

Pengaruh pemberian ekstrak air daun kecubung gunung (*Brugmansia candida pers*) terhadap depresiasi katalepsi

Ita Nur Anisa, Sulaeman Al Jati, Suci Nar Vikasari

Fakultas Farmasi, Universitas Jenderal Achmad Yani, Cimahi, Indonesia

Corresponding author email: ita.nuranisa@gmail.com

Abstrak

Katalepsi merupakan tanda efek ekstrapiramidal dari obat-obatan yang menghambat transmisi dopaminergik atau meningkatkan pelepasan histamin di otak. Salah satu tanaman yang memiliki efek menurunkan kadar histamin adalah kecubung gunung. Metode yang di gunakan adalah pencegahan di mana hewan uji dibagi dalam beberapa kelompok, yang terdiri atas kelompok kontrol yang diberikan Natrium CMC 10 mL/kg bb secara oral, kelompok pembanding diberikan difenhidramin hidroklorida 1 mg/kg bb secara intraperitoneal, dan 3 kelompok terakhir di berikan ekstrak air daun kecubung gunung 15,75 mg/kg bb; 31,5 mg/kg bb; serta dosis 63 mg/kg bb secara per oral. Semua kelompok diinduksi oleh obat klonidin 1 mg/kg bb secara subkutan setelah 30 menit pemberian sediaan uji, kemudian diukur durasi katalepsinya pada rentang waktu 5, 30, 60, 90, 120, 150 dan 180 menit. Parameter yang digunakan adalah durasi katalepsi. Hasil penelitian yang diperoleh, yaitu kelompok ekstrak air daun kecubung gunung dosis 31,5 mg/kg bb merupakan ekstrak uji yang paling sedikit durasi katalepsinya dibandingkan dengan kelompok kontrol, pembanding dan dua dosis ekstrak yang lain. Rata-rata kumulatif durasi katalepsinya yaitu $1,5 \pm 1,1$; $3,0 \pm 1,5$; $4,3 \pm 1,9$; $7,2 \pm 2,9$; $9,4 \pm 3,1$; $11,9 \pm 3,1$ dan pada menit terakhir $14,7 \pm 3,4$. Hasil yang didapatkan bahwa semua kelompok uji dan pembanding berbeda bermakna secara statistik pada $P < 0,05$ dibandingkan dengan kelompok kontrol dengan uji t-student. Kesimpulan yang didapatkan bahwa ekstrak air daun kecubung gunung memiliki efek menurunkan durasi katalepsi yang diinduksi oleh klonidin.

Kata kunci: Daun kecubung gunung, katalepsi, klonidin, histamin

Brugmansia candida pers leaves water extract effect on the depreciation of catalepsy

Abstract

Catalepsy is a sign of extrapyramidal effects from drugs that inhibit dopaminergic transmission or increase the release of histamine in the brain. One of the plants which have the effect of reducing histamine levels is Brugmansia candida Pers. The method used is prevention where animals are tested divided into several groups, which consist of a control group given CMC Sodium 10 mL/kg bw oral, the comparison group is given Diphenhydramine hydrochloride 1 mg /kg bw intraperitoneal, and the last 3 groups were given water extract of Brugmansia candida Pers leaves 15,75 mg/kg bw; 31,5 mg /kg bw; and 63 mg /kg bw given orally. All groups were induced by clonidine drug 1 mg /kg bw subcutaneous after 30 minutes of the test preparation, then the duration of catalepsy was measured in the range of 5, 30, 60, 90, 120, 150 and 180 minutes. The parameter used is the duration of catalepsy. The results obtained,

namely, the Brugmansia candida leaves water extract dose 31,5 mg /kg body weight is the extract with the least duration of catalepsy compared with the control group, comparison, and two other extract doses. The cumulative average duration of the catalepsy is 1.5+1.1; 3,0+1,5; 4,3+1,9; 7.2+ 2.9; 9,4+ 3,1; 11.9+ 3.1 and at the last minute 14.7+3.4. The results obtained were statistically significantly different at $P < 0.05$ compared to the control group with the Student-T test. The conclusion is that the water extract Brugmansia candida leaves has the effect of reducing the duration of the catalepsy induced by clonidine.

Keywords: *Brugmansia candida leaves, Catalepsy, Clonidin, Histamine*

Pendahuluan

Senyawa histamin disintesis dari reaksi dekarboksilasi asam amino L-Histidin oleh enzim histidin dekarboksilase (Leurs et al., 2012). Histamin menstimulasi kontraksi otot polos dan sekresi asam lambung, meningkatkan permeabilitas pembuluh darah, berfungsi sebagai neurotransmitter dan memainkan berbagai peran dalam immunomodulasi, reaksi alergi, inflamasi, hematopoiesis serta meregulasi proliferasi sel dan diferensiasi sel. (Mahdy & Webster, 2011). Alergi dan anafilaksis merupakan faktor yang paling mungkin menyebabkan penyakit seperti asma, rinitis, bronkitis, demam, batuk, nyeri, inflamasi dan lain-lain. (Dongre et al., 2017). Reaksi alergi sistem imun yang dimediasi oleh antibody IgE akan menyebabkan sensitisasi dan menginduksi degranulasi sel mastosit sehingga melepaskan mediator kimia yang penting bagi pertahanan inang dan reaksi alergi seperti histamin, prostaglandin, dan leukotriene (Nakazawa et al., 2014). Histamin sering digunakan sebagai indikator pelepasan mediator kimia pada anafilaksis tipe langsung yang bergantung pada IgE (Obiri et al., 2013). Histamin merupakan molekul persinyalan yang tersebar dimana-mana yang menargetkan terutama reseptor terhubung protein G histamin H1 dan H2 yang tersebar di berbagai jaringan (Rutkowski et al., 2018). Katalepsi adalah suatu kondisi dimana hewan mempertahankan postur yang kaku untuk

waktu yang lama sebelum mendapatkan kembali postur normal (S. S. Patil, 2010). Katalepsi merupakan tanda efek ekstrapiramidal dari obat-obatan yang menghambat transmisi dopaminergik atau meningkatkan pelepasan histamin di otak (S. Patil & Ninave, 2016). Histamin juga berperan dalam obstruksi saluran nafas melalui kontraksi otot polos, sekresi bronkial, dan edema mukosa saluran nafas (Yamauchi & Ogasawara, 2019). Salah satu tanaman yang secara empiris telah digunakan untuk mengobati obstruksi saluran nafas atau asma adalah kecubung gunung atau Brugmansia candida (Dalimartha, 2000). Salah satu obat yang digunakan untuk menginduksi terjadinya katalepsi adalah klonidin. Klonidin melepaskan histamin dari sel mastosit yang mana bertanggung jawab atas berbagai kondisi asma. Katalepsi yang diinduksi oleh klonidin dimediasi oleh histamin melalui reseptor H1 sehingga keadaan tersebut dapat dihambat oleh antagonis reseptor histamin H1 tetapi tidak oleh antagonis reseptor H2 (D J Taur et al., 2009). Beberapa tanaman yang telah diuji aktivitas antihistamin yang diinduksi klonidin yaitu akar Clitoria ternatea L ((Dnyaneshwar J Taur & Patil, 2010), Albizzia lebbek, Syzygium cumin (MV, 2016), Euhorbia hirta Linn (Shelke et al., 2014) dan senyawa aktif quercetin (H. & Nadaf, 2019), sehingga penelitian mengenai efek katalepsi dari Brugmansia candida belum diteliti. Berdasarkan hal tersebut akan

dilakukan penelitian mengenai pengaruh kecubung gunung (*Brugmansia candida* Pers) dalam penurunan durasi katalepsi yang digunakan sebagai indikator penghambatan pelepasan histamin secara tidak langsung.

Metode Penelitian

Bahan. Daun kecubung gunung yang di peroleh dari Kebun percobaan Manoko, lembang, Jawa Barat, Na-CMC 0,5%, klonidin HCl Ampul (Catapres®), Difenhidramin hidroklorida Injeksi, NaCl 0,9%

Alat. Jarum suntik, sonde oral, Alat gelas kimia, spatel, mortir dan stamper, dan tiang horizontal untuk uji katalepsi

Hewan Percobaan. Mencit *swiss webster* betina dengan bobot rata-rata 20 – 25 gram yang di peroleh dari Institut Teknologi Bandung. Persetujuan etik penggunaan hewan sudah diperoleh dari komisi etik fakultas Farmasi, Universitas Jenderal Achmad Yani.

Penyiapan Simplisia. Tanaman *Brugmansia candida* yang sudah diperoleh, dibersihkan dari pengotornya kemudian dicuci dengan air mengalir, lalu dikeringkan dengan cara diangin-anginkan dan dioven pada suhu 50-60°C. tanda tanaman sudah kering secara fisik adalah daun akan hancur apabila diremas. Tanaman yang sudah kering kemudian dihaluskan dan diayak dengan pengayak no 80, selanjutnya simplisia disimpan dalam wadah tertutup rapat yang bersih pada suhu kamar.

Pembuatan Ekstrak. Ekstrak air daun kecubung gunung dibuat dengan menggunakan metode perebusan, yaitu

sebanyak 200 gram simplisia daun kecubung gunung direbus dengan air suling sebanyak 1,5 liter pada suhu 100°C selama 15 menit dengan pengulangan sebanyak 3 kali. Ekstrak cair yang diperoleh, dikumpulkan kemudian dikeringkan dengan menggunakan metode pengeringan beku/*freeze dry*.

Prosedur Katalepsi yang diinduksi klonidin pada mencit, Mencit *Swiss webster* dikelompokkan secara acak menjadi 5 kelompok (n=5) yaitu kontrol (CMC-Na 10 mL/kg bb, p.o), pembanding (difenhidramin hidroklorida 1 mg/kg bb, ip), ekstrak air daun kecubung gunung (15,75; 31,5; dan 63 mg/kg bb, po). Setelah 30 menit pemberian sediaan, semua kelompok diinduksi klonidin 1 mg/kg bb secara subkutan, kemudian durasi katalepsi setiap kelompok diukur pada rentang waktu 15, 30, 60, 90, 120, 150 dan 180 menit. Evaluasi dilakukan dengan mengamati penurunan durasi katalepsi pada kelompok pembanding dan sediaan uji terhadap kelompok kontrol. Data hasil pengamatan yang diperoleh dianalisis secara statistik dengan metode ANOVA (*one way test*) dan t-Student dengan taraf nyata $P < 0,05$ (Dnyaneshwar J Taur & Patil, 2010)

Hasil Dan Pembahasan

Katalepsi adalah suatu kondisi dimana hewan mempertahankan postur yang kaku untuk waktu yang lama sebelum mendapatkan kembali postur normal (S. S. Patil, 2010). Katalepsi merupakan tanda efek ekstrapiramidal dari obat-obatan yang menghambat transmisi dopaminergik atau meningkatkan pelepasan histamin di otak (S. Patil & Ninave, 2016). Dari data penelitian yang diperoleh, diketahui bahwa pemberian sediaan tunggal klonidin 1 mg/ kg bb secara subkutan telah terbukti dapat menginduksi terjadinya katalepsi, pada semua kelompok.

Parameter yang digunakan dalam penelitian ini adalah durasi terjadinya katelepsi. Hasil rata-rata durasi katelepsi di tampilkan pada Tabel 1.

Dari hasil penelitian terlihat, bahwa durasi katelepsi perwaktu paling besar ada pada kelompok kontrol pada menit ke 180 yaitu $30,2 \pm 12,4$ detik, hampir semua durasi katelepsi pada semua kelompok berbeda bermakna secara statistik pada $P < 0,05$ dengan uji T-student dibandingkan dengan kelompok kontrol. Kelompok ekstrak air daun kecubung gunung dosis 31,5 mg/kg bb adalah kelompok uji yang memiliki durasi katelepsi yang paling kecil diantara dua kelompok uji yang lain perrentang waktu pengukuran, akan tetapi setelah dilakukan uji statistik dengan T-student, kelompok ekstrak air daun kecubung gunung dosis 63 mg/kg bb memiliki efek yang setara dengan kelompok pembanding Difenhidramin HCl 1 mg/kg bb.

Kelompok ekstrak air daun kecubung dosis 15,75 mg/kg bb pada menit ke 150 dan 180 berbeda bermakna secara statistik pada $P < 0,05$ dimana perbedaan ini menunjukkan bahwa ekstrak air daun kecubung gunung dosis 15,75 mg/kg bb lebih rendah efeknya

atau lebih tinggi durasi katelepsinya dibandingkan kelompok pembanding, akan tetapi pada menit ke 180, efek yang dihasilkan lebih tinggi atau lebih sedikit durasi katelepsinya. Hasil yang hampir sama didapatkan pada kelompok uji ekstrak air daun kecubung gunung dosis 31,5 mg/kg bb pada menit ke 120, 150, dan 180.

Pada menit ke 120 dan 150 setelah dilakukan uji statistik memberikan hasil yang tidak berbeda bermakna secara statistik pada $P < 0,05$, artinya berdasarkan durasi rata-rata katelepsinya, efeknya lebih besar karena memiliki durasi katelepsi lebih kecil, tapi pada menit ke 180 efeknya lebih kecil karena durasi katelepsinya lebih panjang dibandingkan dengan kelompok pembanding di menit yang sama

Pada hewan pengerat, katelepsi terjadi dengan mempertahankan postur tubuh yang kaku dalam jangka waktu yang lama sebelum kembali pada postur tubuh yang normal (Nirmal et al., 2012) Pada hewan pengerat, peningkatan kadar histamin di otak atau penghambatan neurotransmitter dopamin dapat menginduksi terjadinya katelepsi (MV, 2016) Beberapa obat diketahui dapat menginduksi terjadinya katelepsi pada hewan pengerat salah satunya adalah klonidin.

Tabel 1 Rata-rata Durasi katelepsi

Kelompok	Rata-rata durasi katelepsi (detik) pada menit ke-						
	15	30	60	90	120	150	180
Cmc Na 0,5% -10 mL.kg bb	13,1 \pm 7,3	31,5 \pm 14,1	21,2 \pm 22,0	33,9 \pm 7,1	22,6 \pm 6,0	20,8 \pm 8,6	30,2 \pm 12,4
Difenhidramin 1 mg/kg bb	5,4 \pm 3,1	2,4 \pm 1,2 ^a	1,3 \pm 1,8 ^a	1,0 \pm 0,7 ^a	5,4 \pm 6,3 ^a	3,2 \pm 2,6 ^a	1,7 \pm 2,3 ^a
EADKG 15,75 mg/kg bb	1,3 \pm 0,4 ^{a,b}	3,3 \pm 3,6 ^{a,b}	5,1 \pm 2,6 ^{a,b}	5,4 \pm 1,8 ^{a,b}	2,9 \pm 1,8 ^{a,b}	9,9 \pm 6,1 ^{a,c}	1,3 \pm 0,9 ^{a,c}
EADKG 31,5 mg/kg bb	1,5 \pm 1,1 ^{a,b}	1,6 \pm 1,4 ^{a,b}	1,3 \pm 0,8 ^{a,b}	2,9 \pm 1,7 ^{a,b}	2,2 \pm 1,4 ^{a,c}	2,5 \pm 1,8 ^{a,c}	2,8 \pm 1,4 ^{a,c}
EADKG 63 mg/kg bb	2,6 \pm 2,2 ^b	2,5 \pm 3,5 ^{a,b}	1,3 \pm 0,9 ^{a,b}	3,9 \pm 2,5 ^{a,b}	2,0 \pm 2,5 ^{a,b}	3,3 \pm 2,1 ^{a,b}	2,8 \pm 2,1 ^{a,b}

Keterangan :

n = 4

EAKG= Ekstrak Air Daun Kecubung Gunung

a = Ada perbedaan bermakna secara statistik dengan uji T-student pada $P < 0,05$ dibandingkan dengan kelompok kontrol CMC-Na 0,5%

b = Tidak ada perbedaan bermakna secara statistik dengan uji T-student pada $P < 0,05$ dibandingkan dengan kelompok

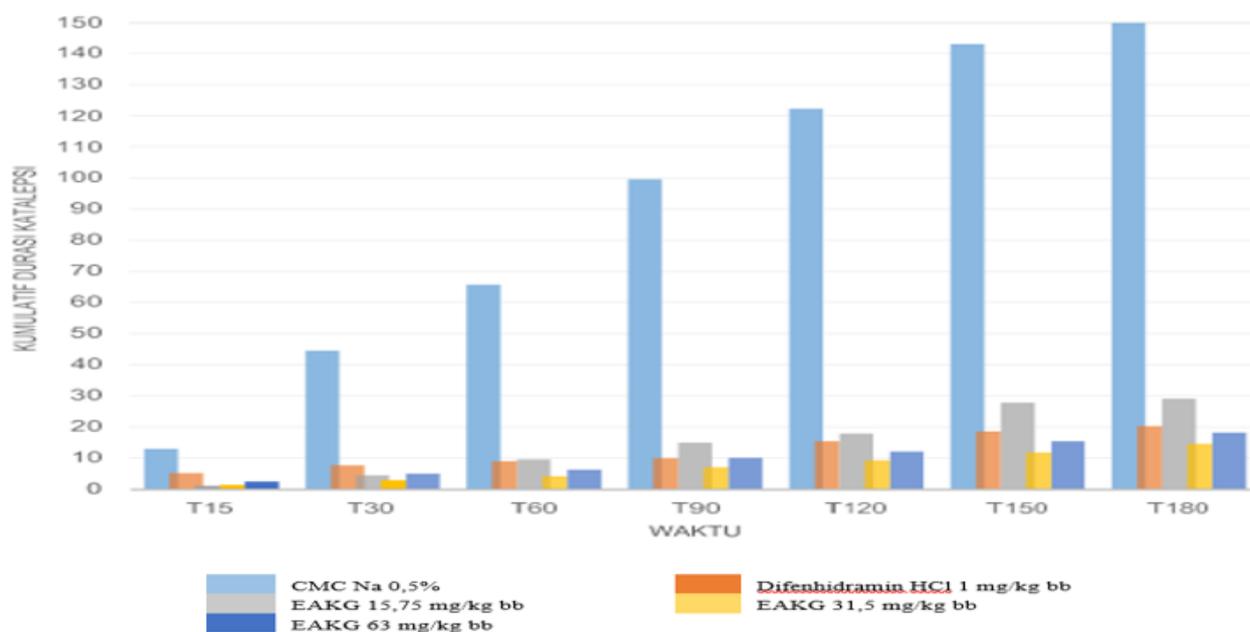
pembanding Difenhidramin HCl 1 mg/kg bb

c = Ada perbedaan bermakna secara statistik dengan uji T-student pada $P < 0,05$ dibandingkan dengan kelompok pembanding Difenhidramin HCl 1 mg/kg bb

Klonidin merupakan agonis α_2 adrenoseptor yang biasanya digunakan dalam pengobatan hipertensi. Klonidin merupakan agonis alfa-2 adrenoseptor yang pada dosis tertentu dapat menginduksi katalepsi pada mencit dengan meningkatkan kadar histamin di otak, yang dapat dihambat oleh antagonis histamin reseptor H1 (D J Taur et al., 2009). Klonidin melepaskan histamin dari sel mastosit melalui mekanisme yang sama dengan liberator selektif seperti senyawa 48/80 yaitu dengan mengganggu stabilitas membran sel mastosit tanpa menyebabkan kerusakan pada dinding sel (Rakh et al., 2011). Klonidin menginduksi terjadinya katalepsi melalui rangsangan reseptor alfa-2 pada permukaan sel mastosit yang mana berikatan dengan protein G sebagai messenger dalam persinyalan selular (DeBattista, 2015). Untuk mengetahui efek dari pemberian sediaan uji dapat dilakukan dengan menghitung durasi kumulatif katalepsi. Hal tersebut berguna untuk memastikan pengaruh yang diberikan oleh

klonidin sebagai induktor. Kumulatif durasi katalepsi pada hewan uji dapat dilihat pada Gambar 1.

Kandungan alkaloid seperti skopolamin, hiosiamin, dan atropin yang ditemukan pada keluarga solanaceae seperti *Brugmansia candida* Pers, diketahui memiliki efektivitas pada penggunaan medis seperti spasmolitik, antiasma, antikolinergik, narkotika dan anestesi (Cardillo et al., 2010)(Niño et al., 2003)(Pitta-Alvarez et al., 2000). Skopolamin yang ada pada keluarga solanaceae dapat mengurangi terjadinya katalepsi (Ibrahim et al., 2018) artinya bahwa ekstrak air daun kecubung gunung dapat mengurangi jumlah histamin pada sistem saraf pusat yang diinduksi oleh klonidin. Pengurangan jumlah histamin ini ditandai dengan berkurangnya durasi katalepsi, yang telah dibuktikan pada kelompok ekstrak air daun kecubung gunung dimana durasi katalepsi yang dihasilkan lebih sedikit dibandingkan dengan kelompok kontrol.



Gambar 1 Durasi Kumulatif katalepsi

Beberapa tanaman yang telah diuji aktivitas antihistamin yang diinduksi klonidin yaitu akar *Clitoria ternatea* L ((Dnyaneshwar J Taur & Patil, 2010), *Albizia lebbeck*, *Syzygium cumin* (MV, 2016), *Euhorbia hirta* Linn (Shelke et al., 2014) dan senyawa aktif quercetin (H. & Nadaf, 2019), Keterbatasan dari penelitian ini adalah alat uji katalepsi yang harus dibuat terlebih dahulu dan dampak dari hasil penelitian ini dapat membuktikan efek dari ekstrak air daun kecubung gunung sebagai bahan yang dapat menurunkan jumlah histamin.

Kesimpulan

Hasil pengujian antikatalepsi menunjukkan bahwa ekstrak air daun kecubung gunung pada ketiga dosis dapat menurunkan durasi katalepsi secara signifikan dibandingkan kelompok kontrol pada ($P < 0,05$) dengan uji t-student. Ekstrak air daun kecubung gunung dosis 63 mg/kg bb memiliki efek yang setara dengan kelompok pembanding Difenhidramin HCl 1 mg/kg bb. Dosis yang terbaik pada ekstrak air daun kecubung gunung 31,5 mg/kg bb karena durasi katalepsi yang dihasilkan lebih sedikit dibandingkan dengan kelompok pembanding Difenhidramin HCl 1 mg/kg bb dan berbeda secara bermakna secara statistik pada ($P < 0,05$) dengan uji t-student. Hal ini menandakan bahwa ekstrak air kecubung gunung memiliki aktivitas yang dapat menurunkan jumlah histamin yang diinduksi oleh klonidin yang dapat mengurangi terjadinya durasi katalepsi.

Ucapan Terima Kasih

Ucapan terima kasih penulis sampaikan kepada Lembaga penelitian dan Pengabdian Kepada Masyarakat (LPPM) Universitas Jenderal Achmad Yani, atas pemberian dana dalam penelitian ini.

Daftar Pustaka

- Cardillo, A. B., Otálvaro, A. Á. M., Busto, V. D., Talou, J. R., Velásquez, L. M. E., & Giulietti, A. M. (2010). Scopolamine, anisodamine and hyoscyamine production by *Brugmansia candida* hairy root cultures in bioreactors. *Process Biochemistry*.
- Dalimartha, S. (2000). *Atlas Tumbuhan Obat Indonesia* (Second). PT. Pustaka Pembangunan Swadaya Nusantara.
- DeBattista, C. (2015). Antipsychotic agents & lithium. In *Basic & Clinical Pharmacology*.
- Dongre, P. R., Doifode, C. A., Chilate, V. V., & Bhujbal, S. S. (2017). *Anti-Inflammatory and Anti Cataleptic Effect of Herbal Formulation Consisting of Various Indigenous Plants in Experimental Animals*. 9(3), 323–326.
- H., R., & Nadaf, R. (2019). Evaluation of antihistaminic activity of quercetin by using histamine induced bronchospasm and clonidine induced catalepsy models. *International Journal of Basic & Clinical Pharmacology*, 8(4), 647.
- Ibrahim, M., Siddique, S., Rehman, K., Husnain, M., Hussain, A., Akash, M. S. H., & Azam, F. (2018). Comprehensive analysis of phytochemical constituents and ethnopharmacological investigation of genus *Datura*. *Critical Reviews in Eukaryotic Gene Expression*, 28(3), 223–283.
- Leurs, R., Hough, L. B., Blandina, P., & Haas, H. L. (2012). Basic Neurochemistry siegel. In *Basic Neurochemistry*.
- Mahdy, A. M., & Webster, N. R. (2011). Histamine and antihistamines.

- Anaesthesia and Intensive Care Medicine*, 12(7), 324–329.
- MV, R. R. (2016). Anti-Allergic Studies of *Albizzia Lebbeck* and *Syzygium Cumini* (L- *Syzygium Gambolana*). *Open Access Journal of Microbiology & Biotechnology*, 1(1).
- Nakazawa, S., Sakanaka, M., Furuta, K., Natsuhara, M., Takano, H., Tsuchiya, S., Okuno, Y., Ohtsu, H., Nishibori, M., Thurmond, R. L., Hirasawa, N., Nakayama, K., Ichikawa, A., Sugimoto, Y., & Tanaka, S. (2014). Histamine synthesis is required for granule maturation in murine mast cells. *European Journal of Immunology*.
- Niño, J., Gallego, C. M., Correa, Y. M., & Mosquera, O. M. (2003). Production of scopolamine by normal root cultures of *Brugmansia candida*. *Plant Cell, Tissue and Organ Culture*.
- Nirmal, S. A., Patel, A. P., Bhawar, S. B., & Pattan, S. R. (2012). Antihistaminic and antiallergic actions of extracts of *Solanum nigrum* berries: Possible role in the treatment of asthma. *Journal of Ethnopharmacology*, 142(1), 91–97.
- Obiri, D. D., Osafo, N., & Abotsi, R. E. (2013). Antiallergic and Antiarthritic Effects of Stem Bark Extract of *Glyphaea brevis* (Spreng) Monachino (Tiliaceae) in Murine Models . *ISRN Pharmacology*.
- Patil, S., & Ninave, P. (2016). In-vivo and in-vitro screening models of asthma: an overview. *International Journal of Research and Development in Pharmacy and Life Sciences*.
- Patil, S. S. (2010). Available online through *STUDY OF HERBAL FORMULATION CONSISTING OF VARIOUS INDIGENOUS PLANTS FOR THEIR ANTI-ASTHMATIC ACTIVITY IN*. 1(2), 515–521.
- Pitta-Alvarez, S. I., Spollansky, T. C., & Giulietti, A. M. (2000). The influence of different biotic and abiotic elicitors on the production and profile of tropane alkaloids in hairy root cultures of *Brugmansia candida*. *Enzyme and Microbial Technology*.
- Rakh, M. S., Khedkar, A. N., Aghav, N. N., Raut, D., & Chaudhari, S. R. (2011). *Anticatalytic Activity of the Various Extracts of Momordica dioica Seed on Clonidine and Haloperidol*. 3, 592–600.
- Rutkowski, K., Li, P. H., & Wagner, A. (2018). The Paradox of Antihistamine Hypersensitivity. In *Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*.
- Shelke, P., Derle, D., Derle, N., & Vyawahare, J. (2014). Preclinical Evaluation and Antiasthmatic Activity of *Euphorbia hirta* Linn . *International Journal of Pure & Applied Bioscience*, 2(2), 262–266.
- Taur, D J, Patil, R. Y., Khalate, A. H., Dnyaneshwar, M., & Taur, J. (2009). Phytochemical Investigation and Evaluation of *Clitoria Ternatea* Seeds Extracts on Clonidine Induced Catalepsy in Mice. *Pharmacologyonline*.
- Taur, Dnyaneshwar J, & Patil, R. Y. (2010). Antihistaminic activity of *Clitoria ternatea* L. roots. *Journal of Basic and Clinical Pharmacy*.
- Yamauchi, K., & Ogasawara, M. (2019). The role of histamine in the pathophysiology of asthma and the clinical efficacy of antihistamines in asthma therapy. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(7).