

**ISOLASI DAN MODIFIKASI SENYAWA ARTONIN E DARI
FRAKSI POLAR KAYU AKAR TUMBUHAN KENANGKAN (*Artocarpus rigida*)**

Tati Suhartati¹⁾, Susy Isnaini Hasanah¹⁾, Jhons F. Suwandi²⁾, Yandri AS¹⁾

¹⁾Jurusan Kimia FMIPA, Universitas Lampung

²⁾Fakultas Kedokteran Universitas Lampung

email: tatisuhartati10@yahoo.co.id

ABSTRACT

Artocarpus rigida is a species of the genus *Artocarpus* of Moraceae family known as Kenangkan. This plant is known as a major source of flavonoids derived compounds, and also has bioactivity as anticancer, antibacterial, and antifungal. This study aimed to isolate and identify artonin E contained in the polar fraction roots wood Kenangkan (*Artocarpus rigida*) obtained from the Village Keputran Pringsewu Sukoharjo reGENCY of Lampung Province, then isolated compounds was modified using AlCl₃. The molecular structure of these compounds was determined by physical and spectroscopic data (UV-Vis, IR, ¹HNMR, ¹³CNMR, and HMBC). Isolated compounds was obtained in the form of yellow solid with a melting point of 255-256°C, the modified compound tanned solid form with a melting point 240-245°C. Based on the results of spectroscopic analysis indicated that it had been successfully isolated a prenylated flavonoids, artonin E 151.5 mg. In the test of bioactivity with disc diffusion method, artonin E isolated and modified compounds did not show any antifungal activity against *Rhizopus sp.* but showed antibacterial activity against *Bacillus subtilis* in a weak category.

Keywords: *Artocarpus rigida*, artonin E, *Bacillus subtilis*, flavonoid, *Rhizopus sp.*

PENDAHULUAN

Penggunaan tanaman sebagai obat sangat luas baik secara tradisional maupun modern. Lebih dari 80% populasi di dunia menggunakan tanaman sebagai bahan obat-obatan (Canter *et al.*, 2005). Tumbuhan family moraceae memiliki beragam kegunaan dan aktivitas biologi yang menarik untuk diteliti seluruh bagian tumbuhannya. Berdasarkan studi literatur, dari sejumlah spesies *Artocarpus* telah diisolasi flavonoid dengan variasi struktur yang beragam seperti flavanon, flavon, santon, calkon, serta stilbena. Keunikan struktur flavonoid pada *Artocarpus* menghasilkan efek fisiologis yang luas, seperti artonin E, artobilosanton, dan heterofilin menyebabkan terhambatnya kerja enzim yang memberikan aktivitas sebagai antitumor (Khan *et al.*, 2003), antijamur (Jayasinghe *et al.*, 2004), antimalaria (Widyawaruyanti *et al.*, 2007) dan sitotoksik (Ko *et al.*, 2005).

Bakteri *Escherichia coli* merupakan penyebab utama penyakit diare (WHO, 2013). Oleh sebab itu, banyak dilakukan penelitian mengenai senyawa metabolit sekunder yang memiliki aktivitas antibakteri terhadap *E. coli*. Selain *E. coli*, *Bacillus subtilis* juga banyak digunakan para peneliti untuk menguji aktivitas antibakteri suatu senyawa. *Bacillus subtilis* dapat menyebabkan kerusakan pada makanan kaleng yang juga dapat mengakibatkan gastroenteritis (infeksi usus/ perut) pada manusia yang mengkonsumsinya. Untuk mencegah dan mengendalikan pertumbuhan bakteri pada bahan makanan umumnya digunakan bahan kimia pengawet berupa zat kimia sintetik. Alternatif lain yang memungkinkan untuk dikembangkan adalah pemanfaatan senyawa bioaktif yang dihasilkan oleh tumbuhan (Nursal, 1997). Salah satunya senyawa artonin E yang telah diisolasi dari kulit *Artocarpus rigida* Blume yang memiliki aktivitas antibakteri terhadap *Escherichia coli* dan *Bacillus subtilis* dan sitotoksik terhadap sel leukemia murine P-388 (Suhartati *et al.*, 2008).

Pada penelitian sebelumnya, telah diisolasi senyawa flavon terprenilasi baru artoindonesianin L bersama-sama dengan empat senyawa fenolik yang telah diketahui yaitu artonin M dan E, sikloartobilosanton, dan artonin O dari kulit akar *Artocarpus rotunda* (Hout) Panzer. Kelima senyawa ini memiliki aktivitas sitotoksik terhadap sel leukemia murine P388 (Suhartati *et al.*, 2001). Boonphong *et al.*, (2007) mengisolasi senyawa morusin, kudraflavon B, sikloartobilosanton, artonin E dan artobilosanton dari kulit akar *Artocarpus altilis* dan kelima senyawa menunjukkan aktivitas antiplasmodial pada konsentrasi 1,9 -4,3 µg/mL.

Hernawan (2008) telah melakukan isolasi dan identifikasi senyawa flavonoid artonin E yang berasal dari kulit akar *Artocarpus rigida*. Dendiko (2013) melakukan modifikasi artonin E dari tumbuhan *A. rigida* dengan menggunakan $AlCl_3$ tetapi hasil modifikasinya masih belum optimal. Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan, maka perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai tumbuhan *A. rigida* kemudian dilakukan modifikasi serta uji bioaktivitas senyawa yang dihasilkan.

BAHAN DAN METODE

Alat-alat yang digunakan

Alat-alat yang digunakan antara lain alat-alat gelas, penguap putar vakum, satu set alat kromatografi cair vakum, satu set kolom kromatografi, pengukur titik leleh Fisher Jhons,

lampu UV merk Titik leleh ditentukan dengan menggunakan alat penetapan titik leleh Gallenkamp. Spektrum UV-Vis dan IR diukur masing-masing dengan spektrofotometer Agilent Cary 100 dan Agilent Cary 620 FTIR. Spektrum $^1\text{H-NMR}$ dan $^{13}\text{C-NMR}$ diukur dengan menggunakan spektrometer Agilent dengan sistem konsol DD2, yang bekerja pada 500 MHz ($^1\text{H-}$) dan 125 MHz ($^{13}\text{C-}$). Spektrum massa diperoleh dengan menggunakan spektrometer massa Waters, LCT Premier XE MS. Kromatografi cair vakum (KCV) dilakukan menggunakan Si gel Merck 60 GF254, dan analisis kromatografi lapis tipis (KLT) dengan pelat berlapis Si gel Merck Kieselgel 60 GF254, 0,25 mm.

Pengumpulan Bahan Tumbuhan. Bahan tumbuhan berupa kayu akar tumbuhan Kenangan diperoleh dari Desa Keputran Sukoharjo Kabupaten Pringsewu. Spesies tumbuhan ini diidentifikasi di Herbarium Bogoriensis, LIPI, Bogor.

Pelarut yang digunakan berkualitas teknis yang telah didestilasi, sedangkan untuk analisis spektrofotometer berkualitas pro analisis (p.a). Bahan kimia yang dipakai antara lain metanol, etil asetat, *n*-heksana, serum sulfat 1,5% dalam H_2SO_4 2 N, silika gel Merck G 60 untuk kromatografi cair vakum (KCV), silika gel Merck 60 (35-70 Mesh) untuk kromatografi kolom (KK), untuk kromatografi lapis tipis (KLT) digunakan plat silika gel Merck kieselgel 60 F₂₅₄ 0,25 mm.

Metode Penelitian

Isolasi Senyawa.

Sebanyak 3 kg serbuk kayu akar *A. rigida*, dimaserasi selama 3 x 24 jam berturut-turut dengan *n*-heksana dan metanol-etilasetat (1:1) dengan volume 10 L. Dari hasil maserasi metanol-etil asetat, setelah disaring dan dipisahkan dengan menggunakan *rotary evaporator* pada suhu 35°C-40°C dan laju putaran 120-150 rpm, diperoleh ekstrak 127 gram. Ekstrak ini selanjutnya difraksinasi dengan cara KCV menggunakan adsorben silika gel dan eluen *n*-heksana/etil asetat yang dinaikkan kepolarannya, diperoleh lima fraksi utama (A-E). Fraksi C (18 g) dan D (18 g) difraksinasi lebih lanjut menggunakan cara dan eluen yang sama, dari beberapa fraksi diperoleh endapan kuning. Endapan ini di-KLT, endapan dengan R_f yang sama digabung, kemudian direkristalisasi dalam etil asetat-*n*-heksana. Hasil rekristalisasi berupa zat padat berwarna kuning (senyawa 1) 151,5 mg dengan titik leleh 255-256 °C.

Modifikasi Senyawa 1 dengan Pereaksi AlCl_3

15 mg sampel kristal hasil isolasi dilarutkan dalam 1 mL metanol, ditambahkan 0,8 mL larutan AlCl_3 yang dibuat dari 250 mg AlCl_3 dalam 5 mL metanol, lalu direfluks 10 menit. Setelah dingin ditambah kloroform untuk memisahkan senyawa 1 yang tidak bereaksi. Selanjutnya ditambahkan air untuk mengendapkan kompleks senyawa 1 dengan AlCl_3 . Uji positif terbentuknya kompleks AlCl_3 -flavonoid ditunjukkan dengan adanya bercak berwarna kuning pada sinar tampak (Markham, 1988).

Uji Bioaktivitas Antibakteri dan Antijamur

Uji bioaktivitas dilakukan menggunakan metode difusi cakram. Media agar *Nutrient Agar* (NA) dan *Potato Dekstrose Agar* (PDA) sebanyak 4,2 gram dilarutkan dalam 150 mL akuades. Uji antibakteri digunakan bakteri *Bacillus subtilis*, antijamur menggunakan *Rhizopus sp.* Kontrol positif *amoxycillin* (antibakteri) dan *ketoconazole* (antijamur) dibuat dengan konsentrasi 0,15; 0,10; dan 0,05 mg/disk. Sampel hasil isolasi dibuat 3 konsentrasi yaitu 0,5; 0,4; 0,3 mg/disk.

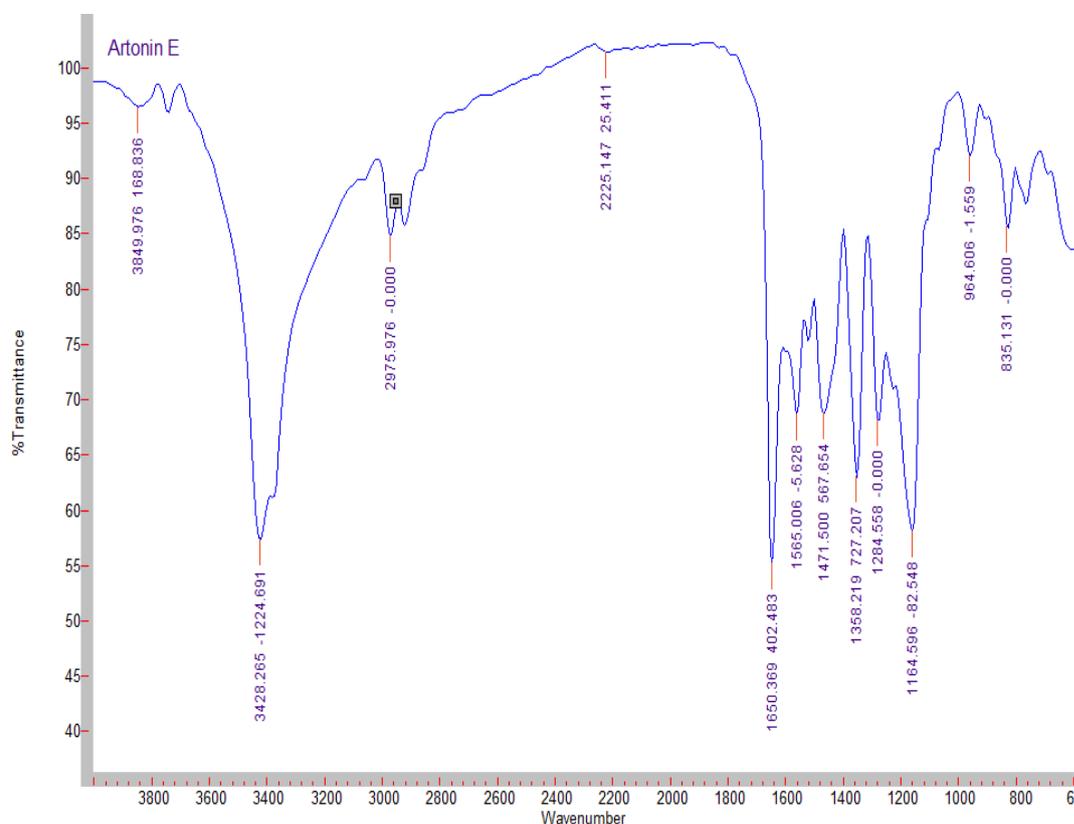
HASIL DAN PEMBAHASAN

Analisis Spektrometri

Spektrum UV senyawa (1), UV (MeOH) λ_{maks} nm (ϵ): 204 (4,75), 267 (4,69), dan 347 (4,02); (MeOH + NaOAc) dan (MeOH + HBO_3) tidak menunjukkan pergeseran, (MeOH + AlCl_3) λ_{maks} nm: 204, 226, 276, dan 414; (MeOH + AlCl_3 + HCl) λ_{maks} nm : 203, 226, 268, dan 347.

Spektrum UV dari senyawa (1) menunjukkan serapan maksimum pada λ_{maks} 204, 279, dan 322 nm dalam pelarut metanol (MeOH). Spektrum UV senyawa (1) tidak menunjukkan perubahan panjang gelombang maksimum baik pada penambahan pereaksi natrium asetat maupun asam borat, tetapi pada penambahan pereaksi geser AlCl_3 terjadi efek pergeseran merah pada pita I sebesar 67 nm, yaitu dari panjang gelombang 347 nm ke 414 nm, hal ini menunjukkan bahwa senyawa (1) mempunyai gugus hidroksi pada C-5 dan adanya gugus dihidroksi orto pada cincin B ditunjukkan terjadi pergeseran biru pada pita II dari 276 nm ke 268 nm setelah ditambah HCl dalam larutan yang mengandung senyawa (1) dan AlCl_3 (Markham, 1988).

Spektrum inframerah senyawa (1) dapat diketahui adanya pita melebar pada daerah bilangan gelombang 3428 cm^{-1} yang merupakan vibrasi ulur dari gugus hidroksil dengan suatu atom lain. Puncak serapan pada daerah 2975 cm^{-1} dan 2225 cm^{-1} merupakan petunjuk adanya gugus C-H alifatik. Bilangan gelombang 1650 cm^{-1} menunjukkan adanya gugus karbonil (C=O) yang berkonjugasi dengan C=C. Puncak serapan dalam daerah $1650\text{-}1450\text{ cm}^{-1}$ memberi keterangan yang penting mengenai cincin aromatik (Markham, 1988). Pada spektrum terdapat puncak-puncak serapan pada daerah 1565 cm^{-1} dan 1471 cm^{-1} yang menunjukkan adanya C=C aromatik. Spektrum IR senyawa hasil isolasi dapat dilihat pada Gambar 1.

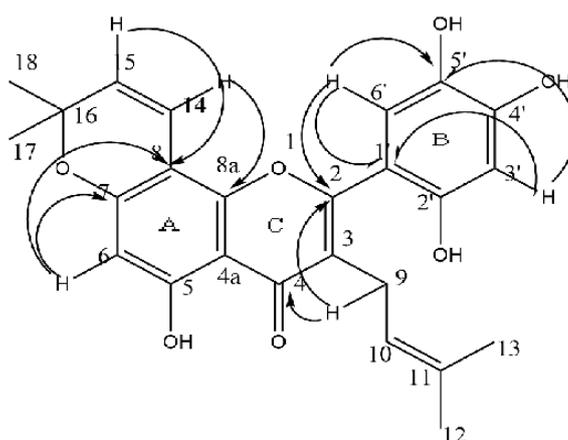


Gambar 1. Spektrum IR senyawa (1)

Dari kedua spektrum ini menunjukkan bahwa senyawa (1) merupakan flavonoid yang memiliki gugus hidroksi pada C-5 dan dihidroksi orto pada cincin B. Untuk memperkirakan struktur molekul, senyawa (1) di-KLT bersama dengan artonin E. Pada kromatogram KLT menggunakan adsorben silika dengan eluen, senyawa (1) memberikan R_f yang sama, diperkirakan senyawa (1) struktur molekulnya akan sama dengan artonin E. Untuk

memastikan struktur senyawa (1) dilakukan analisis menggunakan spektrum ^1H -, ^{13}C -NMR, dan HMBC.

Pada spektrum ^1H -NMR senyawa (1), terdapat puncak pada δ 1,41; 1,42; 1,60 ppm masing-masing singlet yang berasal dari tiga kelompok proton metil, 3,11 ppm doublet dari dua proton dengan $J = 7$ Hz yang menunjukkan proton ini terikat pada karbon di sebelah karbon yang lebih elektronegatif dan bertetangga dengan satu proton, juga terdapat proton pada karbon ikatan rangkap pada δ 5,08 ppm dengan multiplisitas multiplet; sedangkan pada δ 5,58 dan 6,62 ppm masing-masing memiliki $J = 10$ Hz menunjukkan bahwa kedua proton ini bertetangga dan terikat pada karbon ikatan rangkap; selain itu terdapat puncak pada δ 6,20; 6,40 ppm dengan multiplisitas singlet, menunjukkan bahwa kedua proton terikat pada karbon aromatik dan tidak bertetangga. Geseran kimia pada spektrum ^1H -NMR senyawa (1) ini sesuai dengan artonin E (Suhartati *et al.*, 1999). Pada spektrum ^{13}C -NMR senyawa (1), juga sesuai dengan puncak-puncak geseran kimia artonin E, perbandingan data ^1H - dan ^{13}C -NMR dapat dilihat pada Tabel 1. Struktur molekul senyawa (1) diperkuat dengan data HMBC. Beberapa korelasi penting dari spektrum HMBC senyawa (1) dapat dilihat pada Gambar 2. Dari analisis spektrum NMR senyawa (1) ini disimpulkan bahwa senyawa (1) mempunyai struktur molekul artonin E.

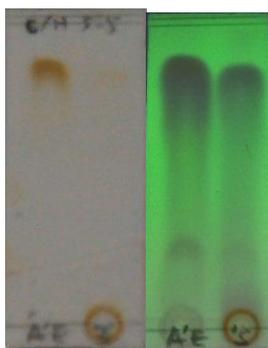


Gambar 2. Beberapa korelasi HMBC yang penting dari senyawa hasil isolasi.

Tabel 1. Perbandingan data $^1\text{H-NMR}$ dan $^{13}\text{C-NMR}$ antara senyawa (1) dan senyawa artonin E (2) (Suhartati *et al.*, 1999)

$^1\text{H-NMR}$, (ppm)		$^{13}\text{C-NMR}$, (ppm)		
(2)	(1)	No. C	(2)	(1)
		2	162,7	162,7
6,40 (1H, s, H-3')	6,46 (1H, s)	3	122,0	122,0
		4	183,9	183,9
		4a	105,9	105,9
		5	153,8	153,8
6,20 (1H, s, H-6)	6,14 (1H, s)	6	100,1	100,1
		7	163,3	163,2
		8	102,2	102,2
		8a	160,5	160,5
		1'	111,8	111,7
		2'	150,1	150,1
		3'	104,7	104,7
		4'	150,0	150,0
		5'	139,5	139,4
6,68 (1H, s, H-6')	6,70 (1H, s)	6'	117,2	117,2
3,11 (2H, d, $J = 7$ Hz, H-9)	3,12 (2H, d, $J = 7$ Hz)	9	24,9	24,9
5,06 (1H, m, H-10)	5,10 (1H, t, $J = 5$ Hz)	10	122,6	122,6
		11	133,0	133,0
1,41 (3H, s, H-12)	1,42 (3H, s)	12	25,87	25,88
1,60 (3H, s, H-13)	1,59 (3H, s)	13	17,63	17,64
6,62 (1H, d, $J = 10$ Hz, H-14)	6,61 (2H, d, $J = 10$ Hz)	14	115,8	115,8
5,58 (1H, d, $J = 10$ Hz, H-15)	5,58 (1H, d, $J = 10$ Hz)	15	128,2	128,2
		16	79,1	79,1
1,42 (6H, s, H-17, H-18)	1,43 (6H, s)	17	28,4	28,4
		18	28,4	28,4

Kompleks artonin E- AlCl_3 . Kristal hasil modifikasi dengan AlCl_3 diperoleh sebanyak 4,7 mg. Senyawa (1) yang telah direaksikan dengan AlCl_3 ini, dibandingkan dengan senyawa (1) menggunakan KLT. Berdasarkan hasil pengamatan di bawah lampu UV, terlihat larutan kompleks yang terbentuk memiliki noda yang sedikit lebih rendah. Setelah disemprot serum sulfat, kromatogram dari larutan kompleks memiliki noda yang tidak tampak jika dibandingkan dengan standar artonin E (Gambar 3 kiri).

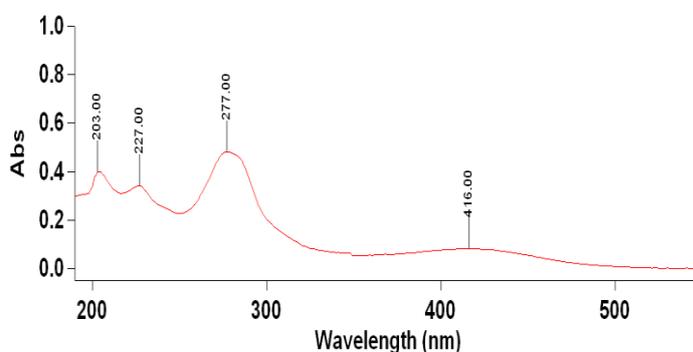


Gambar 3. Kromatogram hasil KLT larutan kompleks artonin E- AlCl_3 dan standar artonin E menggunakan eluen etil asetat/*n*-heksana 1:1.

Selanjutnya dilakukan uji perbandingan titik leleh dari senyawa hasil modifikasi dengan senyawa standar dari kristal murni artonin E. Untuk identifikasi kualitatif, titik leleh merupakan tetapan fisika yang penting terutama untuk suatu senyawa hasil sintesis, isolasi, maupun kristalisasi (Hadiprabowo, 2009).

Dari hasil pengukuran titik leleh menggunakan MP-10 Stuart diketahui bahwa kompleks artonin E- AlCl_3 yang diperoleh memiliki titik leleh 240-245°C, sedangkan titik leleh standar artonin E sebesar 255-256°C. Perbedaan titik leleh antara senyawa standar dengan senyawa hasil modifikasi tidak mempunyai perbedaan yang signifikan.

Kristal hasil modifikasi dianalisis menggunakan spektroskopi UV-Vis untuk membuktikan bahwa kristal benar-benar sudah termodifikasi. Sebanyak 0,1 mg kristal hasil modifikasi dilarutkan dalam 10 mL metanol (10 ppm), kemudian dianalisis menggunakan spektroskopi UV-Vis. Dari spektrum UV (Gambar 4) dihasilkan panjang gelombang pada 203, 227, 277 dan 416 nm. Hal ini menunjukkan bahwa kristal artonin E telah termodifikasi oleh AlCl_3 .



Gambar 4. Spektrum UV senyawa hasil modifikasi menggunakan AlCl_3 .

Hasil uji bioaktivitas antijamur, sampel tidak menunjukkan adanya zona hambat dikarenakan senyawa artonin E tidak memiliki aktivitas antijamur terhadap *Rhizopus sp.*, hal ini sesuai dengan penelitian Suhartati *et al.*, (2008). Senyawa artonin E hasil isolasi dan hasil modifikasi tidak memiliki aktivitas antijamur terhadap *Rhizopus sp.*

Hasil uji bioaktivitas antibakteri terhadap *Bacillus subtilis* senyawa hasil isolasi dan hasil modifikasi dapat dilihat pada Tabel 2.

Tabel 2. Ukuran zona hambat dari senyawa hasil isolasi dan hasil modifikasi terhadap bakteri *Bacillus subtilis*.

Konsentrasi Senyawa	(+) 0,15 mg/disk 0,5 mg/disk	(+) 0,10 mg/disk 0,4 mg/disk	(+) 0,05 mg/disk 0,3 mg/disk
Kontrol (+)	28 mm	27,5 mm	26 mm
Kontrol (-)	-	-	-
Senyawa hasil Isolasi	5 mm	5 mm	5 mm
Senyawa hasil Modifikasi	5 mm	5 mm	5 mm

Uji bioaktivitas antibakteri senyawa artonin E hasil isolasi dan hasil modifikasi menunjukkan bahwa kedua senyawa memiliki aktivitas antibakteri kategori lemah terhadap *Bacillus subtilis* ditunjukkan dengan mengukur zona hambat. Zona hambat senyawa hanya 5 mm yang berarti memiliki aktivitas antibakteri terhadap *Bacillus subtilis* kategori lemah (Ambarwati, 2007). Berdasarkan hasil uji aktivitas antibakteri, senyawa flavonoid mempunyai efek antibakteri melalui kemampuannya untuk membentuk ikatan kompleks antara protein dinding sel dengan gugus hidroksi senyawa flavonoid. Hal ini dapat menyebabkan struktur dinding sel rusak dan menyebabkan lisis sel (Rizqina, 2014).

KESIMPULAN

Dari kayu akar *A. rigida* telah diisolasi artonin E sebanyak 151,5 mg, dan senyawa hasil modifikasi artonin E dengan $AlCl_3$ mempunyai pola KLT dan titik leleh yang berbeda dari artonin E. Kedua senyawa ini tidak menunjukkan aktivitas antijamur terhadap *Rhizopus sp.*, tetapi pada uji antibakteri menggunakan *B. subtilis*, kedua senyawa menunjukkan aktivitas dalam kategori lemah.

UCAPAN TERIMA KASIH

Pada kesempatan ini penulis menyampaikan terima kasih kepada Kementerian Riset, Teknologi dan Pendidikan Tinggi, Dit. Litabmas atas dukungan dana dalam bentuk Penelitian Hibah Kompetensi dengan nomor kontrak : 78/UN26/8/LPPM/2016, tanggal 13 April 2016.

DAFTAR PUSTAKA

- Ambarwati. 2007. Efektivitas Zat Antibakteri Biji Mimba (*Azadirachta indica*) untuk Menghambat Pertumbuhan *Salmonella thyposa* dan *Staphylococcus aureus*. *Biodiversitas*. **8**. Hlm 320-325.
- Boonphong, S., Baramée, A., Kittakoop, P., Puangsombat, P., 2007. Antitubercular and antiplasmodial prenylated flavones from the roots of *Artocarpus altilis*. *Chiang Mai Journal of Science*. **34**. Hlm. 339-344.
- Canter, P.H., Thomas, H., Ernst, E., 2005. Bringing medicinal plants into cultivation: opportunities and challenges for biotechnology. *Trends in Biotechnology*. **23**. Hlm 180-185.
- Dendiko, M. 2013. *Isolasi dan Modifikasi Senyawa Artonin E dari Artocarpus rigida menggunakan AlCl₃*. (Skripsi). Universitas Lampung. Bandar Lampung. Hlm. 1-20.
- Hadiprabowo, T. 2009. *Optimasi Sintesis Analog Kurkumin 1,3-Bis-(4-Hidroksi-3- Metoksi Benzilidin) Urea pada Rentang pH 3-4*. (Skripsi). Universitas Muhammadiyah Surakarta. Surakarta. Hlm. 10-11.
- Hernawan. 2008. *Isolasi Senyawa Flavonoid dari Kulit Batang Artocarpus rigida*. (Skripsi). Universitas Lampung. Bandar Lampung. Hlm.16.
- Jayasinghe, L., Balasooriya, B.A.I.S., Padmini, W.C., Hara, N., Fujimoto, Y., 2004. Geranylchalcone derivatives with antifungal and radical scavenging properties from the leaves of *Artocarpus nobilis*. *Phytochemistry*. **65**. Hlm 1287–1290.
- Khan, M.R., Omoloso, A.D., Kihara, M., 2003. Antibacterial activity of *Artocarpus heterophyllus*. *Fitoterapia*. **74**. Hlm 501–505.
- Ko, H.H., Lu, Y.H., Yang, S.Z., Won, S.J., Lin, C.N., 2005. Cytotoxic prenylflavonoids from *Artocarpus elasticus*. *Journal of Natural Products*. **68**. Hlm 1692–1695.
- Markham, K.R. 1988. *Cara Mengidentifikasi Flavonoid*. Alih Bahasa Kosasih Padmawinata. Institut Teknologi Bandung. Bandung. Hlm. 117.
- Nursal. 1997. Pengaruh Ekstrak Akar *Acanthus ilicifolius* terhadap Pertumbuhan Bakteri *Vibrio parahaemolyticus*. *Jurnal Biosains*. **2**(1). Hlm.2-37.

Rizqina, N. 2014. Uji Efektivitas Antibakteri Infusum Daun Jambu Biji (*Psidium guajava* L.) Terhadap Pertumbuhan Bakteri Penyebab Karies *Streptococcus mutans* Secara In Vitro (*Skripsi*). Universitas Andalas. Padang.

Suhartati, T., Achmad S.A., Aimi N., Hakim E.H. 1999. Artonin E, Suatu Senyawa Flavonoid dari *Artocarpus rotunda*. *J. Mat & Sains*. **4** (2). Hlm. 178-184.

Suhartati, T., Achmad, S.A., Aimi, N., Hakim, E.H., Kitajima, M., Takayama, H., Takeya, K., 2001. Artoindonesianin L, a new prenylated flavone with cytotoxicity activity from *Artocarpus rotunda*. *Fitoterapia*. **72**. Hlm. 912-918.

Suhartati, T., Yandri, and Hadi, S., 2008. The Bioactivity Test of Artonin E from the Bark of *Artocarpus rigida* Blume. *E. J. S.R.* **23**(2). Hlm. 330-337.

WHO. 2013. *Diarrhoeal Disease*. diakses dari <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs330/en/> pada tanggal 14 Juli 2016.

Widyawaruyanti, A., Subehan, Kalauni, S.K., Awale, S., Nindatu, M., N.C. Zaini, D. Syafruddin, P.B.S Asih, Y. Tezuka, and S. Kadota. 2007. New prenylated flavones from *Artocarpus champenden*, and their antimalarial activity in vitro. *J. Nat. Med* .**61**. Hlm 410-413.