

Anticonvulsant Activity of Flower Extract from Telang Plant (*Clitoria ternatea* L) in Male Albino Mice Induced Strychnine

Aktivitas Antikonvulsan Ekstrak Bunga Tumbuhan Telang (*Clitoria ternatea* L.) pada Mencit Putih Jantan yang Dinduksi dengan Striknin

Erjon*, Luluk Hasanah, Ensiwi Munarsih

Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi Bhakti Pertiwi; Jalan Ariodila III No. 22 A, Palembang, 30128, Indonesia

ABSTRACT

The *telang* plant (*Clitoria ternatea* L.) has been reported to have sedative activity and has the potential as an anticonvulsant. The purpose of this study was to test the anticonvulsant activity of the flower extract of the *telang* plant on male albino mice of the Swiss Webster strain. The extraction process used the maceration method. Testing parameters included seizure onset, time of death and recovery time. The doses used were 100, 200, and 400 mg/kgbw, and diazepam was used as a comparison with a dose of 5 mg/kgbw. The results of this study indicate that the flower extract of the *telang* plant at doses of 100, 200, and 400 mg/kgbw has anticonvulsant activity. Increasing the dose of the flower extract of the *telang* plant correlated very strongly with the prolongation of seizure onset. A dose of 400 mg/kgbw can prevent the death of mice in the convulsion model. The flower extract of the *telang* plant has the potential to be developed as an anticonvulsant.

Keywords: anticonvulsant, *Clitoria ternatea* L., diazepam

ABSTRAK

Tumbuhan telang (*Clitoria ternatea* L.) telah dilaporkan memiliki aktivitas sebagai sedatif dan berpotensi sebagai antikonvulsan. Tujuan penelitian ini untuk menguji aktivitas antikonvulsan dari ekstrak bunga tumbuhan telang terhadap mencit putih jantan galur *swiss webster*. Proses ekstraksi menggunakan metode maserasi. Parameter pengujian meliputi onset kejang, waktu kematian dan waktu pemulihan. Dosis yang digunakan adalah 100, 200, dan 400 mg/kgbb, dan sebagai pembanding digunakan diazepam dengan dosis 5 mg/kgbb. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa ekstrak bunga tumbuhan telang dosis 100, 200, dan 400 mg/kgbb memiliki aktivitas sebagai antikonvulsan. Peningkatan dosis pada ekstrak bunga tumbuhan telang berkorelasi sangat kuat untuk perpanjangan *onset* kejang. Dosis 400 mg/kbb dapat mencegah kematian mencit model konvulsi. Ekstrak bunga tumbuhan telang berpotensi untuk dikembangkan sebagai antikonvulsan.

Kata kunci : antikonvulsan, *Clitoria ternatea* L., diazepam

Pendahuluan

Kejang terjadi karena ketidakseimbangan neurotransmitter utama (glutamat dan asam γ -aminobutyric (GABA) dan neuromodulator (asetilkolin, norepinefrin, dan serotonin) di otak, sehingga mengakibatkan morbiditas yang signifikan bagi penderitanya. Anak-anak dan orang dewasa lebih rentan mengalami kejang. Sekitar 1% dari populasi umum akan mengalami setidaknya satu episode kejang dalam hidup mereka (Dipiro et al, 2015; Jameson et al, 2018).

Prevalensi kejang demam pada anak di Indonesia dilaporkan mengalami peningkatan dari 3,5% pada tahun 2013 menjadi 5% pada tahun 2021. Sebesar 90% kasus kejang demam disebabkan oleh kasus infeksi saluran pernapasan (Budiman et al., 2022). Berdasarkan distribusi menurut kelompok umur didapatkan 57,9% kejang demam yang berada pada usia batita, 23,2% berada pada usia anak prasekolah, dan 18,9% berada pada usia bayi sehingga dapat disimpulkan bahwa mayoritas usia kejang demam banyak

*Corresponding Author: Erjon

Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi Bhakti Pertiwi; Jalan Ariodila III No. 22 A, Palembang, 30128, Indonesia Email:

erjonplg@gmail.com

terjadi pada usia batita (12 bulan - 36 bulan) (Hesdorffer et al., 2011).

Obat antikonvulsan yang dibagi menjadi beberapa golongan yaitu golongan barbital (fenobarbital dan mefobarbital), golongan fenitoin, suksinimida (etosuksimida dan mesuksimida), golongan lainnya (asam valproat, diazepam, klonazepam, karbamazepin, dan okskarbazepin), golongan vigabatrin, lamotrigin, gabapentin, dan topiramet (Katzung, 2018). Obat-obat tersebut dapat menimbulkan beberapa efek samping antara lain sedasi, iritabilitas paradoks dan hiperkinesia, nistagmus, ataksia, diploopia, diskinesia, tremor, penurunan intelektualitas, memperburuk epilepsi, neuropati perifer dan lain-lain (Schwinghammer et al., 2021).

Banyaknya efek samping yang timbul pada penggunaan antikonvulsan tersebut, maka perlu dicarikan obat alternatif yang jauh lebih aman. Pendekatan yang lazim dilakukan adalah dengan pendekatan ke senyawa bahan alam dari tumbuhan obat. Beberapa tumbuhan yang telah dilaporkan memiliki aktivitas sebagai antikonvulsan diantaranya yaitu akar jeringau (*Acorus calamus*) (Mukherjee et al., 2007), *Leucas martinicensis* (Jacq.) R. Br. (Ugwah-Oguejiofor et al., 2016), batang dan akar dari *Kalanchoe pinnata* (Lam.) (Mora-Pérez & Hernández-Medel, 2016), akar dari *Paeonia daurica* subsp. *macrophylla* (Tahmasebi et al., 2024), daun dari *Ocimum sanctum* (Manu et al., 2017), daun dari *Desmodium triflorum* (Gowda et al., 2012), daun dari *Bixa orellana* L. (Shilpi et al., 2006) dan daun dari *Calotropis procera* (Ait) R. Br (Obese et al., 2021).

Bunga tumbuhan telang (*Clitoria ternatea* L) secara empiris digunakan pada gangguan fungsi tidur. Bunga tumbuhan telang dilaporkan mengandung senyawa flavonoid golongan isoflavon. Bagian daun dari tumbuhan telang yang kandungan kimianya relatif sama dilaporkan memiliki aktifitas sedatif dan antikonvulsan (Artanti & Ulfah, 2017). Efek sedatif dan antikonvulsan diduga berasal dari kandungan flavonoida yang dapat memodulasi reseptor γ amino butyric acid-A (GABA_A) (Hanrahan et al., 2011). Perlu diteliti efek antikonvulsan dari ekstrak bunga tumbuhan telang terhadap mencit putih jantan galur Swiss Webster.

Metode Penelitian

Bahan

Alat yang digunakan adalah kandang hewan, timbangan analitik, kaca arloji, spuit injeksi 1 ml, erlenmeyer, beaker gelas, gelas ukur, batang pengaduk, pipet ukur, pipet tetes, tabung reaksi, sonde oral, botol maserasi, *stopwatch*, destilasi vakum, dan *rotary evaporator*.

Bahan yang digunakan adalah bunga telang, aquadest, etanol, pakan standart, striknin base, tween 80, dan diazepam

Metode

Pengambilan Sampel

Bunga tumbuhan telang (*Clitoria ternatea* L.) di ambil dari Desa Talang Ubi, Megang Sakti, Musi Rawas, Sumatera Selatan, dan dideterminasi di Herbarium Universitas Andalas Jurusan Biologi FMIPA Universitas Andalas Padang.

Pembuatan Ekstrak Bunga Tumbuhan Telang (*Clitoria ternatea* L.)

500 gram bunga tumbuhan telang yang telah dikeringkan, diserbukkan dan diayak dengan mesh 40. Serbuk dimaserasi dengan etanol selama 3 x 5 hari. Maserat yang diperoleh diuapkan dengan destilasi vakum dan dilanjutkan dengan *rotary evaporator* hingga didapatkan ekstrak kental.

Identifikasi Kualitatif Kandungan Kimia

Identifikasi kualitatif kandungan kimia ekstrak bunga tumbuhan telang meliputi pemeriksaan adanya golongan senyawa seperti alkaloid, flavonoid, saponin, senyawa fenolik, dan steroid/terpenoid (Departemen Kesehatan RI, 1989).

Karakterisasi Ekstrak Bunga Tumbuhan Telang

Karakterisasi ekstrak yang dilakukan meliputi penetapan kadar air ekstrak etanol, kadar sari larut air, kadar sari larut etanol, kadar abu total dan rendemen sesuai dengan yang tertera pada Parameter Standar Umum Ekstrak Tanaman Obat (Departemen Kesehatan RI, 2000).

Perencanaan Dosis

Dosis ekstrak bunga tumbuhan telang yang digunakan pada penelitian merujuk pada dosis ekstrak daun tumbuhan telang yaitu 100, 200, dan 400 mg/kgbb yang memiliki efek sedatif pada mencit putih Jantan (Artanti & Ulfah, 2017). Diazepam sebagai pembanding digunakan dengan dosis 5 mg/kgbb serta strikinin base sebagai penginduksi digunakan dengan dosis 1 mg/kgbb (Vogel, 2002).

Parameter Pengukuran

Parameter pengukuran adalah waktu timbul kejang (*onset*), waktu pemulihan (*recovery*), dan pengukuran waktu kematian (*death time*).

Prosedur Pengujian

Hewan uji yang telah diaklimatisasi, dibagi menjadi 5 kelompok perlakuan. Masing-masing diberikan sediaan uji yang meliputi tween 80 1% sebagai kontrol, ekstrak bunga tumbuhan telang dengan dosis 100, 200, dan 400 mg/kgbb serta diazepam dengan dosis 5 mg/kgbb sebagai pembanding. Pemberian sediaan uji dilakukan selama 7 hari. Enam puluh menit setelah pemberian sediaan uji, di hari ke 7, semua kelompok perlakuan diinduksi dengan strikinin base dengan dosis 1 mg/kg bb secara intra peritoneal. Kemudian diamati waktu timbulnya kejang, waktu kematian dan waktu *recovery* dengan bantuan *stopwatch*.

Analisis Data

Data hasil penelitian di analisa dengan *Anova one way Duncan* dan *Pearson correlation* menggunakan SPSS 26.

Hasil dan Pembahasan

Hasil karakterisasi ekstrak bunga telang dan hasil pemeriksaan fitokimia dari bunga segar dan ekstrak bunga telang (*Clitoria ternatea L.*) disajikan pada tabel 1 dan tabel 2 di bawah ini :

Tabel 1. Karakterisasi ekstrak bunga telang (*Clitoria ternatea L.*)

Parameter Uji	Hasil	Syarat	Keterangan
Kadar Air	5,2113 % ± 0,2876	≤ 10 % (KemenKes RI, 2017)	Memenuhi syarat
Kadar Abu Total	6,8633 % ± 0,2317	≤ 9,5 % (KemenKes RI, 2017)	Memenuhi syarat
Kadar Abu Larut Asam	5,3825 % ± 0,3547	-	-
Kadar Abu Tidak Larut Asam	0,7176 % ± 0,1227	≤ 2 % (KemenKes RI, 2017)	Memenuhi syarat
Kadar Senyawa Larut Air	47,2432 % ± 1,6371	≥ 27 % (KemenKes RI, 2017)	Memenuhi syarat
Kadar Senyawa Larut Etanol	25,2135 % ± 0,6352	≥ 9 % (KemenKes RI, 2017)	Memenuhi syarat

Tabel 2. Skrining fitokimia dari bunga dan ekstrak bunga telang (*Clitoria ternatea L.*)

Kandungan	Reagen	Bunga	Ekstrak Bunga
Alkaloid	Mayer	+	+
Flavonoid	Mg/HCl	+	+
Triterpenoid	anhidrat asetat/HNO ₃	-	-
Steroid	anhidrat asetat/HNO ₃	+	+

Tannin	FeCl ₃	+	+
Saponin	busa	+	+
Glikosida	Molisch	+	+

Catatan :

- + : terdeteksi
- : tidak terdeteksi

Hasil determinasi tumbuhan yang dilakukan di Herbarium Universitas Andalas Jurusan Biologi FMIPA Universitas Andalas, menunjukan tumbuhan yang digunakan adalah *Clitoria ternatea* L dari Famili *Fabaceae*. Dari 500 gram serbuk bunga tumbuhan telang diperoleh ekstrak sebanyak 25 gram dengan rendemen 5%. Ekstrak yang diperoleh berwarna hijau kebiruan, bermasa kental, berbau spesifik, dan memiliki rasa yang pahit.

Penetapan karakterisasi non spesifik secara umum dari ekstrak bunga telang dilakukan terhadap kadar air, kadar abu total, kadar abu tidak larut asam, kadar abu larut asam, kadar senyawa larut air dan etanol. Hasil penetapan parameter non spesifik (Tabel 1), kadar air ekstrak bunga telang kurang dari 10%. Kadar air yang kurang dari 10% ini akan dapat meningkatkan kualitas dari ekstrak, dapat mencegah tumbuhnya jamur dan meningkatkan waktu penyimpanan dari ekstrak tersebut.

Kadar abu total dari ekstrak sebesar $6,8633 \pm 0,2317\%$. Angka ini menunjukkan bahwa ekstrak memenuhi persyaratan karena nilainya kurang dari 9,5%. Kadar abu total ini dapat memberikan informasi tentang kandungan mineral atau logam dari ekstrak bunga tumbuhan telang.

Hasil pemeriksaan terhadap kadar abu tidak larut asam dari ekstrak bunga tumbuhan telang adalah sebesar $0,7176 \pm 0,1227\%$. Kadar abu tidak larut asam ini memenuhi persyaratan karena tidak lebih dari 2%. Jadi tingkat kontaminasi mineral atau logam yang tidak larut asam dari ekstrak bunga tumbuhan telang cukup rendah.

Hasil pemeriksanan senyawa larut air dan etanol dari ekstrak bunga tumbuhan telang adalah $47,2432 \pm 1,6371\%$ dan $25,2135 \pm 0,6352\%$. Nilai ini melebihi dari batas minimal yang dipersyaratkan yaitu 27 dan 9%. Hal ini menunjukkan bahwa kandungan kimia dari ekstrak bunga tumbuhan telang yang meliputi senyawa yang bersifat non polar, semi polar maupun senyawa polar telah melebihi dari ketentuan yang ditetapkan oleh Farmakope Indonesia. Semua parameter pemeriksaan memenuhi persyaratan berdasarkan persyaratan yang ditetapkan oleh Departemen Kesehatan RI. Berdasarkan hasil karakterisasi tersebut dapat dinyatakan bahwa ekstrak bunga tumbuhan telang dapat digunakan untuk pengujian farmakologi.

Pengujian fitokimia dilakukan terhadap bunga segar dan ekstrak bunga tumbuhan telang. Tujuan pengujian fitokimia dari bunga segar dan ekstrak bunga tumbuhan telang adalah untuk menyatakan proses penyarian yang dilakukan relatif aman terhadap kandungan ekstrak bunga tumbuhan telang. Hasil pengujian fitokimia dari bunga dan ekstrak bunga tumbuhan telang memperlihatkan adanya kandungan kimia seperti, alkaloid, flavonoid, steroid, tannin, saponin dan glikosida (Tabel 2)

Tabel 3. Rata-rata waktu timbul kejang (*onset*), waktu kematian (*death time*) dan waktu pemulihan (*recovery*) dari semua kelompok perlakuan.

Kelompok Perlakuan	Onset \pm SD (detik)	Recovery \pm SD (detik)	Death time \pm SD (detik)
Tween 80 1%	$212,40 \pm 16,13^a$	-	$220,80 \pm 17,85^a$
Dosis EBTT 100 mg/kgbb	$291,60 \pm 22,14^b$	-	$430,00 \pm 40,32^b$
Dosis EBTT 200 mg/kgbb	$396,60 \pm 47,22^c$	-	$488,20 \pm 31,92^c$
Dosis EBTT 400 mg/kgbb	$532,20 \pm 39,92^d$	$191,40 \pm 18,03^b$	-
Diazepam 5 mg/kgbb	$637,80 \pm 21,54^e$	$70,20 \pm 4,32^a$	-

EBTT = Ekstrak bunga tumbuhan telang

Keterangan: Huruf *superscript* a sampai e menunjukkan perbedaan yang signifikan antar kelompok perlakuan ($p < 0,05$) berdasarkan uji *post hoc* Duncan dan *t independent*

Dosis ekstrak bunga tumbuhan telang yang digunakan berdasarkan aktifitas sedatif dari ekstrak daun tumbuhan telang yaitu 100, 200, dan 400 mg/kgbb. Obat-obat sedatif dan hipnotik juga merupakan obat pilihan yang digunakan pada penanganan kasus kejang seperti kejang demam, epilepsi dan lain-lain.

Sebagai penginduksi digunakan striknin base 1mg/kgbb, dimana striknin merupakan senyawa kimia yang dapat menyebabkan kejang yang kuat dan spesifik. Mekanisme kerja striknin sebagai penginduksi kejang adalah sebagai antagonis kompetitif terhadap transmisor penghambat glisin di daerah penghambatan pascasinaps di sistem susunan saraf pusat (Vogel, 2002).

Hasil pengujian efek antikonvulsan dengan parameter waktu timbulnya kejang (*onset*), waktu kematian (*death time*) dan waktu pemulihan (*recovery*). Hasil menunjukkan bahwa waktu *onset* timbulnya kejang dimiliki oleh kelompok pembanding yaitu diazepam dosis 5 mg/kgbb dengan waktu waktu *onset* $637,80 \pm 21,54$ (s) dan diikuti oleh ekstrak bunga tumbuhan telang dengan dosis 400, 200, dan 100 mg/kgbb. Waktu *recovery* dimiliki oleh diazepam dan ekstrak bunga tumbuhan telang dengan dosis 400 mg/kgbb. Sedangkan ekstrak dengan dosis 100 dan 200 mg/kgbb masih menimbulkan kematian pada hewan uji.

Hasil uji statistik *Anova One Way* untuk parameter *onset* pada 5 kelompok perlakuan menunjukkan nilai signifikansi sebesar 0,000. Hasil ini menandakan adanya respon yang berbeda antar kelompok perlakuan. Hasil uji lanjutan dengan *post Hoc Duncan* menunjukkan adanya 5 subset, yang menandakan adanya perbedaan aktivitas antar kelompok perlakuan. Onset kejang terlama di berikan oleh diazepam 5 mg/kgbb, diikuti oleh ekstrak bunga tumbuhan telang dengan dosis 400, 200 dan 100 mg/kgbb dan tween 80 2%.

Untuk parameter waktu kematian dari hasil uji *Anova one way* untuk ekstrak bunga tumbuhan telang dengan dosis 100, 200 mg/kgbb dan tween 80 2% dan uji lanjut dengan *post hoc Duncan* menunjukkan 3 subset. Hal ini menandakan ke tiga perlakuan tersebut menunjukkan respon yang berbeda. Waktu kematian yang terlama di berikan oleh ekstrak bunga tumbuhan telang dengan dosis 200 mg/kgbb, diikuti oleh dosis 100 mg/kgbb dan tween 80 2%.

Berdasarkan uji t tidak berpasangan untuk waktu pemulihan menunjukkan ada perbedaan yang signifikan antara ekstrak bunga tumbuhan telang dengan dosis 400 mg/kgbb dengan diazepam dengan dosis 5 mg/kgbb. Diazepam dengan dosis 5 mg/kgbb lebih cepat waktu pemulihannya dari ekstrak bunga tumbuhan telang dengan dosis 400 mg/kgbb.

Hasil uji dari *Pearson Correlation* untuk *onset* kejang menunjukkan nilai signifikansi 0,000 dengan nilai ($r = 0,98$). Hal ini menunjukkan adanya hubungan yang sangat kuat antara peningkatan dosis ekstrak tumbuhan bunga telang terhadap peningkatkan waktu timbulnya kejang.

Kandungan kimia yang berpotensi sebagai antikonvulsan adalah golongan flavonoid. Senyawa golongan flavonoida berpotensi untuk memodulasi reseptor asam γ -aminobutyric (GABA). Modulasi reseptor GABA akan meningkatkan aksi GABA_A dalam membuka saluran ion Cl⁻ pada membran sel saraf. Peningkatan influk ion klorida akan menurunkan potensial membran neuron. Penurunan potensial membran akan menurunkan timbulnya kejang. Senyawa flavonoid juga memiliki potensi sebagai antioksidan yang sangat tinggi dan dapat menghambat terjadinya stress oksidatif, sehingga dapat mengurangi gangguan aktifitas kerja dari sistem saraf pusat (Hanrahan, Chebib and Johnston, 2011). Dari hasil pengujian dan analisis dengan statistik, ekstrak bunga telang berpotensi untuk dikembangkan menjadi sediaan antikonvulsan herbal.

Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian yang dilakukan dapat disimpulkan bahwa ekstrak bunga telang dengan dosis 100, 200 dan 400 mg/kgbb memiliki potensi sebagai antikonvulsan dan peningkatan dosis pemberian ekstrak bunga telang dapat memperpanjang secara signifikan waktu timbulnya kejang.

Referensi

- Artanti, A. N., & Ulfah, M., 2017. The Effect of Co-Administration of Telang Leaves Ethanolic Extract Towards Fluoxetine's Sedative Effect on Male Balb/C Mice Based on Sleeping Duration Parameter. Indonesian Journal of Cancer Chemoprevention, 6 (1), 7. <https://doi.org/10.14499/indonesianjancanchemprev6iss1pp7-11>
- Budiman, M., Salendu, P. M., & Rompis, J. L., 2022. Pengaruh Riwayat Kejang Demam terhadap Kejadian

- Epilepsi pada Anak. *E-CliniC*, 11(1), 19–26. <https://doi.org/10.35790/ecl.v11i1.44268>
- Dipiro JT, Schwinghammer TL, dan Wells BG., 2015. *Pharmacotherapy Handbook 9Ed*. McGraw-Hill Education Companies, New York. Hlm 518, 529
- Gowda, G., Bhosle, V., Einstein, J. W., Das, K., & Benson Mathai, K., 2012. Evaluation of anticonvulsant activity of ethanolic leaves extract of *Desmodium triflorum* in mice. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, 22(3), 649–656. <https://doi.org/10.1590/S0102-695X2012005000019>
- Hanrahan, J. R., Chebib, M., & Johnston, G. A. R., 2011. Flavonoid modulation of GABA A receptors. *British Journal of Pharmacology*, 163(2), 234–245. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01228.x>
- Hesdorffer, D. C., Benn, E. K. T., Bagiella, E., Nordli, D., Pellock, J., Hinton, V., & Shinnar, S., 2011. Distribution of febrile seizure duration and associations with development. *Annals of Neurology*, 70(1), 93–100. <https://doi.org/10.1002/ana.22368>
- Jameson JL, Kasper DL, Longo DL, Fauci AS, and Hauser SL., 2018. *Harrison's Principles of Internal Medicine 20th Edition*. McGraw-Hill Education. New York
- Katzung, B. G., 2018. *Basic and Clinical Pharmacology 14th ed*. McGraw-Hill, Education Companies, New York.
- Kementerian Kesehatan RI., 2017. *Farmakope Herbal Indonesian, Edisi II*. Departement Kesehatan Republik Indonesia. Jakarta. Hlm. 31
- Manu, G., Padmanabha, S. T., Chandrakantha, T., & Ravishankar, M., 2017. Evaluation of anticonvulsant activity of ethanolic extract of leaves of *Ocimum sanctum* (Tulsi) in albino rats. *National Journal of Physiology, Pharmacy and Pharmacology*, 7(7), 762–765. <https://doi.org/10.5455/njppp.2017.7.0308122032017>
- Mora-Pérez, A., & Hernández-Medel, M. de. R., 2016. Anticonvulsant activity of methanolic extract from *Kalanchoe pinnata* (Lam.) stems and roots in mice: A comparison to diazepam. *Neurología (English Edition)*, 31(3), 161–168. <https://doi.org/10.1016/j.nrleng.2015.06.004>
- Mukherjee, P. K., Kumar, V., Mal, M., & Houghton, P. J., 2007. *Acorus calamus*: Scientific validation of ayurvedic tradition from natural resources. *Pharmaceutical Biology*, 45(8), 651–666. <https://doi.org/10.1080/13880200701538724>
- Obese, E., Biney, R. P., Henneh, I. T., Adakudugu, E. A., Anokwah, D., Agyemang, L. S., Woode, E., & Ameyaw, E. O., 2021. The Anticonvulsant Effect of Hydroethanolic Leaf Extract of *Calotropis procera* (Ait) R. Br. (Apocynaceae). *Neural Plasticity*, 2021. <https://doi.org/10.1155/2021/5566890>
- Schwinghammer, T. L., DiPiro, J. T., Ellingrod, V. L., & DiPiro, C. V., 2021. *Pharmacotherapy Handbook (11th ed.)*. Mc Graw Hill / Medical.
- Shilpi, J. A., Taufiq-Ur-Rahman, M., Uddin, S. J., Alam, M. S., Sadhu, S. K., & Seidel, V., 2006. Preliminary pharmacological screening of *Bixa orellana* L. leaves. *Journal of Ethnopharmacology*, 108(2), 264–271. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2006.05.008>
- Tahmasebi, E., Monsef-Esfahani, H., Vazirian, M., Sharafi-Badr, P., Sharifzadeh, M., & Sadati Lamardi, S. N., 2024. Anticonvulsant effects of *Paeonia daurica* subsp. *macrophylla* root extracts in pentylenetetrazol-induced seizure models in mice. *Neurologia*, 39(4), 329–339. <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2021.08.003>
- Ugwah-Oguejiofor, C. J., Eze, U. A., Bello, S. O., Etuk, E. U., Ameh, G. I., & Ugwah, O. M., 2016. Anticonvulsant and sedative activities of aqueous leave extract of *Leucas martinicensis* (Jacq.) R. Br. *Nigerian Journal of Basic and Applied Sciences*, 23(2), 87. <https://doi.org/10.4314/njbas.v23i2.1>
- Vogel. G. H., 2002. *Drug Discovery and Evaluation, Pharmacology Assay (2nd Edition)*. New York: Springer