresan. Selain itu, penggunaan metode inhalasi untuk sediaan herbal dapat menawarkan efektivitas lebih tinggi dengan dosis lebih rendah, serta kemudahan cara pemberian. (Nurfahanum, 2022)

Hasil penelitian menunjukkan bahwa ekstrak *Ageratum conyzoides L.* dosis 250 mg/kgBB memiliki kecenderungan efek antidepresan yang lebih baik dibandingkan dengan dosis lainnya, meskipun perbedaan signifikan secara statistik tidak ditemukan bila dibandingkan dengan kontrol positif (fluoxetine). Fluoxetine, sebagai kontrol positif, adalah antidepresan standar yang sudah terbukti efektif. (Joshi, 2018) Temuan ini mengindikasikan potensi ekstrak sebagai agen antidepresan alternatif yang mungkin bekerja melalui mekanisme yang serupa dengan fluoxetine, namun dengan kemungkinan efek samping yang lebih minimal karena berbasis bahan alami.

Fluoxetine adalah obat yang bekerja sebagai *selective serotonin reuptake inhibitor* (SSRI), meningkatkan ketersediaan serotonin di sinaps otak untuk mengatur suasana hati. (Joshi, 2018; Singh and Saadabadi, 2022) Beberapa studi menunjukkan bahwa senyawa bioaktif dalam *Ageratum conyzoides L.*, seperti flavonoid, dapat memodulasi sistem serotonin serupa dengan SSRI. Penelitian terbaru mengungkapkan bahwa flavonoid dapat berinteraksi dengan reseptor serotonin dan meningkatkan aktivitas serotoninergik dalam otak, yang berperan penting dalam efek antidepresan. (Yadav *et al.*, 2019; Chahal *et al.*, 2021; Pratama, Jaya and Namirah, 2024) Depresi juga sering dikaitkan dengan stres oksidatif dan kerusakan jaringan saraf akibat radikal bebas. (Azis *et al.*, 2019; Correia, Cardoso and Vale, 2023) *Ageratum conyzoides L.* diketahui memiliki senyawa seperti flavonoid dan alkaloid dengan aktivitas antioksidan tinggi yang dapat melindungi otak dari stres oksidatif, mengurangi kerusakan neuron, serta memperbaiki fungsi sinaptik. Peran antioksidan ini penting untuk melindungi area otak seperti hipokampus, yang berperan besar dalam pengaturan suasana hati. (Vigil de Mello *et al.*, 2016; Amoateng *et al.*, 2018) Selanjutnya, peradangan sistemik dan peningkatan sitokin proinflamasi telah dikaitkan dengan depresi. Studi menunjukkan bahwa *Ageratum conyzoides L.* memiliki aktivitas antiinflamasi yang dapat menurunkan ekspresi sitokin seperti IL-1 β dan TNF- α , yang mungkin berkontribusi pada efek antidepresan. (Amoateng *et al.*, 2018; Pratama, Jaya and Namirah, 2024) Oleh karena itu, pengaruh *Ageratum conyzoides L.* dalam memperbaiki modulasi sistem serotoninergik, antioksidan dan antiinflamasi mungkin memegang peranan penting dalam memperbaiki

Dosis 250 mg/kgBB tampaknya memberikan efek optimal dalam penelitian ini, yang mungkin berkaitan dengan konsentrasi senyawa bioaktif yang cukup untuk memberikan efek

farmakologis tanpa menimbulkan efek toksik. Penelitian lebih lanjut diperlukan untuk memastikan hubungan dosis-respons serta mengeksplorasi toksisitas jangka panjang.

Meskipun hasil ini menjanjikan, penting untuk menginterpretasikan hasil pada hewan dengan hati-hati sebelum diterapkan pada manusia. Penelitian lanjutan diperlukan untuk menguji keamanan, efikasi, dan mekanisme molekuler secara lebih mendalam. Inovasi sediaan inhalasi yang digunakan juga menawarkan pendekatan baru dalam terapi depresi, dengan potensi meningkatkan kenyamanan dan kepatuhan pasien.

KESIMPULAN

Ageratum conyzoides L. menunjukkan potensi sebagai terapi alternatif dalam menangani gejala depresi. Namun, penelitian lebih lanjut diperlukan untuk memahami mekanisme kerja spesifik, efek toksisitas jangka panjang, dan efektivitas pada manusia. Selain itu, inovasi penggunaan sediaan inhalasi membuka peluang baru dalam pengembangan farmasi berbasis herbal, khususnya untuk gangguan neuropsikiatri.

DAFTAR PUSTAKA

- Amoateng, P. et al. (2018) 'Medicinal Plants Used in the Treatment of Mental and Neurological Disorders in Ghana', Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine. Edited by Y. C. Kim, 2018(1). doi: 10.1155/2018/8590381.
- Azis, I. A. et al. (2019) 'Electroconvulsive shock restores the decreased coverage of brain blood vessels by astrocytic endfeet and ameliorates depressive-like behavior', Journal of Affective Disorders, 257, pp. 331–339. doi: 10.1016/j.jad.2019.07.008.
- Badan Penelitian Dan Pengembangan Kesehatan Departemen Kesehatan Republik Indonesia (2018) Hasil utama riset kesehatan dasar 2018. Jakarta. Available at: https://kesmas.kemkes.go.id/assets/upload/dir_519d41d8cd98f00/files/Hasil-riskesdas-2018_1274.pdf.
- Bains, N. and Abdijadid, S. (2021) Major Depressive Disorder, StatPearls. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32644504>.
- Chahal, R. et al. (2021) 'Ageratum conyzoides L. and Its Secondary Metabolites in the Management of Different Fungal Pathogens', Molecules, 26(10), p. 2933. doi: 10.3390/molecules26102933.
- Correia, A. S., Cardoso, A. and Vale, N. (2023) 'Oxidative Stress in Depression: The Link with the Stress Response, Neuroinflammation, Serotonin, Neurogenesis and Synaptic Plasticity', Antioxidants, 12(2), p. 470. doi: 10.3390/antiox12020470.
- Elgarf, A.-S. A. et al. (2014) 'Lipopolysaccharide repeated challenge followed by chronic mild stress protocol introduces a combined model of depression in rats: Reversibility by imipramine and pentoxifylline', Pharmacology Biochemistry and Behavior, 126, pp. 152–162. doi: 10.1016/j.pbb.2014.09.014.
- Hashioka, S. (2011) 'Antidepressants and Neuroinflammation: Can Antidepressants Calm Glial Rage Down?', Mini-Reviews in Medicinal Chemistry, 11(7), pp. 555–564. doi: 10.2174/138955711795906888.
- Hou, W. et al. (2020) 'Effects of Ginseng on Neurological Disorders', Frontiers in Cellular Neuroscience, 14(March). doi: 10.3389/fncel.2020.00055.
- Jaya, M. A. et al. (2022) 'Effect of Ninjin'yoeito on Lipopolysaccharide-Induced Depressive-Like Behavior and Glial Activation in the Hippocampus', Shimane Journal of Medical Science, 39(1), pp. 1–13. doi: https://doi.org/10.51010/sjms.39.1_1.
- Joshi, A. (2018) 'Selective Serotonin Re-uptake Inhibitors: An overview.', Psychiatria Danubina, 30(Suppl 7), pp. 605–609. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30439857>.

- Malhi, G. S. and Mann, J. J. (2018) 'Depression', *The Lancet*, 392(10161), pp. 2299–2312. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31948-2.
- McCarter, T. (2008) 'Depression overview.', *American health & drug benefits*, 1(3), pp. 44–51. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25126224>.
- Montejo, A. L. et al. (2001) 'Incidence of sexual dysfunction associated with antidepressant agents: a prospective multicenter study of 1022 outpatients. Spanish Working Group for the Study of Psychotropic-Related Sexual Dysfunction.', *The Journal of clinical psychiatry*, 62 Suppl 3, pp. 10–21. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11229449>.
- Nurfahanum, R. (2022) 'Gambaran Penggunaan Obat Antidepresan Pada Pasien Depresi Di RSUD Embung Fatimah Kota Batam Periode Januari - Desember 2020', *Jurnal Health Sains*, 3(3), pp. 477–487. doi: 10.46799/jhs.v3i3.446.
- Okunade, A. L. (2002) 'Ageratum conyzoides L. (Asteraceae)', *Fitoterapia*, 73(1), pp. 1–16. doi: 10.1016/S0367-326X(01)00364-1.
- Pratama, M. A., Jaya, M. A. and Namirah, H. A. (2024) 'Ekstrak Daun Bandotan (*Ageratum conyzoides* lin) Memperbaiki Perilaku Depresi pada Mus Musculus', *Jurnal Ilmiah Universitas Batanghari Jambi*, 24(3), pp. 2142–21471.
- Ramic, E. et al. (2020) 'Assessment of the Antidepressant Side Effects Occurrence in Patients Treated in Primary Care.', *Materia socio-medica*, 32(2), pp. 131–134. doi: 10.5455/msm.2020.32.131-134.
- Singh, H. K. and Saadabadi, A. (2022) Sertraline, *StatPearls*. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20393946>.
- Sukmawan, Y. P., Anggadiredja, K. and Adnyana, I. K. (2021) 'Anti-Neuropathic Pain Activity of *Ageratum conyzoides* L due to the Essential Oil Components', *CNS & Neurological Disorders - Drug Targets*, 20(2), pp. 181–189. doi: 10.2174/1871527319666201120144228.
- Taylor, M. J. et al. (2006) 'Early Onset of Selective Serotonin Reuptake Inhibitor Antidepressant Action', *Archives of General Psychiatry*, 63(11), p. 1217. doi: 10.1001/archpsyc.63.11.1217.
- Vigil de Mello, S. V. G. et al. (2016) 'Beneficial effect of *Ageratum conyzoides* Linn (Asteraceae) upon inflammatory response induced by carrageenan into the mice pleural cavity', *Journal of Ethnopharmacology*, 194, pp. 337–347. doi: 10.1016/j.jep.2016.09.003.
- Wang, Y.-L. et al. (2018) 'Microglial activation mediates chronic mild stress-induced depressive- and anxiety-like behavior in adult rats', *Journal of Neuroinflammation*, 15(1), p. 21. doi: 10.1186/s12974-018-1054-3.
- Yadav, N. et al. (2019) 'Phytochemical constituents and ethnopharmacological properties of *Ageratum conyzoides* L.', *Phytotherapy Research*, 33(9), pp. 2163–2178. doi: 10.1002/ptr.6405.