

AKTIVITAS ANTIPLASMODIAL EKSTRAK METANOL BEBERAPA TUMBUHAN OBAT HERBAL SECARA *IN VIVO*

Sri Atun dan Retno Arianingrum

Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Negeri Yogyakarta
Jl. Colombo No. 1 Yogyakarta 55281
Email: Atun_1210@yahoo.com

Abstrak

Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui aktivitas antiplasmodial dari ekstrak metanol tiga jenis spesies tumbuhan, yaitu pegagan, meniran, dan pulai. Metode penelitian yang akan dilakukan adalah dengan melakukan eksperimen di laboratorium, yang diawali dengan pemilihan dan pengumpulan tiga jenis sampel tumbuhan serta dilakukan determinasi di laboratorium Biologi UGM. Selanjutnya dari berbagai jaringan tumbuhan yang biasa digunakan untuk pengobatan, seperti pegagan (semua bagian tumbuhan), meniran (semua bagian tumbuhan), dan pulai (kulit batang), dilakukan ekstraksi secara maserasi dengan pelarut metanol. Ekstrak metanol dari masing-masing spesies tumbuhan dikeringkan dan digunakan untuk uji aktivitas biologi sebagai antiplasmodial secara *in vivo*. Uji aktivitas antiplasmodial secara *in vivo* dilakukan dengan cara *4 days suppressive test* pada mencit Swiss yang diinfeksi *P. berghei*. Mencit dibagi menjadi kelompok kontrol (tanpa bahan uji) dan kelompok perlakuan masing-masing menggunakan 5 ekor mencit. Jumlah kelompok perlakuan 5 (lima) sesuai dengan peringkat dosis ekstrak yang digunakan, yaitu 37,25; 62,5; 125; 250; dan 500 mg/BB. Hasil penelitian uji aktivitas antiplasmodial secara *in vivo* ekstrak metanol kulit batang pulai menunjukkan nilai efektivitas dosis (ED_{50}) sebesar 29,78 mg/BB yang termasuk dalam kategori sangat baik, sedangkan aktivitas antiplasmodial dari ekstrak pegagan dan meniran masing-masing dengan ED_{50} sebesar 970,29 dan 1018,59 mg/BB, sehingga termasuk dalam kelompok tidak aktif.

Kata kunci: pegagan (*Centella asiatica*), meniran (*Phyllanthus niruri*); pulai (*Alstonia scholaris*), antiplasmodial (antimalaria)

Abstracts

The purpose of this study was to determine antiplasmodial activity of methanol extracts of three plant species, namely pegagan, meniran, and pulai. The research method adopted is to conduct experiments in the laboratory, which begins with the selection and collection of three types of samples as well as performed in the laboratory determination of Biology UGM. Furthermore, from a variety of plant tissues used for treatment, such as pegagan (all parts of the plant), meniran (all parts of the plant), and Pulai (bark), extraction by maceration with methanol. Methanol extracts of each plant species are dried and used to test biological as antiplasmodial activity *in vivo*. Antiplasmodial activity test by 4 days suppressive in mice infected of *P. berghei*. Mice were divided into control group (no test material) and each treatment group using 5 mice. Number of treatment group 5 (five) in accordance with the ranking extract dose used, ie 37.25, 62.5, 125, 250, and 500 mg / BB. The results test *in vivo* antiplasmodial activity of methanol extract of bark showed the effectiveness of pulai dose (ED_{50}) of 29.78 mg/BB is included in the excellent category, while the antiplasmodial activity of extract of pegagan and meniran each with ED_{50} of 970,29 and 1018.59 mg / BB, so including in the inactive group.

Keywords: pegagan (*Centella asiatica*), meniran (*Phyllanthus niruri*); pulai (*Alstonia scholaris*), antiplasmodial (antimalaria)

PENDAHULUAN

Indonesia termasuk salah satu negara “megadiversity” yang kaya akan keanekaragaman hayati. Diperkirakan di dunia terdapat lebih dari 250.000 jenis tumbuhan tinggi, dan lebih dari 60 % dari jumlah ini merupakan tumbuhan tropika. Sebagian tumbuhan tersebut telah dimanfaatkan untuk mengobati berbagai penyakit. Beberapa penelitian etnomedika yang tercatat dalam dokumen kuno dari beberapa wilayah Indonesia telah diketahui sebanyak 78 spesies tumbuhan yang digunakan oleh 34 etnis untuk mengobati penyakit malaria, 30 etnis memanfaatkan 133 spesies tumbuhan untuk mengobati penyakit demam, 30 etnis memanfaatkan 110 spesies tumbuhan untuk mengobati gangguan pencernaan, dan 27 etnis memanfaatkan 98 spesies tumbuhan untuk mengobati penyakit kulit. Namun demikian, agar tumbuhan tersebut dapat dikembangkan sebagai obat modern dan dilestarikan perlu dilakukan penelitian yang berkelanjutan, sehingga dapat diketahui jenis senyawa bioaktifnya dan khasiatnya untuk mengobati penyakit-penyakit tersebut (Sudarman M & Harsono R, 1989; Dina N., 2004). Tiga jenis tumbuhan yang sering disebut dalam berbagai dokumen kuno

sebagai obat malaria dan belum dilaporkan kandungan kimianya atau belum tuntas diteliti adalah pegagan (*Centella asiatica* L), meniran (*Phyllanthus niruri* L), dan pulai (*Alstonia scholaris* L).

Tujuan dari penelitian adalah untuk mengetahui aktivitas antiplasmodial dari ekstrak metanol tiga jenis tumbuhan seperti pegagan (*Centella asiatica* L), meniran (*Phyllanthus niruri* L), dan pulai (*Alstonia scholaris* L), yang berdasarkan hasil penelitian etnomedika telah digunakan sebagai obat antimalaria maupun demam. Dari penelitian ini diharapkan dapat mengembangkan dan melestarikan potensi tumbuhan obat tersebut sebagai obat herbal yang terstandar sebagai antiplasmodial atau obat malaria.

Pegagan atau *Centella asiatica* (Linn) termasuk famili Apiaceae, di beberapa daerah dikenal dengan nama *pegaga* (Aceh), rumput kaki kuda (Melayu), gan gasan (Madura), tapal kuda (Bali), *wisu-wisu* (Makasar), *sandan* (Papua) (Dalimarta, 2003). Menurut Cronquist (1981), famili Apiaceae terdiri dari 300 genus dan 3000 spesies. Apiaceae banyak tumbuh di daerah beriklim sedang di belahan bumi sebelah utara, dan ditemukan juga di pegunungan daerah tropika, namun sekarang sudah mulai

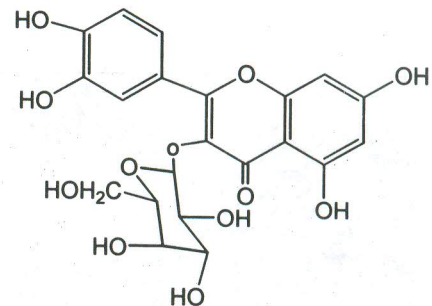
dibudidayakan di kebun tumbuhan obat. Tumbuhan *pegagan* seperti pada Gambar 1.



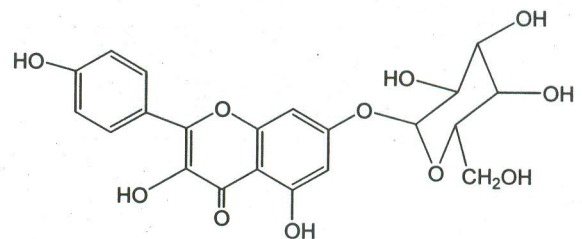
Gambar 1. Tumbuhan *Pegagan*

Menurut de Padua (1999) kegunaan utama dari berbagai jaringan tumbuhan *pegagan* adalah untuk menyembuhkan penyakit yang berhubungan dengan kulit karena kandungan salah satu senyawa yang disebut asiatikosida. Menurut Heyne (1987) tumbuhan ini juga berkhasiat tonik, anti-infeksi, antirematik, batuk, mimisan, menghentikan pendarahan, pereda demam, obat malaria, tekanan darah tinggi, maupun menyembuhkan wasir. Herba *pegagan* terdaftar juga dalam material medika Indonesia jilid I Tahun 1977 dan digunakan sebagai diuretik (Dalimarta, 2003). Salah satu hasil penelitian Matsuda (2001) terhadap daun tumbuhan *pegagan* diperoleh beberapa senyawa golongan flavanoid seperti 3-gluko

silkuersetin (3) dan kaemferol (4). Hasil penelitian Cheng (2004) melaporkan bahwa ekstrak air *C. asiatica* dan senyawa asiatikosida dapat memberikan efek menyembuhkan peradangan usus pada tikus percobaan.



3-Glukosilkuersetin (3)



7-Glukosilkaemferol (4)

Tumbuhan *meniran* (*Phyllanthus niruri* L) termasuk dalam famili *Euphorbiaceae*.

Di beberapa daerah di Indonesia tumbuhan ini dikenal dengan nama *bakme tano* (Aceh), *sidukung anak* (Menado), *me-meniran* (Sunda), *belalang bebiji* (Ambon) (Sangat, 2000). Famili *Euphorbiaceae* terdiri dari 300 genus dan 7500 spesies yang tersebar terutama di wilayah tropika dan sub tropika. *Phyllanthus* yang merupakan salah

satu genus utama terdiri dari sekitar 400 spesies dengan pusat keanekaragaman di India, Indocina, dan Asia Tenggara, termasuk Indonesia (Cronquis, 1981; de Padua, 1999). Tumbuhan *meniran* (Gambar 2) dapat ditemukan di tempat yang lembab dan berbatu,

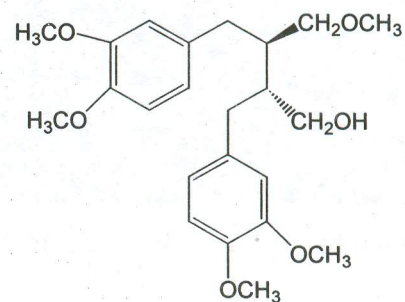


Gambar 2.
Tumbuhan *Meniran*
(*Phyllanthus Niruri*)

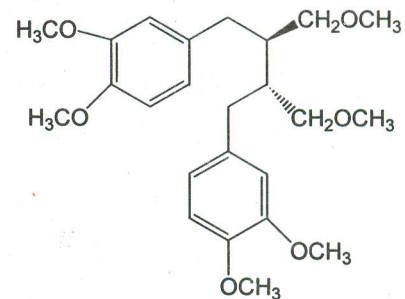
seperti di sepanjang saluran air, semak-semak dan tanah terlantar di antara rerumputan. Tumbuhan ini bisa ditemukan di daerah dataran rendah sampai ketinggian 1.000 m dpl.

Di Indonesia air rebusan tumbuhan *meniran* diminum untuk melancarkan air seni atau diuretik, radang ginjal, radang hati, malaria, kencing manis, obat batuk, demam, dan diare (Dalimarta, 2003; Wiart, 2002).

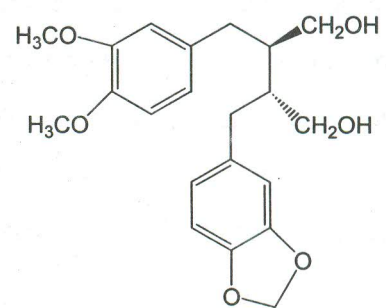
Fitokimia tumbuhan *meniran* dilaporkan mengandung senyawa kimia turunan lignin, alkaloid, flavanoid, dan triterpenoid (Wei, 2002; Nguyen, 2002). Senyawa jenis lignin yang telah ditemukan antara lain sekoisolarisiresimol (5), filantin (6), dan linantin (7) (Nguyen, 2004).



Sekoisolarisiresinol (5)



Filantin (6)



9,9'-Dimetil-sekolinetralin (7)

Pulai (*Alstonia scholaris* L) termasuk dalam famili *Apocynaceae* adalah tumbuhan obat yang umumnya di kenal di Indonesia, dengan nama *pule* (Jawa, Bali), *lame* (Sunda), *kay kuleh* (Sumba), *kompanga* (Sulawesi), dan *aliag* (Papua) (Sangat, 2000; Sjamsul A.A, 2007). *Pulai* yang termasuk suku kamboja-kambojaan tersebar di seluruh Nusantara. Di Jawa *pulai* (Gambar 3) tumbuh di hutan jati, hutan campuran dan



Gambar 3. Tumbuhan *Pulai* (*A. Scholaris*)

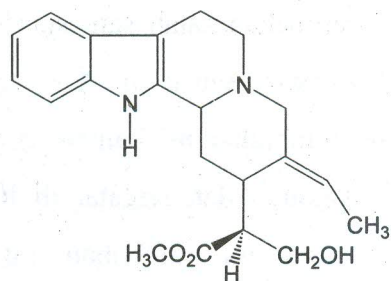
hutan kecil di pedesaan, ditemukan dari dataran rendah sampai 900 m dpl. *Pulai* kadang ditanam di dekat pekarangan dekat pagar atau ditanam sebagai pohon hias.

Famili *Apocynaceae* terdiri dari 200 genus dan 2000 spesies, yang tersebar di daerah tropika dan sub tropika. *Alstonia*

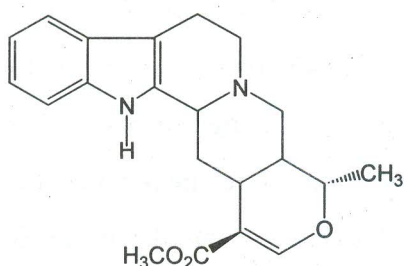
scholaris merupakan salah satu spesies yang paling banyak tersebar di Asia termasuk Indonesia, tumbuhan ini banyak digunakan untuk pengobatan dan tercatat di beberapa dokumen, saat ini tumbuhan ini sudah banyak dibudidayakan (Cronquis, 1981; Sudarman, 2002).

Tumbuhan pulai secara luas digunakan sebagai obat berbagai penyakit seperti malaria, kencing manis, perut kembung, diare, disentri, tekanan darah tinggi, dan obat wazir. (Kulit kayu dapat untuk mengatasi: demam, malaria, limpa membesar, batuk berdahak, diare, disentri, kurang nafsu makan, perut kembung, sakit perut, kolik, kencing manis, tekanan darah tinggi, wasir, anemia, gangguan haid, rematik akut. Daun dapat untuk mengatasi: borok, bisul, perempuan setelah melahirkan (nifas), beri-beri dan payudara bengkak karena bendungan ASI (Heyne, 1987; Wiart, 2002).

Analisis fitokimia dari tumbuhan pulai menunjukkan adanya alkaloid, seperti senyawa razimanin (8) dan tetrahidroalstonin (9) (Atta-ur-Rahman, 1987). Dilaporkan pula bahwa ekstrak metanol *A. scholaris* memperlihatkan efek antimalaria terhadap *Plasmodium bergeri* pada tikus percobaan (Wiart, 2002).



Razimanin (8)



Tetrahidroalstonin (9)

METODE PENELITIAN

Penelitian ini bersifat eksperimental, eksploratif untuk menguji ekstrak tiga spesies tumbuhan yaitu pegagan (*Centella asiatica* L), meniran (*Phyllanthus niruri* L), dan pulai (*Alstonia scholaris* L), sebagai antiplasmodial secara *in vivo*.

Subyek penelitian ini adalah tiga spesies tumbuhan yaitu pegagan (*Centella asiatica* L), meniran (*Phyllanthus niruri* L), dan pulai (*Alstonia scholaris* L), sedangkan obyek penelitiannya adalah aktivitas plasmodial secara *in vivo*.

Uji aktivitas antimalaria secara *in vivo*, merupakan penelitian eksperimental

laboratorium pada hewan coba mencit Swiss yang diinfeksi *P. berghei* menggunakan 4 days suppressive test.

Variabel bebas adalah ekstrak metanol dari tanaman pegagan, meniran, dan pulai, sedangkan variabel terikatnya adalah aktivitas antiplasmodial secara *in vivo*. Pada uji aktivitas secara *in vivo* terdapat variabel di luar kendali: jenis mencit, jenis kelamin, umur mencit, dan berat badan mencit.

Aktivitas antiplasmodial *in vivo* adalah kemampuan bahan uji untuk mempengaruhi derajat parasitemia pada mencit galur Swiss yang diinfeksi *P. berghei* yang dinyatakan dengan nilai ED₅₀. Aktivitas antiplasmodial dapat dianalisis dengan menggunakan nilai ED₅₀ yang diperoleh, yang dikelompokkan menjadi (Munoz. Et.al., 1999) :

- Sangat baik bila ED₅₀ ≤ 100 mg/BB/hari
- Baik bila ED₅₀ 101-250 mg/BB/hari
- Sedang bila ED₅₀ 251-500 mg/BB/hari
- Tidak aktif bila ED₅₀ >500 mg/BB/hari

Alat yang digunakan dalam penelitian ini antara lain: Evaporator Buchi Rotavapor R-114, kandang tikus, peralatan gelas, peralatan bedah, penguapan pelarut dilakukan pada tekanan rendah menggunakan alat

evaporasi Buchi Rotavapor R-114, dan sentrifuse (NUAIRE), mikropipet, tabung *eppendorf*, *blue tip*, *yellow tip*, dan gelas obyekt.

Sedangkan bahan yang digunakan dalam percobaan ini antara lain:

- Jaringan tumbuhan yang biasa digunakan untuk pengobatan pegagan (semua bagian tumbuhan), meniran (semua bagian tumbuhan), dan pulai (kulit batang).
- Pelarut yang digunakan untuk ekstraksi (metanol)
- Untuk uji aktivitas antiplasmodial secara *in vivo* digunakan *Plasmodium berghei* strain ANKA yang diperoleh dari laboratorium Parasitologi Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada
- Bahan uji aktivitas meliputi: RPMI 1640 (Gibco) (mengandung HEPES (Sib7J11a) dan gentamisin (Merck)), natrium bikarbonat (Sigma), sorbitol (Merck), giemsa induk (Sigma), akuabidest steril, NaOH 0,1 M, methanol (Merck), etanol 70% teknis yang digunakan untuk membuat sediaan apus darah tipis.
- Subyek uji: digunakan hewan uji yaitu mencit jantan galur Swiss berumur 8 minggu dengan berat badan 20-25 gram yang diperoleh dari Laboratorium Parasitologi dan Laboratorium Farmakologi

dan Toksikologi Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada.

Jaringan tumbuhan yang biasa digunakan untuk pengobatan seperti pulai (kulit batang), pegagan (semua bagian tumbuhan), dan meniran (semua bagian tumbuhan) dari masing-masing jenis sampel dikumpulkan, dicuci bersih, dikeringkan, dan dibuat serbuk. Selanjutnya dilakukan mase-rasi dari masing-masing jaringan maupun sampel tumbuhan dengan pelarut metanol selama 24 jam dan diulangi sebanyak 2 kali. Ekstrak yang diperoleh dikumpulkan, dikeringkan dengan evaporator vakum. Filtrat yang diperoleh dari masing-masing sampel tumbuhan selanjutnya dipekatkan dan dikeringkan menggunakan evaporator vakum.

Uji aktivitas antiplasmodial ekstrak metanol dari tanaman pegagan, meniran, dan pulai dilakukan dengan cara *4 days suppressive test* pada mencit Swiss yang diinfeksi *P. berghei*. Mencit dibagi menjadi kelompok kontrol (tanpa bahan uji) dan kelompok perlakuan masing-masing menggunakan 5 ekor mencit. Jumlah kelompok perlakuan 5 (lima) sesuai dengan peringkat dosis ekstrak yang digunakan, yaitu 37,25; 62,5; 125; 250; dan 500 mg/BB. Mencit donor dengan tingkat parasitemia 30-40% diambil dari darah jantungnya, kemudian

diencerkan dengan medium RPMI 1640 sedemikian rupa sehingga di dapat inokulum *P. berghei* sebesar 1×10^7 untuk setiap ekor mencit. Pada hari ke 0 (H_0) mencit diinokulasi secara intraperitoneum dengan menyuntikkan inokulum sebanyak 0,2 mL. Masing-masing dosis ekstrak diberikan dosis (ED_{50}) dapat dihitung dari data persen setiap hari selama 4 (empat) hari secara berurutan (H_0 , H_1 , H_2 , dan H_3), dimulai pada hari terinfeksi saat 2 (dua) jam setelah diinokulasi sampai hari ketiga. Tingkat parasitemia ditentukan pada hari terakhir (H_4) setelah perlakuan dengan memuat sediaan apus darah tipis yang kemudian diperiksa di bawah mikroskop cahaya. Nilai efektivitas penghambatan dengan menggunakan analisis regresi probit (Rumus A).

$$\% \text{ Penghambatan} = \frac{\text{Parasitemia kontrol negatif} - \text{parasitemia pada bahan uji}}{\text{Parasitemia pada kontrol negatif}} \times 100\%$$

HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil Ekstraksi Sampel Tumbuhan

Bahan tumbuhan yang berupa serbuk kering pegagan, meniran, dan pulai masing-

masing sebanyak 3 kg, masing-masing dimasukkan ke dalam jerigen plastik ukuran 20 L, dan ditambahkan pelarut metanol sebanyak 7-10 L, selanjutnya direndam selama 24 jam. Ekstrak dari masing-masing sampel selanjutnya disaring dan dikumpulkan filtratnya. Residu selanjutnya di maserasi kembali menggunakan metanol, dan diulang seperti prosedur sebelumnya sebanyak 2 kali. Filtrat yang diperoleh dari masing-masing sampel tumbuhan selanjutnya dipekatkan menggunakan evaporator vakum. Hasil ekstraksi dari masing-masing tumbuhan disajikan dalam Tabel 1.

Hasil Uji Aktivitas Antiplasmodial secara *In Vivo*

Dalam penelitian ini tidak dilakukan uji aktivitas antiplasmodial secara *in vitro*, oleh karena kultur *Plasmodium falciparu* tidak berhasil tumbuh dengan baik, sehingga uji aktivitas antiplasmodial langsung dilakukan secara *in vivo* terhadap ekstrak metanol total dari masing-masing tumbuhan.

Uji aktivitas antiplasmodial ekstrak metanol pegagan, meniran, dan pulai pada

Tabel 1. Hasil Ekstraksi dan Partisi dari Sampel Tumbuhan Pegagan, Meniran, dan Pulai (3 kg)

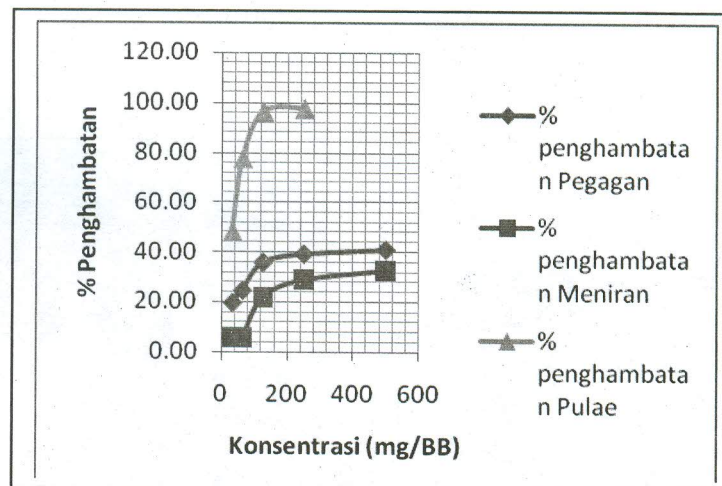
No	Sampel Tumbuhan	Berat Ekstrak (gr)
		Metanol Kental
1	Pegagan	300
2	Meniran	430
3	Pulai	225

penelitian ini dilakukan secara *in vivo* menggunakan *Plasmodium berghei* strain ANKA dengan cara *4 days suppressive test*. Persen penghambatan dari masing-masing disajikan pada Tabel 2 dan Gambar 4. Hasil tersebut menunjukkan bahwa ekstrak metanol pulai memiliki % penghambatan paling tinggi dibanding dengan ekstrak pegagan dan meniran, sedangkan ekstrak meniran menun-

jukkan % penghambatan yang paling rendah. Nilai efektivitas dosis (ED_{50}) yang dihitung dari persen penghambatan dengan menggunakan analisis regresi probit menunjukkan bahwa aktivitas antiplasmodial dari ekstrak pulai termasuk dalam kategori sangat baik, sedangkan aktivitas antiplasmodial dari ekstrak pegagan dan meniran termasuk dalam kelompok tidak aktif (Tabel 3).

Tabel 2. Persen Penghambatan Ekstrak Metanol Pegagan, Meniran, dan Pulai terhadap Aktivitas Antiplasmodial secara *In Vivo*

Konsentrasi (mg/BB)	% Penghambatan Ekstrak Metanol		
	<i>Pegagan</i>	<i>Meniran</i>	<i>Pulai</i>
31.25	19.55	5.80	47.61
62.5	24.47	5.77	77.38
125	35.59	21.85	96.37
250	38.97	28.90	97.54
500	40.73	32.70	-



Gambar 4. Prosen Penghambatan Masing-Masing Ekstrak Metanol pada Uji Aktivitas Antiplasmodial secara *In Vivo*

Tabel 3. Nilai ED₅₀ dari Ekstrak Metanol *Pegagan*, *Meniran*, dan *Pulai*

Jenis Ekstrak	ED ₅₀ (mg/BB)	Keterangan
Pegagan	970.29	Tidak aktif
Meniran	1018.59	Tidak aktif
Pulai	29.78	Sangat Baik

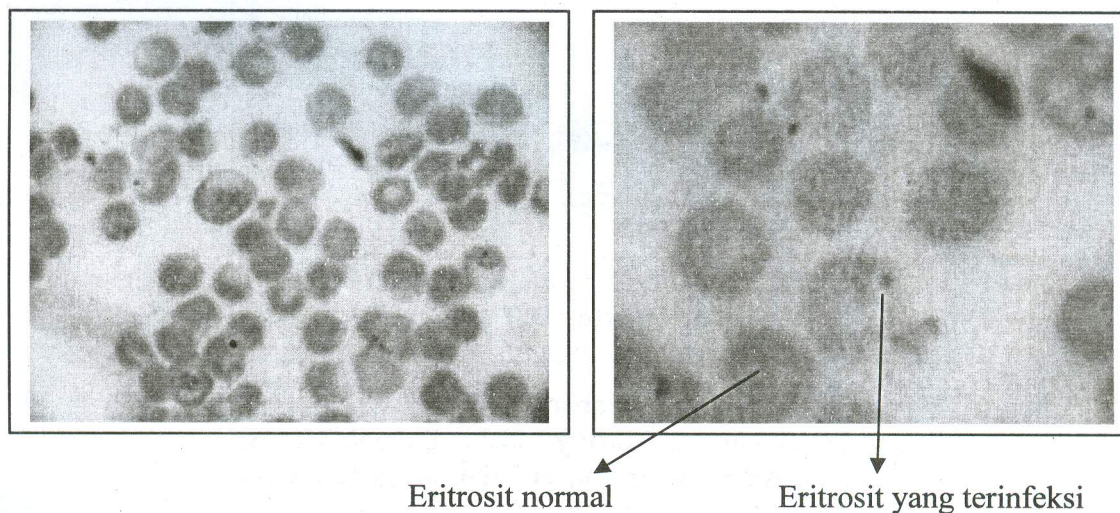
Pengamatan terhadap eritrosit menciit setelah eksperimen disajikan pada Gambar 5.

Dari penelitian uji aktivitas secara *in vivo* menunjukkan bahwa nilai efektivitas dosis (ED₅₀) yang dihitung dari persen penghambatan dengan menggunakan analisis regresi probit menunjukkan bahwa aktivitas antiplasmodial dari ekstrak pulai termasuk dalam kategori sangat baik, sedangkan aktivitas antiplasmodial dari ekstrak pegagan dan meniran termasuk dalam kelompok tidak aktif. Data ini menunjukkan bahwa pulai merupakan tumbuhan yang lebih sesuai digunakan sebagai antimalaria, dibandingkan

tumbuhan meniran dan pegagan, meskipun keduanya juga tercatat dalam beberapa dokumen sebagai obat demam maupun obat malaria (Dalimarta, 2003; Wiart, 2002). Hal tersebut masih perlu diselidiki lebih lanjut terhadap jenis plasmodium yang lainnya, mengingat dalam penelitian ini hanya digunakan salah satu jenis plasmodium, yaitu *Plasmodium berghei* strain ANKA.

KESIMPULAN

Sesuai dengan tujuan penelitian ini maka dapat disimpulkan bahwa uji aktivitas antiplasmodial secara *in vivo* menunjukkan



Gambar 5. Pengamatan terhadap Eritrosit Menciit setelah Uji Aktivitas Antiplasmodial secara *In Vivo*

ekstrak metanol kulit batang pulai memiliki nilai efektivitas dosis (ED₅₀) sebesar 29,78 mg/BB yang termasuk dalam kategori sangat baik, sedangkan aktivitas antiplasmodial dari ekstrak metanol pegagan dan meniran masing-masing sebesar 970,29 dan 1018,59 mg/BB, sehingga termasuk dalam kelompok tidak aktif.

Perlu dilakukan penelitian lanjutan untuk mengembangkan kulit tumbuhan pulai sebagai obat antimalaria yang terstandar, melalui uji toksisitas subkronis, akut, teratogenik, dan karsinogenik.

DAFTAR PUSTAKA

- Cheng, C.L., Guo J.S, Luk J., Koo M.W.L. (2004). The healing effects of centella extracts and asiaticosida on acetic acid induced gastric ulcer in rat. *Life Sciences*, 74 (18), 2237-2249.
- Cronquist A. (1981). *An integrated system of clasification of flowering plants*. New York: Columbia University Press.
- Dalimarta, S. (2003). *Atlas tumbuhan obat Indonesia*, jilid 2. Jakarta: Trubus Agriwidya, hal. 149-155.
- De Padua L.S., Bunyapraphatsara, N., Lemmens, R.H.M.J. (1999). Plant resources of South East Asia, No. 12(1): *Medicinal and Poisonous Plant 1*. Leiden: Backhuys Publishers, 381-392.
- Nawangningrum, D., Widodo, S., Suparta, I.M., dan Holil, M. (2004). Kajian terhadap naskah kuno Nusantara koleksi Fakultas Ilmu Pengetahuan Budaya Universitas Indonesia: Penyakit dan Pengobatan Ramuan Tradisional. *MAKARA, Sosial Humaniora*, Vol. 8, No. 2, Agustus 2004: 45-53.
- Heyne, K. (1987). *Tumbuhan berguna Indonesia*. Jakarta: Badan Litbang Kehutanan, Departemen Kehutanan, hal. 1544-1546.
- Matsuda H, Murikawa T, Ueda H, Yoshikawa M. (2001). Medicinal foodstuffs XXVII, Inhibitors of aldose reductase and new tritene and its oligoglycoside, centellasapogenol A, and centellasaponon A from centella asiatica (Gotu Cola), *Heterocycles*, 55(8), 1499-1504
- Nguyen T.H., Nguyen N.H., Nguyen Q.T., Pham N.T., Tran T.H. (2002). Investigation of lignin composition in genus Phyllanthus of Euphorbiaceae family., Determination of lignin in the plant phyllanthus niruri, invivo antiviral assays, *Tap Chi Hoc* (Vietnam), 40(4), 11-16.
- Nguyen N.H, Tran L.Q. (2004). Investigation of the hepato protective activity of lignin from phyllanthus niruri L on hepatotoxic model by D-GAIN/TNF, *Tap Hoa Hoc* (Vietnam), 9, 12-14.
- Sudarman, M., dan Harsono, R. (1989). *Cabe puyang warisan nenek moyang*. Jakarta: Balai Pustaka.
- Syamsudin, Tjokrosonto, S., Wahyuono, S., dan Mustofa. (2002). Aktivitas antiplasmodial dari dua fraksi ekstrak n-heksana kulit batang asam kandis (*Garcinia parvifolia* Miq). *Majalah Farmasi Indonesia*, 18(4).

Syamsul A.A., Euis H., Lukman M., Yana Y.M., Lia D.J., Didin M. (2007). *Tumbuh-tumbuhan obat Indonesia*, Jilid I. Bandung: Penerbit ITB.

Wuart, C. (2002). *Medicinal plants of Shouth-east Asia*. Malaysia Sdn, Bhd: Prentice Hall, Pearson.