

**AKTIVITAS PENGHAMBATAN ENZIM α -GLUKOSIDASE,
SITOTOKSISITAS, DAN KANDUNGAN SENYAWA FITOKIMIA DARI
DELAPAN TANAMAN OBAT INDONESIA**

Risma Marisi Tambunan¹, Ummu Mastna Zuhri¹, Ameria¹

¹Fakultas Farmasi Universitas Pancasila Jakarta

Jl. Srengseng Sawah, Jagakarsa, Jakarta

Corresponding author email: ummu.zuhri@yahoo.com

ABSTRAK

Mekanisme kerja dari obat antidiabetes salah satunya adalah dengan menginhibisi aktivitas enzim α -glukosidase, sehingga pemecahan senyawa polisakarida menurun dan penyerapannya berkurang. Pengobatan diabetes menggunakan tanaman obat telah dilakukan sejak jaman dahulu. Delapan tanaman obat yang sering kali digunakan untuk pengobatan diabetes di Indonesia adalah daun pulai (*Alstonia scholaris* (L.)R.Br.), daun sembung (*Blumea balsamifera* (L.)D.C.), daun pepaya (*Carica papaya* L.), daun johar (*Senna siamea* L.), daun kumis kucing (*Orthosiphon aristatus* (Blume)Miq.), daun jambu biji (*Psidium guajava* L.), herba meniran (*Phyllanthus niruri* L.), dan buah pare (*Momordica charantia* L.). Dalam penelitian ini diteliti aktivitas penghambatan enzim α -glukosidase, sitotoksitas, dan kandungan senyawa fitokimia dari delapan tanaman obat yang sudah terbukti secara empiris sebagai antidiabetes. Masing-masing tanaman diekstraksi menggunakan metode maserasi kinetik menggunakan etanol 70% dan diuji aktivitas penghambatan enzim α -glucosidase secara *in vitro*, *brine shrimp lethality test* (BSLT), dan penapisan senyawa fitokimia meliputi alkaloid, flavonoid, saponin, tanin, steroid triterpenoid, minyak atsiri, dan kumarin. Hasil pengujian penghambatan enzim α -glucosidase menunjukkan aktivitas penghambatan (IC_{50} dalam bpj) tertinggi pada herba meniran (29,48), diikuti oleh daun pulai (53,36), daun pepaya (58,63), daun johar (66,97), daun sembung (91,42), daun kumis kucing (131,20), dan buah pare (132,98). uji sitotoksitas (LC_{50} dalam bpj) menunjukkan aktivitas tertinggi dimiliki oleh daun johar (62,52), diikuti oleh herba meniran (72,96), daun jambu biji (74,11), daun pulai (85,47), daun pepaya (90,84), buah pare (96,25), daun kumis kucing (97,25), dan daun sembung (118,36). Penapisan fitokimia menunjukkan bahwa daun pulai, daun johar, dan daun jambu biji memiliki kedelapan metabolit sekunder; daun sembung tidak memiliki alkaloid dan kumarin; daun pepaya tidak memiliki minyak atsiri; daun kumis kucing dan herba meniran tidak memiliki alkaloid; dan buah pare tidak memiliki tanin dan kuinon.

Kata kunci : antidiabetes, α -glukosidase, BSLT, tanaman obat

ABSTRACT

*Mechanism of antidiabetic drugs including α -glucosidase enzyme inhibition, so that the polysaccharides breakdown are decreasing and glucose absorption are less. Diabetic treatment using medicinal plants has been carried out for a long time, eight of medicinal plants that frequently used in Indonesia are alstonia leaves (*Alstonia scholaris* (L.)R.Br.), blumea leaves (*Blumea balsamifera* (L.)D.C.), carica leaves (*Carica papaya* L.), senna leaves (*Senna siamea* L.), orthosiphon leaves (*Orthosiphon aristatus* (Blume)Miq.), psidium leaves (*Psidium guajava* L.), phyllanthus herbs (*Phyllanthus niruri* L.), and momordica fruit (*Momordica charantia* L.). In this present study, we examined the α -glucosidase inhibitory activity, cytotoxicity, and phytochemical constituents of eight Indonesian medicinal plants which empirically used as anti diabetic. Each of medicinal plants were extracted by kinetic maceration using 70% ethanol and examined using *in vitro* alpha glucosidase enzyme assay, *brine shrimp lethality test* (BSLT), and screened its phytochemical constituents including alkaloid, flavonoid, saponin, tannin, steroid triterpenoid, essential oil, and coumarin.*

triterpenoid, essential oil, and coumarine. The result of α -glucosidase enzyme assay showed highest inhibitory activity (IC_{50} in ppm) owned by *phyllanthus* herbs (29,48), followed by *alstonia* leaves (53,36), *carica* leaves (58,63), *senna* leaves (66,97), *blumea* leaves (91,42), *orthosiphon* leaves (131,20), and *momordica* fruit (132,98). Cytotoxicity test (LC_{50} in ppm) showed the highest activity owned by *senna* leaves (62,52), followed by *phyllanthus* herbs (72,96), *psidium* leaves (74,11), *alstonia* leaves (85,47), *carica* leaves (90,84), *momordica* fruit (96,25), *orthosiphon* leaves (97,25), and *blumea* leaves (118,36). Phytochemical screening showed that *alstonia* leaves, *senna* leaves, and *psidium* leaves have all eight secondary metabolites; *blumea* leaves do not have alkaloids and coumarins; *carica* leaves do not have essential oil; *orthosiphon* leaves and *phyllanthus* herbs do not have alkaloids; and *momordica* fruit do not have tannin and quinones. This result prove that those medicinal plants are active and have potential source for natural antidiabetic treatment. Therefore, it need to be examined more intensively to find out its active phytochemical constituents.

Keywords : antidiabetic, alpha glucosidase, BSLT, medicinal plants

PENDAHULUAN

Diabetes mellitus merupakan penyakit terpenting yang melibatkan kelenjar endokrin pankreas. Manifestasi utama diabetes adalah terjainya gangguan metabolisme hiperglikemia. Diabetes mellitus memiliki beberapa gejala khas, yaitu *poliuria*, *polidipsia*, *polifagia*, berkurangnya berat badan, *asthenia*, pandangan menjadi kabur, luka yang sukar sembuh, dan mudah terjadi iritasi. Seseorang disebut menderita diabetes apabila gejala di atas timbul dalam waktu lama, dengan kadar glukosa darah normal $> 200\text{mg/dL}$, sedangkan kadar glukosa darah saat puasa $> 126 \text{ mg/dL}$ (Dept. Farmakologi dan Terapeutik FKUI, 2007).

Berbagai pengobatan untuk mencegah dan mengatasi diabetes telah dikembangkan, termasuk pula penggunaan berbagai macam tanaman obat. Berdasarkan pengamatan penulis, beberapa tanaman obat yang diyakini oleh masyarakat dapat menurunkan kadar glukosa darah antara lain daun pulai, daun sembung, daun pepaya, daun johar, daun kumis kucing, daun jambu biji, herba meniran dan buah pare.

Nilubon dkk. (2006) melaporkan bahwa pemberian oral ekstrak daun pulai (*Alstonia scholaris* L.) pada tikus jantan terbukti mampu menurunkan kadar gula darah. Kalyan dkk. (2013) melaporkan bahwa ekstrak daun sembung (*Blumea balsamifera* (L.)DC) mampu menurunkan kadar glukosa darah pada streptozotosin tikus. Penelitian yang

dilakukan oleh Samuel (2013) melaporkan bahwa ekstrak daun pepaya (*Carica papaya* L.) dapat meningkatkan persentase aktivitas penghambatan enzim a-amylase. Kumar dkk. (2010) melaporkan adanya penurunan kadar gula darah pada tikus yang telah diinduksi glukosa oleh ekstrak daun johar (*Senna siamea* L.). Mohamed (2011) melaporkan bahwa ekstrak daun kumis kucing (*Orthosiphon aristatus* (Blume)Miq.) pada tikus menggunakan *subcutaneous glucose tolerance test* positif menurunkan kadar gula darah. Pemberian ekstrak etanolik daun jambu biji (*Psidium guajava* L.) secara per oral dilaporkan mampu menurunkan kadar gula darah pada tikus Wistar (Mazumdar dkk., 2015). Ekstrak herba meniran (*Phyllanthus niruri* L.) (Okoli dkk., 2010) dan Ekstrak buah pare (*Momordica charantia* L.) (Jaipul dkk., 2011) juga dilaporkan memiliki efek antidiabetik.

Penelitian ini menguji aktivitas antidiabetik ekstrak etanolik dari delapan macam tanaman obat menggunakan metode penghambatan terhadap aktivitas enzim α -glukosidase secara *in vitro* dengan menggunakan akarbose sebagai kontrol positif. Dalam penelitian ini juga dilakukan uji toksisitas secara BSLT (*Brine Shrimp Lethality Test*) sebagai uji pendahuluan hayati.

METODE

Penyiapan Bahan Tanaman Obat.
Kedelapan tamaman obat diperoleh dari

Badan Penelitian Tanaman Rempah dan Obat (BALITRO) kemudian dideterminasi di Herbarium Bogoriense, Bidang Botani Pusat Penelitian Biologi-LIPI Bogor dan di Pusat Konservasi Tumbuhan-Kebun Raya Bogor. Tanaman obat kemudian dikeringkan menggunakan oven, dan dihaluskan hingga derajat halus tertentu, yaitu ayakan 4/18.

Ekstraksi. Sebanyak 350 gram masing-masing simplisia diekstraksi dengan cara maserasi menggunakan pelarut etanol 70%. Satu bagian serbuk kering dari masing-masing simplisia dimerasasi selama 4 jam. Maserat dipisahkan dan proses diulangi hingga didapatkan maserat yang cenderung jernih. Semua maserat dikumpulkan dan dipekatkan dengan penguap vakum serta diuapkan di atas penangas air pada temperaturnya 40°C hingga diperoleh ekstrak kental.

Penapisan Fitokimia. Ekstrak kental dari masing-masing tanaman diuji kandungan fitokimianya terhadap senyawa flavonoid, alkaloid, tanin, kumarin, saponin, kuinon, steroid triterpenoid, dan minyak atsiri menurut metode Farnsworth (1996).

Uji BSLT. Tahap ini dilakukan mengikuti metode Meyer (1982). Disiapkan sembilan vial untuk tiga tingkat konsentrasi yaitu 1000, 100, dan 10 bpj dan 1 vial untuk kontrol masing konsentrasi. Larutan induk dibuat dengan 50 mg ekstrak yang dilarutkan dalam 5 mL pelarut yang sesuai. Jika sampel sukar larut dalam air laut, tambahkan dimetilsulfoksida (DMSO) 1% sebanyak 0,1 μ L. Ke dalam masing-masing vial dimasukkan air laut kira-kira 3 mL dan 10 ekor nauplii udang laut, selanjutnya ditambahkan air laut sampai diperoleh 5 mL. Untuk setiap konsentrasi dilakukan 3 kali pengulangan. Dihitung tingkat kematian dengan membandingkan antara jumlah larva yang mati dibagi dengan jumlah total larva.

Uji Inhibisi α -Glukosidase. Dilakukan dalam larutan dapar fosfat pH 7 konsentrasi 0,01; 0,1; dan 0,2 M serta ditambahkan p-nitrofenil- α -D-glukopiranosa 2 mM sebelum diuji menggunakan microplate reader. Digunakan *bovine serum albumin* sebagai pembawa enzim α -glukosidase. Larutan uji dibuat dalam lima konsentrasi berbeda untuk masing-masing ekstrak, yaitu 25, 75, 125, 175, dan 225 μ L/mL. Campuran

larutan yang siap diuji diinkubasi selama 25 menit pada suhu 37°C. Inkubasi dihentikan dengan menambahkan 1000 μ L natrium karbonat 0,2 M. Jumlah p-nitrofenol yang dibebaskan diukur menggunakan spektrofotometer *absorbance microplate reader* pada panjang gelombang 405 nm. Hal tersebut juga dilakukan untuk larutan uji tanpa enzim, serta larutan standar akarbose dan kuersetin baik menggunakan enzim maupun tanpa menggunakan enzim, larutan kontrol, dan larutan blanko.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil determinasi tanaman menunjukkan bahwa kedelapan tanaman obat yang digunakan dalam penelitian ini adalah benar daun pulai (*Alstonia scholaris* (L.)R.Br.), daun sembung (*Blumea balsamifera* (L.)D.C.), daun pepaya (*Carica papaya* L.), daun johar (*Senna siamea* L.), daun kumis kucing (*Orthosiphon aristatus* (Blume)Miq.), daun jambu biji (*Psidium guajava* L.), herba meniran (*Phyllanthus niruri* L.), dan buah pare (*Momordica charantia* L.).

Penapisan fitokimia bertujuan untuk mengidentifikasi golongan senyawa kimia metabolit sekunder yang terkandung di dalam ekstrak sebagai golongan senyawa yang memiliki aktivitas hayati. Dari hasil penelitian ini diketahui bahwa daun pulai, daun johar, dan daun jambu biji memiliki kedelapan kandungan senyawa fitokimia yang diuji (Tabel 1). Daun sembung tidak memiliki golongan senyawa alkaloid dan saponin, daun pepaya tidak memiliki golongan senyawa minyak atsiri, daun kumis kucing dan herba meniran tidak memiliki senyawa golongan alkaloid, dan buah pare tidak memiliki senyawa golongan kuinon.

Tabel 1. Hasil Penapisan Fitokimia ekstrak Etanol dari Delapan Simplisia

| No. | Penapisan fitokimia | A | B | C | D | E | F | G | H |
|-----|----------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| 1 | Alkaloid | + | - | + | + | - | + | - | + |
| 2 | Flavonoid | + | + | + | + | + | + | + | + |
| 3 | Saponin | + | - | + | + | + | + | + | + |
| 4 | Tanin : | | | | | | | | |
| | -Katekuat | + | + | + | + | + | + | + | - |
| | -Galat | + | + | + | + | + | + | + | - |
| 5 | Kuinon | + | + | + | + | + | + | + | - |
| 6 | Steroid/Triterpenoid | +/+ | -/+ | +/+ | -/+ | +/+ | +/+ | -/+ | +/+ |
| 7 | Kumarin | + | - | + | + | + | + | + | + |
| 8 | Minyak atsiri | + | + | - | + | + | + | + | + |

Keterangan :

A = Daun Pulai
B = Daun Sembung
C = Daun Pepaya
D = Daun Johar

E = Daun Kumis kucing
F = Daun Jambu biji
G = Herba Meniran
H = Buah Pare

Ekstrak delapan jenis simplisia diuji aktivitas hayatinya menggunakan metode BSLT dengan tiga konsentrasi berbeda, yaitu 1000, 100, 10 bpj. Hasil pengujian toksisitas dengan metode BSLT terhadap ekstrak delapan jenis simplisia menunjukkan adanya efek hayati. Menurut Meyer (1982), suatu sampel dikatakan memperlihatkan toksisitas terhadap larva udang bila mempunyai $LC_{50} < 1000$ bpj.

Hasil uji aktivitas hayati (Tabel 2) menunjukkan bahwa hasil uji aktivitas hayati (LC_{50}) pada ekstrak daun sembung (118,36 bpj) kurang aktif dibandingkan ekstrak dari simplisia lain. Hal ini diduga berkaitan dengan kandungan senyawa daun sembung, dimana hanya memiliki golongan senyawa flavonoid, tanin, kuinon, steroid/triterpenoid dan minyak atsiri. Sedangkan daun johar menunjukkan hasil uji aktivitas hayati yang paling aktif dibandingkan ekstrak dari simplisia lain dengan nilai LC_{50} yang paling rendah, yaitu 62,52 bpj. Kandungan senyawa kimia daun johar memiliki efek hepatoprotektif yang dapat menghambat kerusakan hati. Sifat toksik dari daun johar diperkirakan disebabkan oleh kandungan senyawa yang ada di dalamnya, yaitu senyawa flavonoid, alkaloid yang akan merangsang sel-sel fagosit untuk melakukan respon fagositosis terhadap larva udang *Artemia salina* Leach.

Tabel 2. Hasil Uji BSLT Ekstrak Etanol dari Delapan Simplisia

| Eksipik | Dosis (bpj) | Log Dosis (X) | % Kematian | Punkt Kematian (%) | LC_{50} (bpj) |
|-------------------|-------------|---------------|------------|--------------------|-----------------|
| Daun Pulai | 1000 | 3 | 100 | 8,09 | 85,4709 |
| | 100 | 2 | 47 | 4,92 | |
| | 10 | 1 | 12 | 3,82 | |
| Daun Sembung | 1000 | 3 | 100 | 8,09 | 118,3586 |
| | 100 | 2 | 31 | 4,50 | |
| | 10 | 1 | 9 | 3,66 | |
| Daun Pepaya | 1000 | 3 | 97,78 | 7,01 | 90,8448 |
| | 100 | 2 | 41,67 | 4,79 | |
| | 10 | 1 | 15,69 | 3,99 | |
| Daun Johar | 1000 | 3 | 100 | 8,09 | 62,5173 |
| | 100 | 2 | 57,89 | 5,20 | |
| | 10 | 1 | 17,39 | 4,06 | |
| Daun Kumis Kucing | 1000 | 3 | 100 | 8,09 | 97,2523 |
| | 100 | 2 | 45,45 | 4,88 | |
| | 10 | 1 | 6,25 | 3,47 | |
| Daun Jambu Biji | 1000 | 3 | 100 | 8,09 | 74,1140 |
| | 100 | 2 | 50 | 5,00 | |
| | 10 | 1 | 16,33 | 4,02 | |
| Herba Meniran | 1000 | 3 | 100 | 8,09 | 72,9625 |
| | 100 | 2 | 57,14 | 5,18 | |
| | 10 | 1 | 11,11 | 3,78 | |
| Buah Pare | 1000 | 3 | 100 | 8,09 | 96,2498 |
| | 100 | 2 | 44,12 | 4,85 | |
| | 10 | 1 | 8,16 | 3,60 | |

Ekstrak etanol 70% daun pulai (*Alstonia scholaris* (L.) R. Br.), daun sembung (*Blumea balsamifera* (L.)DC.), daun pepaya (*Carica papaya* L.), daun johar (*Senna siamea* L.), daun kumis kucing (*Orthosiphon aristatus* (Blume)Miq.), daun jambu biji (*Psidium guajava* L.), herba meniran (*Phyllanthus niruri* L.) dan buah pare (*Momordica charantia* L.) dilakukan uji aktivitas penghambatan enzim α -glukosidase dengan akarbose dan kuersetin sebagai kontrol positif. Hasil pengujian aktivitas penghambatan enzim α -glukosidase terhadap ekstrak menunjukkan adanya efek hipoglikemik. Enzim α -glukosidase menghidrolisis *p*-nitrofenil- *a*-D- glukopiranosida menjadi *p*-nitrofenol yang berwarna kuning. Aktivitas penghambatan ekstrak terhadap α -glukosidase ditentukan dari serapan *p*-nitrofenol yang terbentuk dan diukur dengan Spektrofotometer ELISA Reader pada panjang gelombang 405 nm. Nilai IC_{50} merupakan bilangan yang menunjukkan konsentrasi ekstrak (bpj) yang mampu menghambat 50% aktivitas enzim α -glukosidase.

Tabel 3. Hasil Uji Aktivitas Penghambatan Enzim α -Glukosidase ekstrak dari Delapan Simplisia

| No. | Bahan | [IC_{50} (bpj)] | % Inhibisi (225 μ g/mL) (%) |
|-----|-------------------|--------------------|------------------------------------|
| 1 | Daun pulai | 53,36 | 87,95 |
| 2 | Daun sembung | 91,42 | 89,33 |
| 3 | Daun pepaya | 58,63 | 91,78 |
| 4 | Daun johar | 66,97 | 85,62 |
| 5 | Daun kumis kucing | 131,20 | 87,11 |
| 6 | Daun jambu biji | 99,21 | 88,99 |
| 7 | Herba meniran | 29,48 | 92,36 |
| 8 | Buah pare | 132,98 | 82,21 |
| 9 | Kuersetin | 115,22 | 82,37 |
| 10 | Akarbose | 41,14 | 90,61 |

Dari data Tabel 3 menunjukkan bahwa % inhibisi dari delapan jenis eksrak pada kadar tertinggi (225 μ g/mL) memiliki % inhibisi terkuat pada herba meniran sebesar 92,36%. Hasil uji aktivitas penghambatan terhadap enzim α -glukosidase pada ekstrak etanol 70% masing-masing simplisia menunjukkan nilai IC_{50} yang mendekati nilai IC_{50} kontrol positif berupa akarbose dan kuersetin. Kekuatan penghambatan enzim α -glukosidase dari herba meniran bahkan lebih tinggi dibanding kuersetin dan akarbose.

Pada ekstrak etanol 70% herba meniran menunjukkan hasil yang lebih aktif dibandingkan ekstrak etanol 70% dari simplisia lain dengan nilai IC_{50} 29,48 bpj. Hal ini diduga disebabkan adanya kandungan senyawa golongan polifenol seperti flavonoid, saponin dan tanin yang diperkirakan berada dalam jumlah yang cukup besar pada herba meniran sehingga dapat menurunkan kadar gula dalam darah (Okoli dkk., 2010). Dari data pada Tabel 3, dapat disimpulkan bahwa ekstrak etanol 70% dari delapan jenis simplisia memiliki efek penghambatan terhadap enzim α -glukosidase secara *in-vitro*, sehingga dapat diindikasikan sebagai obat berbasis bahan alam sebagai antidiabetes.

KESIMPULAN

Hasil uji aktivitas hayati secara BSLT pada kedelapan ekstrak menunjukkan bahwa ekstrak etanol 70% delapan jenis simplisia yang diteliti memiliki aktivitas hayati terhadap *Artemia salina* Leach. Aktivitas (LC_{50}) yang paling tinggi adalah daun johar 62,52 bpj, diikuti herba meniran 72,96 bpj, dan yang memiliki aktivitas terendah adalah daun sembung 118,36 bpj.

Hasil uji penghambatan aktivitas enzim α -glukosidase menunjukkan bahwa ekstrak etanol 70% masing-masing simplisia memiliki aktivitas penghambatan terhadap enzim α -glukosidase secara *in-vitro* dan dapat diindikasikan sebagai antidiabetes. Ekstrak herba meniran memiliki persen inhibisi yang lebih tinggi dari kontrol positif akarbose dan kuersetin, dengan % inhibisi sebesar 92,36%, dan IC_{50} sebesar 29,48 bpj.

DAFTAR PUSTAKA

Jurnal:

Jaipul S, Emmanuel C, Gunasekar M, Huba Kalasz, Ernest Adeghate. 2011: Medicinal Chemistry of the Anti-Diabetic Effects of *Momordica charantia*: Active Constituents and Modes of Actions, *The Open Medicinal Chemistry Journal*, vol 5, hal. 70-77.

Kalyan R, Shubhankar S, Subhasis B, Wasif A, Mariappan, 2013: In vivo Assesment of Antidiabetic and Antioxidant Activities of *Blumea balsamifera* in Streptozotocin-diabetic Rats, *Research Journal of Medicinal Plant*, 7 (1): 48-57.

Kumar, S., Kumar, V., Om Prakash, 2010: Antidiabetic and anti-lipemic effects of *Cassia siamea* leaves extract in streptozotocin induced diabetic rats, *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine*, 871-873.

Mazumdar, S., Akter, R., dan Talukder, D., 2015: Antidiabetic and antidiarrhoeal effects on ethanolic extract of *Psidium guajava* (L.) Bat. leaves in Wister rats (Article), *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*, Volume 5, Issue 1, Pages 10-14.

Mohamed, Elsnoussi A.H. Antihyperglycemic Effect of *Orthosiphon stamineus* Benth Leaves Extract and its Bioassay Guided Fractions, 2011, *Molecules*, 1420-3049.

Nilubon J, Megh RB, Jun Kawabata, 2007: α -Glukosidase inhibitors from Devil tree (*Alstonia scholaris*), *Food Chemistry*, 103 1319-1323.

Okoli, C.O., Ibiam, A.F., Ezike, A.C., Akah, P.A., Okoye,T.C., 2010: Evaluation of

antidiabetic potentials of *Phyllanthus niruri* in alloxan diabetic rats, *African Journal of Biotechnology*, Vol 9(2), hal. 248-259.

Samuel C., 2013: The inhibitory effect of *Carica papaya* leaf Extracts on Alpha Amylase: *Universal Journal of Pharmacy*.

Buku:

Maxwell, J.C., 1892: *A Treatise on Electricity and Magnetism*, 3rd ed., vol. 2. Oxford, Clarendon, 68-73.

Departemen Farmakologi dan Terapeutik Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, 2007: *Farmakologi dan Terapi*. Edisi 5., Jakarta: Balai Penerbit FKUI, h.481; 483; 485; 493.

Farnsworth, NR., 1996: *Biological and phytochemical Screening of Plan*, Chicago : Departement of Pharmacognosy and Pharmacology College of Pharmacy University of Minoly at the Medical Centre.