



SKRINING ANTI DEPRESANT *Waltheria indica* L. DENGAN MENGHAMBAT MONOAMINE OXIDASE DAN UJI AKTIFITAS EKTRAK ETIL ASETAT

Pertiwi Awilda^{1*}, Ratna Mildawati², Samsul Hadi³, Nanda Hesti Rahmawati⁴, Erika
indrini⁵, Bawaihi⁶, Salma⁷

^{1,6,7}Farmasi, Universitas Nahdlatul Ulama Kalimantan Selatan, Banjar, Kalimantan
Selatan 70652, Indonesia

²STIKES Ganesha Husada, Kesehatan, Kediri, Jawa Timur 64182, Indonesia

^{3,4,5}Farmasi, Universitas Lambung Mangkurat Banjarmasin, Kalimantan Selatan 70123,
Indonesia

*Email Korespondensi : pertiwiawilda.oppo@gmail.com

ABSTRAK

Depresi merupakan salah satu gangguan kesehatan mental yang prevalensinya semakin meningkat pada generasi muda dan memerlukan alternatif terapi berbasis bahan alam yang lebih aman. Penelitian ini bertujuan mengevaluasi aktivitas antidepresan ekstrak etil asetat *Waltheria indica* L. melalui pendekatan *in vivo* dan docking molekuler. Metode yang digunakan meliputi uji *in vivo* pada tikus Wistar dengan model Chronic Mild Stress (CMS) yang dievaluasi menggunakan *Forced Swimming Test* (FST) dan *Open Field Test* (OFT), serta analisis docking molekuler menggunakan AutoDock Vina terhadap target Monoamine Oxidase. Hasil docking menunjukkan senyawa quercetin memiliki energi ikatan paling rendah (-6,977) dengan interaksi residu kunci, menandakan potensi kuat sebagai penghambat. Uji *in vivo* memperlihatkan adanya penurunan imobilitas dan peningkatan lokomotor yang signifikan seiring kenaikan dosis, dengan efek terbaik pada dosis 350 mg/kgBB. Data ini konsisten dengan kontrol positif (Ashwagandha®) dan mendukung adanya mekanisme antidepresan. Kesimpulan ekstrak etil asetat *W. indica* berpotensi dikembangkan sebagai kandidat terapi antidepresan berbasis bahan alam.

Kata kunci : *W. indica*, docking, Antidepresan, FST, OFT

ANTIDEPRESSANT SCREENING OF *Waltheria indica* L. BY INHIBITING MONOAMINE OXIDASE AND TESTING THE ACTIVITY OF ETHYL ACETATE FRACTION

ABSTRACT

Depression is a mental health disorder whose prevalence is increasing in the younger generation and requires safer alternative therapies based on natural ingredients. This study aims to evaluate the antidepressant activity of Waltheria indica L. ethyl acetate extract through an in vivo approach and molecular docking. The methods used include in vivo testing on Wistar rats with a Chronic Mild Stress (CMS) model evaluated using the Forced Swimming Test (FST) and Open Field Test (OFT), as well as molecular docking analysis using AutoDock Vina against the Monoamine Oxidase target. Docking results showed that the quercetin compound had the lowest binding energy (-6.977) with key residue interactions, indicating strong potential as an inhibitor. In vivo testing showed a significant decrease in immobility and an increase in locomotor activity as the dose increased, with the best effect at a dose of 350 mg/kgBW. These data are consistent with the positive control (Ashwagandha®) and support the existence of an antidepressant mechanism. The ethyl acetate extract of W. indica has the potential to be developed as a candidate for natural-based antidepressant therapy.

Keywords : *W. indica, docking, Antidepressant, FST, OFT*

PENDAHULUAN

Generasi yang lahir antara pertengahan tahun 1990-an hingga awal 2010-an, tumbuh dalam situasi yang penuh tekanan, baik dari sisi pendidikan, dunia kerja, lingkungan sosial, maupun ekspektasi dari orang-orang di sekitarnya. Kondisi ini turut berdampak negatif terhadap kesehatan mental mereka (Setiyowati *et al.*, 2022; Sudirman *et al.* 2024). Berdasarkan survei yang dilakukan, Generasi ini dilaporkan lebih rentan mengalami gangguan kesehatan mental dibandingkan dengan Generasi sebelumnya (Akbar *et al.*, 2024). Organisasi Kesehatan Dunia (WHO) mencatat bahwa lebih dari 322 juta orang di seluruh dunia mengalami depresi, yang mencakup sekitar 4,4% dari total populasi global. Pada tahun 2015, WHO juga memperkirakan bahwa angka kematian akibat bunuh diri mencapai 788.000 jiwa. WHO menggambarkan depresi sebagai kondisi gangguan mental yang ditandai dengan berbagai gejala, seperti perasaan sedih yang mendalam, rasa bersalah berlebihan, kehilangan minat terhadap aktivitas, gangguan tidur, perubahan pola makan, dan kesulitan dalam berkonsentrasi (Skaer, 2018).

Sebagian besar individu dengan gangguan depresi dan sekitar 90% mengalami gangguan tidur berupa insomnia. Remaja dari generasi ini sebanyak 77,8 % mengalami kesulitan tidur atau mempertahankan tidur, yang dikenal sebagai insomnia (Murwani & Umam, 2021). Waktu tidur yang tidak mencukupi diketahui memiliki kaitan erat dengan meningkatnya gejala depresi. Berdasarkan survei yang dilakukan, semakin sering seseorang kurang tidur setiap minggunya, maka semakin besar pula kemungkinan munculnya gejala depresi. Insomnia dapat memicu kelelahan, penurunan kemampuan fokus, gangguan dalam relasi sosial maupun pekerjaan, serta perubahan suasana hati, yang semuanya dapat memperburuk kondisi depresi (Short *et al.*, 2019). Oleh sebab itu, penting untuk memberikan perhatian serius terhadap kondisi ini dan melakukan intervensi yang tepat agar tidak menimbulkan dampak kesehatan mental yang lebih parah.

Tenaga medis mengandalkan obat sintetis dari golongan hipnotik-sedatif, seperti obat tidur dan alkohol, dalam menangani kasus depresi. Walaupun terapi ini telah menjadi standar dalam praktik klinis, penggunaan obat sintetis sering kali menimbulkan berbagai efek samping yang mengganggu, misalnya mulut terasa kering, munculnya kegelisahan, hingga gangguan pada irama jantung. Tak hanya itu, risiko overdosis dan ketergantungan juga menjadi perhatian serius dalam penggunaannya (Sateia *et al.*, 2017). Situasi ini mendorong ilmuwan dan praktisi medis untuk mengeksplorasi alternatif pengobatan dari bahan alami. Penggunaan bahan alam dinilai lebih aman karena umumnya memberikan efek samping yang lebih ringan dibandingkan dengan obat sintetis (Sumayyah & Salsabila, 2017). Salah satu tanaman yang dapat dimanfaatkan untuk mengobati depresi adalah tapak onta (*Waltheria indica* L.). Ekstrak etanol tanaman ini meningkatkan waktu tidur yang diinduksi amilobarbiton dan melindungi tikus dari kematian karena kejang pentileneterazol (Hamidu *et al.*, 2008). *W. Indica* mempunyai kemampuan antiinflamasi dengan menurunkan ekspresi L-1B, TNF- α , TNFRII and NF- κ B. Senyawa yang berpotensi sebagai antiinflamasi dari akar *W. Indica* adalah quinolon alkaloid (Liu *et al.*, 2023). Disamping antiinflamasi *W. Indica* juga mempunyai kemampuan *antinociceptive* melalui penghambatan saraf neuron sensorik (Avoseh *et al.*, 2019). Senyawa golongan triterpenoid dan steroid dari daun *W. Indica* mampu menghambat kerja dari COX-2 (Termer *et al.*, 2021). Senyawa golongan flavonoid yaitu tiliroside, kuersetin dan epicatechin mampu menghambat TNF α , NO dan IL-12 yang diproduksi oleh sel makrofag (Rao *et al.*, 2005). Ekstrak air dari batang *W. Indica* mempunyai kemampuan

antioksidan dengan metode DPPH IC_{50} 1830 $\mu\text{g/mL}$, inhibisi lipid peroksidase 74.31% dan inhibisi lipoksigenase 94.63% (Youghbaré-Ziébrou *et al.*, 2016). Kemampuan antioksidan dari ekstrak etanol tanaman ini dengan metode DPPH IC_{50} adalah 1020 $\mu\text{g/mL}$; superanoin oxide dengan IC_{50} 410 $\mu\text{g/mL}$; *iron chelating* 420 $\mu\text{g/mL}$ (Veeramani & Alagumanivasagam, 2016). Ekstrak etanol dapat menurunkan kadar glukosa pada dosis 250 dan 500 mg/kg BB (Bakoma, 2015).

Berdasarkan berbagai temuan ilmiah tersebut, *Waltheria indica* L. memiliki potensi besar sebagai agen terapeutik multifungsi, terutama pada kondisi yang berhubungan dengan depresi. Mekanisme farmakologis yang melibatkan aktivitas antiinflamasi, antioksidan, antinociceptive, serta modulasi neurotransmitter, memperkuat hipotesis bahwa tanaman ini dapat berkontribusi dalam pengembangan terapi alternatif antidepresan berbasis bahan alam. Namun, data mengenai aktivitas antidepresan dari ekstrak etil asetat *W. indica* masih terbatas, sehingga diperlukan kajian lebih lanjut baik secara *in vivo* maupun melalui pendekatan docking. Dengan demikian, penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi aktivitas antidepresan ekstrak etil asetat *W. indica* L. pada hewan uji melalui parameter perilaku yang relevan, serta melakukan analisis docking molekuler untuk memprediksi interaksi senyawa aktif dengan reseptor target terkait depresi

METODE PENELITIAN

Docking

Simulasi docking molekuler dilakukan menggunakan perangkat lunak AutoDock vina. Protokol docking divalidasi dengan melakukan docking ulang ligan native yaitu Clorgyline (PDB ID: 2BXS). Penelitian ini dimulai dengan menghilangkan molekul air dan ligan yang terlibat yaitu FAD. Tahap selanjutnya adalah redocking ligand native, sehingga diperoleh koordinat untuk ligand uji. Setelah memperoleh koordinat selanjutnya koordinat ini dipergunakan untuk docking terhadap senyawa uji, senyawa uji yang digunakan dalam penelitian ini ada 11 senyawa. Binding afinitas (binding energi) yang dihasilkan dicatat dan digunakan sebagai kriteria utama untuk mengevaluasi potensi aktivitas penghambatannya.

Uji *invivo* antidepresent

Penelitian ini dimulai dengan preparasi daun *W. indica*. Daun *W. indica* dikeringkan pada suhu 60°C, dihaluskan sehingga diperoleh 300 gram serbuk daun *W. indica*, lalu

dimaserasi dengan etil asetat selama 3 hari dalam kondisi gelap hingga diperoleh ekstrak cair. Ekstrak cair yang diperoleh kemudian diuapkan pada suhu 50°C menjadi ekstrak kental. Ekstrak kental yang diperoleh kemudian ditimbang dan dapat dipergunakan untuk uji *in vivo*.

Penelitian ini telah mendapat persetujuan *ethical clearance* dengan Nomer.387/KEP-UNISM/VI/2025. Penelitian ini menggunakan tikus galur wistar yang diinduksi depresi dengan metode *Chronic Mild Stress* (CMS). Tikus dibagi menjadi 6 kelompok (masing masing kelompok 3 ekor), yaitu kontrol, kontrol negatif, kontrol positif (Ashwagandha®), dan tiga kelompok uji dengan ekstrak *W. indica* dosis 150, 250, dan 350 mg/kg BB. Efektivitas terapi dievaluasi dengan *Forced Swimming Test* (FST) dan *Open Field Test* (OFT)), baik sebelum maupun sesudah pemberian perlakuan (Strekalova *et al.*, 2022).

FST dilakukan pada hari ke-7, imobilitas diamati selama 5 menit terakhir, meliputi tiga jenis perilaku yaitu : imobilitas (diam mengapung), memanjat (gerakan aktif kaki depan), dan berenang (bergerak horizontal di air). OFT dilakukan pada hari ke -7 setelah pemberian perlakuan, selama kurun waktu periode 6 menit (Ascencio Gutierrez *et al.*, 2022). Analisis data dilakukan dengan melihat profile nilai FST dan OFT.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Docking

Berdasarkan redocking ligan native terhadap enzim Monoamine Oxidase diperoleh nilai RMSD 1,36Å, dengan koordinat X: 8.8999, Y: 125.9100, Z: 52.7700, nilai RMSD < 2,0 Å sehingga koordinat ini bisa digunakan untuk docking terhadap ligand uji karena memiliki tingkat akurasi yang tinggi dalam memprediksi posisi ligan pada sisi aktif enzim. Hasil dari docking diperoleh binding energi sebagai berikut Ligand native adalah -7.056; 2,3-Dihydro-3,5-Dihydroxy-6-methyl-4h-pyran-4-one(-6.039); 3-dihydro-2H-1-benzofuran-5-carboxylic acid(-6.789); 5,2',5'-trihydroxy-3,7,4'-trimethoxyflavone (-6.367); 5-hydroxy-3,7,4'-trimethoxyflavone (-6.718); chrysosplenol E(-6.469); Epicatechin(-6.254); flindulatin (-6.529); oxyanin A (-6.367); Quercetin (-6.977); tiliroside (-6.142); vitexicarpin (-6.616). Dari hasil tersebut diperoleh 3 senyawa berikatan dengan enzim monoamine oxidase dengan ΔG terendah yaitu 3-dihydro-2H-1-benzofuran-5-carboxylic acid; 5-hydroxy-3,7,4'-trimethoxyflavone dan Quercetin seperti terlihat pada Tabel 1.

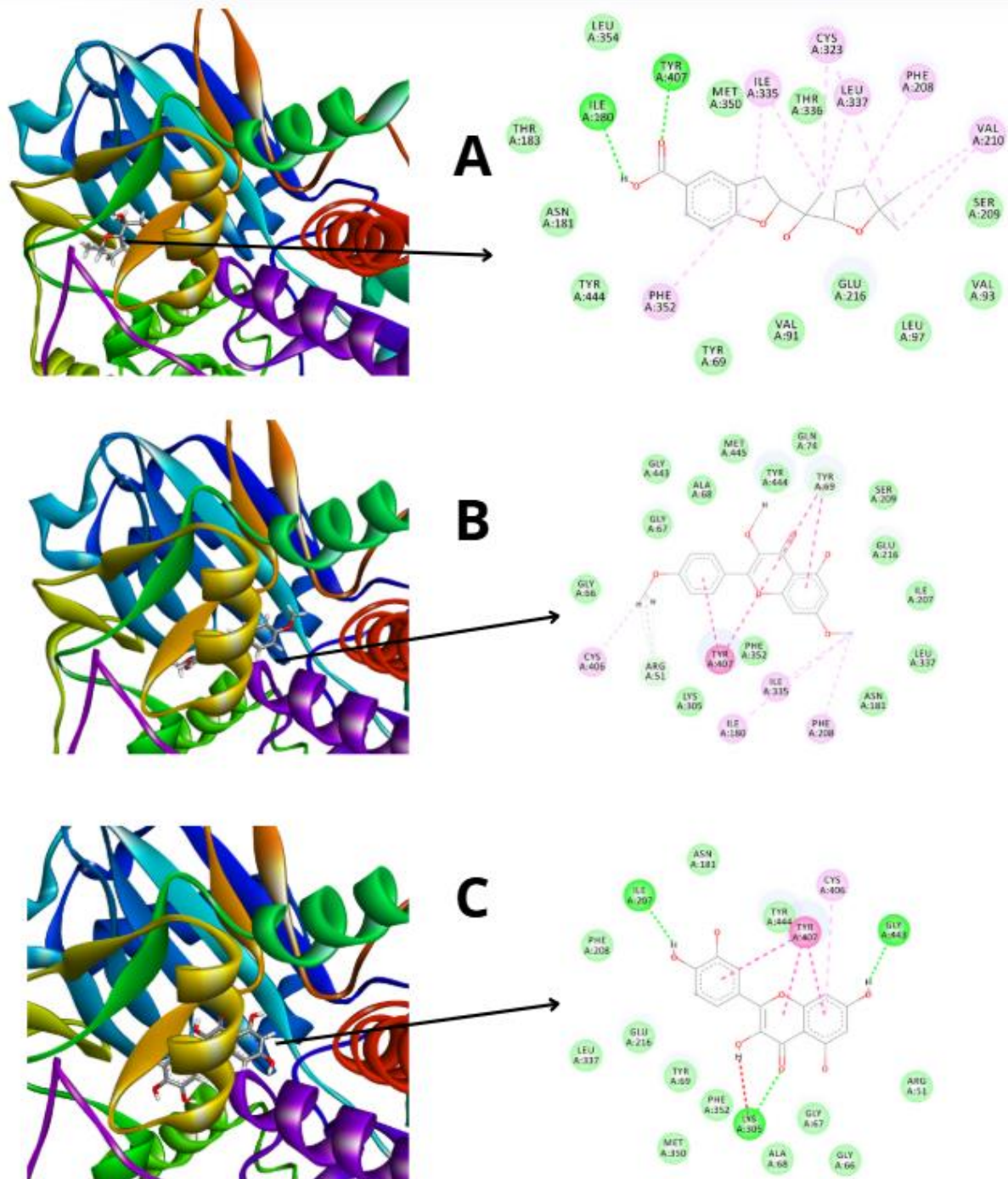
Tabel 1. Binding energi dengan 3 nilai terendah dan residu asam amino yang terlibat

Ligand	ΔG	Jenis Ikatan		
		Hidrogen/ elektrostatik	hirdofob	van der waals
native	7.056	TYR407; GLU216	-	GLY67; GLY443; TYR444; TYR69; MET350; LEU337; PHE352; ILE335; PHE208; ILE180
3-dihydro-2H-1-benzofuran-5-carboxylic acid	6.789	ILE180; TYR407	PHE352; ILE335; CYS323; LEU337; PHE208; VAL210	SER209; VAL93; LEU97; GLU216; VAL91; TYR69; TYR444; ASN181; THR183; LEU354; MET350; THR336
5-hydroxy-3,7,4'-trimethoxyflavone	6.718	ARG51; TYR69	PHE208; ILE335; ILE180; TYR407; CYS406	LYS305; PHE352; GLY66; GLY67; GLY443; ALA68; MET445; TYR444; GLN74; SER209; GLU216; ILE207; LEU337; ASN181
Quercetin	6.977	LYS305; ILE207; GLY443	CYS406; TYR407	ARG51; GLY66; ALA68; MET350; PHE352; TYR69; GLU216; LEU337; PHE208; ASN181; TYR44

Analisis molecular docking memperlihatkan bahwa senyawa Quercetin memiliki energi ikatan paling rendah (-6,977), menandakan afinitas paling kuat dan kestabilan kompleks terbaik dibandingkan senyawa lainnya. Senyawa 3-dihydro-2H-1-benzofuran-5-carboxylic acid juga menunjukkan nilai yang cukup baik (-6,789), diikuti oleh 5-hydroxy-3,7,4'-trimethoxyflavone (-6,718), vitexicarpin (-6,616), dan flindulatin (-6,529). Semakin negatif nilai energi ikatan, semakin stabil interaksi yang terbentuk dengan reseptor target.

Dari sisi interaksi residu asam amino, Quercetin berikatan dengan residu penting seperti TYR69, ILE180, ASN181, PHE208, GLU216, PHE352, dan TYR407 seperti terlihat pada Gambar 1. Residual ini berperan penting dalam kestabilan ikatan hidrofobik maupun ikatan hidrogen. Senyawa lain juga menunjukkan interaksi dengan residu kunci serupa, seperti ARG51, GLY67, ALA68, dan MET445, yang berkontribusi pada stabilitas ikatan. Adanya kesamaan residu interaksi antara senyawa uji dengan ligan pembanding menunjukkan potensi aktivitas biologis yang relevan. Secara keseluruhan, hasil docking ini mendukung data *in vivo*, di mana senyawa aktif diduga berkontribusi pada mekanisme

antidepresan melalui interaksi stabil dengan target protein yang terkait dengan regulasi neurotransmitter.



Gambar 1. Visualisasi docking antara ligand dan MAO

*kiri adalah 3 dimensi, kanan merupakan 2 dimensi, A: 3-dihydro-2H-1-benzofuran-5-carboxylic acid; B: 5-hydroxy-3,7,4'-trimethoxyflavone; C: Quercetin

Uji In vivo

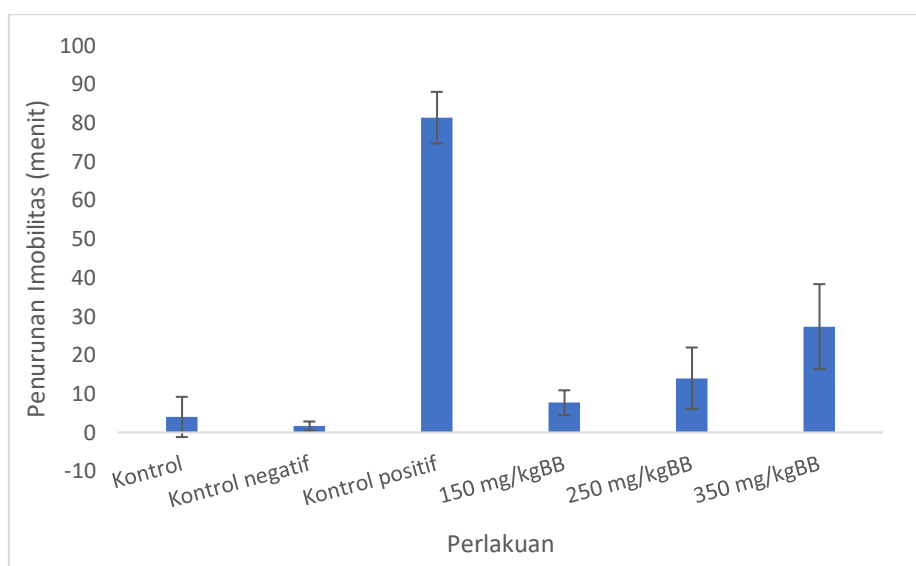
Berdasarkan ekstraksi yang dilakukan diperoleh rendeman ekstrak kental sebesar, dan rendemen ekstraknya adalah 3,41 % seperti terlihat pada Gambar 2.



Gambar 2. Ekstrak kental etil asetat

Penurunan Imobilitas

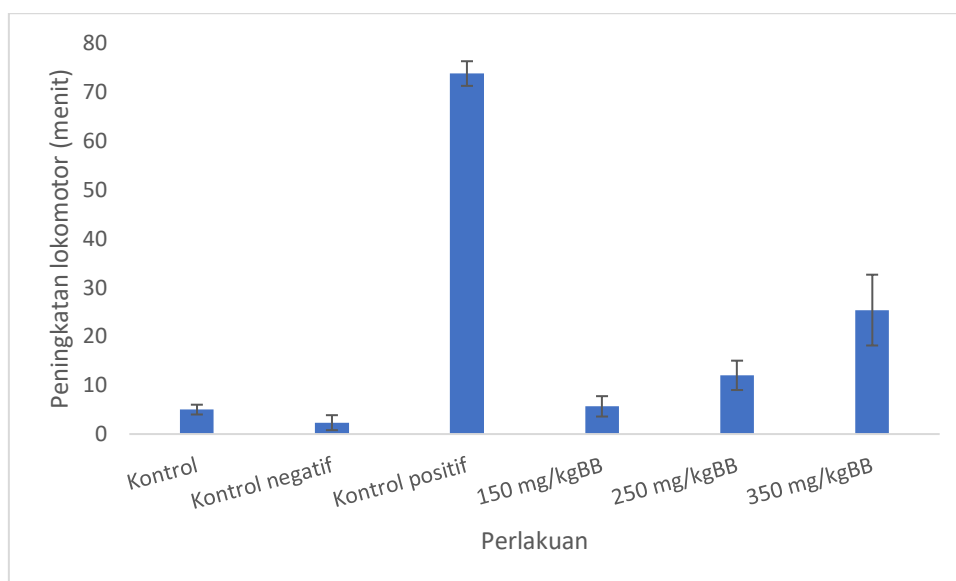
Hasil uji menunjukkan bahwa kelompok kontrol positif memberikan penurunan imobilitas yang paling tinggi ($81,33 \pm 6,65$) seperti terlihat pada Gambar 3., menandakan aktivitas antidepresan yang baik dibandingkan kontrol maupun kelompok perlakuan. Pada dosis uji, peningkatan penurunan imobilitas terlihat seiring dengan kenaikan dosis. Kelompok dosis 150 mg/kgBB hanya menunjukkan penurunan imobilitas sebesar $7,66 \pm 3,21$, sementara dosis 250 mg/kgBB memberikan efek lebih besar yaitu $14 \pm 7,93$. Efek paling nyata ditemukan pada dosis 350 mg/kgBB dengan penurunan imobilitas $27,33 \pm 10,96$. Data ini menunjukkan adanya hubungan dosis-respons, di mana semakin tinggi dosis yang diberikan, semakin besar pula efek penurunan imobilitas, yang berarti semakin baik efek antidepresan.



Gambar 3. Penurunan imobilitas

Peningkatan Lokomotor

Pengujian lokomotor memperlihatkan bahwa kelompok kontrol positif memberikan kenaikan lokomotor paling signifikan ($73,66 \pm 2,51$) seperti terlihat pada Gambar 4., menegaskan aktivitas psikomotorik yang jelas. Pada kelompok perlakuan, terdapat pola peningkatan sesuai dosis. Dosis 150 mg/kgBB menghasilkan kenaikan lokomotor $5,66 \pm 2,08$, kemudian meningkat pada dosis 250 mg/kgBB menjadi $12 \pm 3,00$. Efek paling tinggi ditunjukkan pada dosis 350 mg/kgBB dengan peningkatan lokomotor $25,33 \pm 7,23$. Hal ini menandakan bahwa pemberian senyawa uji berpotensi meningkatkan aktivitas motorik hewan coba secara signifikan, yang konsisten dengan mekanisme antidepresan yang berhubungan dengan peningkatan aktivitas fisik dan pengurangan gejala depresi.



Gambar 4. Kenaikan lokomotor

Beberapa penelitian pada hewan coba tikus telah menunjukkan bahwa berbagai ekstrak tanaman memiliki potensi sebagai agen antidepresan alami. Ekstrak saffron (*Crocus sativus L.*) terbukti menurunkan perilaku depresi pada *forced swim test* (FST) dan model *chronic unpredictable mild stress* (CUMS) melalui peningkatan BDNF dan CREB di hipokampus (Zhou *et al.*, 2025). Senyawa kurkumin dari kunyit (*Curcuma longa*), termasuk dalam bentuk nanokurkumin, juga memperbaiki perilaku depresi dengan meningkatkan kadar serotonin dan neuroplastisitas (Ramaholimihaso *et al.*, 2020), sementara derivatnya, J147, menunjukkan efek antidepresan pada FST dan *tail*

suspension test (TST) (Lian *et al.*, 2018). Tanaman *Hypericum perforatum* (St. John's wort) memberikan efek serupa dengan menurunkan waktu imobilitas melalui modulasi reuptake monoamine (Skalisz *et al.*, 2004). Selain itu, *Rhodiola rosea* sebagai tanaman adaptogen mampu menekan gejala depresi dengan memengaruhi sistem serotonergik dan meningkatkan plastisitas otak (Ivanova Stojcheva & Quintela, 2022). Studi lain melaporkan bahwa ekstrak metanolik *Amaranthus spinosus* serta ekstrak air *Stachys lavandulifolia* secara signifikan menurunkan imobilitas pada FST dan TST, sebanding dengan efek obat standar seperti fluoksetin dan imipramine (Kumar Bs, 2013). Bahkan, *Rosa damascena* juga menunjukkan aktivitas antidepresan pada model tikus (Dolati *et al.*, 2011). Secara umum, mekanisme kerja ekstrak-ekstrak tersebut melibatkan modulasi neurotransmitter monoamin, peningkatan faktor neurotropik dan penurunan inflamasi, sehingga mendukung potensinya sebagai kandidat terapi antidepresan berbasis bahan alam. Sehingga penelitian dari hasil docking dari *W. indica* mendukung data *in vivo*, di mana senyawa aktif diduga berkontribusi pada mekanisme antidepresan melalui interaksi stabil dengan target protein yang terkait dengan regulasi neurotransmitter.

SIMPULAN

Kesimpulan penelitian ini adalah ekstrak etil asetat *Waltheria indica* L. terbukti memiliki aktivitas antidepresan melalui hasil uji *in vivo* yang menunjukkan penurunan imobilitas serta peningkatan lokomotor secara signifikan. Hasil docking mendukung temuan tersebut, di mana kuersetin sebagai senyawa aktif utama berinteraksi stabil dengan Monoamine Oxidase, sehingga berpotensi dikembangkan sebagai terapi alternatif antidepresan berbasis bahan alam.

UCAPAN TERIMA KASIH

Peneliti mengucapkan terimakasih terhadap DPPM Kemdiktisaintek dengan kontrak 132/C3/DT.05.00/PL/2025 dengan kontrak turunan 30/LL11/2025, 048/UNUKASE/LPPM/Pn/VI/2025

DAFTAR PUSTAKA

- Akbar, B., Prawesti, D., & Perbani, W. (2024). Big Picture Mental Health of Generation Z in The World. *Jurnal Kesehatan Komunitas Indonesia*, 4, 1–20.
<https://doi.org/10.58545/jkki.v4i1.223>
- Ascencio Gutierrez, V., Carrillo, A. A., Boersma, G. J., Tamashiro, K. L. K., Moran, T. H., Iñiguez, S. D., & Treesukosol, Y. (2022). Effect of early-life stress or

- fluoxetine exposure on later-life conditioned taste aversion learning in Sprague-Dawley rats. *Neuroscience Letters*, 787, 136818.
<https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.neulet.2022.136818>
- Avoseh, O. N., Ogunwande, I. A., Lawal, O. A., Atabo, J., Ascrizzi, R., & Guido, F. (2019). Anti-inflammatory and anti-nociceptive activities of essential oil of *Waltheria indica*. *Boletín Latinoamericano y Del Caribe de Plantas Medicinales y Aromáticas*, 18(6).
- Bakoma, B. (2015). Phytochemical screening, antioxidant and hypoglycemic activity of *Coccoloba Uvifera* leaves and *Waltheria Indica* roots extracts. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 7.
- Dolati, K., Rakhshandeh, H., & shafei, mohammad naser. (2011). Antidepressant-like effect of aqueous extract from *Rosa damascena* in mice. *Avicenna Journal of Phytomedicine*, 1, 91–97.
- Hamidu, L., Ayo, J. O., Adelaiye, A., & Abubakar, M. (2008). Sedative and Anticonvulsant Effects of Ethyl Acetate Fraction of *Waltheria indica* in Mice. *Journal of Pharmacology and Toxicology*, 3, 261–266.
<https://doi.org/10.3923/jpt.2008.261.266>
- Ivanova Stojcheva, E., & Quintela, J. C. (2022). The Effectiveness of *Rhodiola rosea* L. Preparations in Alleviating Various Aspects of Life-Stress Symptoms and Stress-Induced Conditions-Encouraging Clinical Evidence. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 27(12). <https://doi.org/10.3390/molecules27123902>
- Kumar Bs, A. (2013). Antidepressant activity of Methanolic extract of *Amaranthus spinosus*. *Basic and Clinical Neuroscience*, 5, 7–14.
- Lian, L., Xu, Y., Zhang, J., Yu, Y., Zhu, N., Guan, X., Huang, H., Chen, R., Chen, J., Shi, G., & Pan, J. (2018). Antidepressant-like effects of a novel curcumin derivative J147: Involvement of 5-HT(1A) receptor. *Neuropharmacology*, 135, 506–513. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2018.04.003>
- Liu, F., O'Donnell, T. J., Park, E.-J., Kovacs, S., Nakamura, K., Dave, A., Luo, Y., Sun, R., Wall, M., Wongwiwatthanakul, S., Silva, D. K., Williams, P. G., Pezzuto, J. M., & Chang, L. C. (2023). Anti-inflammatory Quinoline Alkaloids from the Roots of *Waltheria indica*. *Journal of Natural Products*, 86(2), 276–289.
<https://doi.org/10.1021/acs.jnatprod.2c00861>
- Murwani, A., & Umam, M. (2021). Hubungan Intensitas Penggunaan Smartphone dengan Kualitas Tidur pada Mahasiswa Angkatan 2017 Program Studi Ilmu Keperawatan di Stikes Surya Global Yogyakarta. *Jurnal Formil (Forum Ilmiah) Kesmas Respati*, 6, 79. <https://doi.org/10.35842/formil.v6i1.339>
- Veeramani, P., & Alagumanivasagam, G. (2016). *In-vitro antioxidant activities of ethanolic extract of whole plant of Waltheria indica (Linn.)*. 8, 299–302.
- Ramaholimihaso, T., Bouazzaoui, F., & Kaladjian, A. (2020). Curcumin in Depression: Potential Mechanisms of Action and Current Evidence-A Narrative Review. *Frontiers in Psychiatry*, 11, 572533. <https://doi.org/10.3389/fpsyt.2020.572533>

- Rao, Y. K., Fang, S.-H., & Tzeng, Y.-M. (2005). Inhibitory effects of the flavonoids isolated from *Waltheria indica* on the production of NO, TNF- α and IL-12 in activated macrophages. *Biological & Pharmaceutical Bulletin*, 28(5), 912–915. <https://doi.org/10.1248/bpb.28.912>
- Sateia, M., Buysse, D., Krystal, A., Neubauer, D., & Heald, J. (2017). Clinical Practice Guideline for the Pharmacologic Treatment of Chronic Insomnia in Adults: An American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline. *Journal of Clinical Sleep Medicine : JCSM : Official Publication of the American Academy of Sleep Medicine*, 13. <https://doi.org/10.5664/jcsm.6470>
- Setiyowati, R., Alfiantra, A., & Nurdiansyah, E. (2022). Pendidikan Politik Generasi Z Di Era Distrupsi. *Bhineka Tunggal Ika: Kajian Teori Dan Praktik Pendidikan PKN*, 9, 94–98. <https://doi.org/10.36706/jbti.v9i1.17687>
- Short, M., Bartel, K., & Carskadon, M. (2019). *Sleep and mental health in children and adolescents* (pp. 435–445). <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-815373-4.00032-0>
- Skaer, D. (2018). *Depression & Other mental illnesses caused by medical disease: It's not all in your head*.
- Skalisz, L., Beijamini, V., & Andreatini, R. (2004). Effect of *Hypericum perforatum* on marble-burying by mice. *Phytotherapy Research : PTR*, 18, 399–402. <https://doi.org/10.1002/ptr.1450>
- Strekalova, T., Liu, Y., Kiselev, D., Khairuddin, S., Chiu, J. L. Y., Lam, J., Chan, Y.-S., Pavlov, D., Proshin, A., Lesch, K.-P., Anthony, D. C., & Lim, L. W. (2022). Chronic mild stress paradigm as a rat model of depression: facts, artifacts, and future perspectives. *Psychopharmacology*, 239(3), 663–693. <https://doi.org/10.1007/s00213-021-05982-w>
- Sudirman, N. A., Rahayu, A. P., Pattipeilohy, P., & Mutmainnah, I. (2024). Manajemen Pendidikan Karakter pada Remaja Generasi Z dalam Mengelola Kondisi Emosional. *Jurnal Kolaboratif Sains*, 7(5), 1862–1873.
- Sumayyah, S., & Salsabila, N. (2017). Obat Tradisional : Antara Khasiat dan Efek Sampingnya. *Farmasetika.Com (Online)*, 2(5), 1. <https://doi.org/10.24198/farmasetika.v2i5.16780>
- Termer, M., Carola, C., Salazar, A., Keck, C. M., Hemberger, J., & von Hagen, J. (2021). Identification of plant metabolite classes from *Waltheria Indica* L. extracts regulating inflammatory immune responses via COX-2 inhibition. *Journal of Ethnopharmacology*, 270, 113741. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2020.113741>
- Yougbaré-Ziébrou, M. N., Marius, L., Noufou, O., YARO, B., & GUISSOUN, I. (2016). Antioxidant, analgesic and anti-inflammatory activities of the leafy stems of *Waltheria indica* L. (Sterculiaceae). *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, 6, 124–129. <https://doi.org/10.7324/JAPS.2016.60219>
- Zhou, J., Hu, Y., & Jing, P. (2025). Antidepressant-Like Effect of Saffron (*Crocus sativus* L.) in Mice Exposed to Chronic Unpredictable Mild Stress via Attenuating Neuroinflammation and Recovering Neuroplasticity. *Molecular Nutrition & Food Research*. <https://doi.org/10.1002/mnfr.70201>