

# METABOLIT SEKUNDER PROSPEKTIF DARI FAMILI SIMAROUACEAE

Ari Widiyantoro

Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Tanjungpura

Jl. A. Yani Pontianak

E-mail : ariyant2@yahoo.com

## Abstrak

Famili Simaroubaceae merupakan kelompok keluarga tumbuhan yang mempunyai kandungan senyawa utama quasinoid dan alkaloid. Famili Simaroubaceae tersebar di daerah tropis Asia, Afrika dan Amerika. Di kawasan Asia, Famili Simaroubaceae banyak tersebar di Asia Tenggara terutama Indonesia, Thailand, Vietnam dan Malaysia. Beberapa tumbuhan famili tersebut mengandung senyawa metabolit sekunder yang menunjukkan prospek menjanjikan untuk dimanfaatkan dalam bidang kesehatan dan pertanian yaitu tumbuhan pasak bumi (*Eurycoma longifolia* Jack), buah makasar (*Brucea javanica* L. Merr) dan pauh kijang (*Irvingia malayana* Oliv. ex. A. Benn). Beberapa senyawa yang berhasil diisolasi dilakukan uji antiinflamasi secara reduksi radang akibat pemberian karagenan, uji antioksidan secara penghambatan reduksi NBT dan uji insektisidal secara uji antimakan pada objek daun. Hasil penelitian menunjukkan senyawa eurycomasida dari fraksi etil asetat kulit batang pasak bumi bersifat antiinflamasi dengan mereduksi radang sebesar  $23,56 \pm 0,89\%$  setelah jam ke-10. Senyawa dehidrobrusatol dari fraksi etil asetat buah makasar menunjukkan aktivitas antioksidan berupa reduksi penghambatan NBT tertinggi sebesar  $87,65 \pm 1,09\%$ . Senyawa friedelin dari fraksi etil asetat kulit batang pauh kijang menunjukkan aktivitas insektisidal bersifat antimakan terbesar dalam konsentrasi 2% dengan ratio antimakan  $90,65 \pm 4,34$ .

Kata kunci: Famili Simarobaceae, metabolit sekunder, antioksidan, antiinflamasi, insektisidal

## Abstract

*Simaroubaceae family is a family group of plants that have a primary compound content quasinoids and alkaloids. Family Simaroubaceae spread in tropical regions of Asia, Africa and America. In Asia, family Simaroubaceae widely spread in Southeast Asia, especially Indonesia, Thailand, Vietnam and Malaysia. Some of the families of plants contain secondary metabolites that show promising prospects for use in the fields of health and agriculture that plants are pasak bumi (*Eurycoma longifolia* Jack), fruit macassar (*Brucea javanica* L. Merr) and pauh kijang (*Irvingia malayana* Oliv. Ex. A. Benn). Several compounds were isolated to antiinflammatory test by reduction of inflammation after induced carrageenan, antioxidants test by inhibition of NBT reduction and insecticidal test by antifeedant test on leaf object. The results showed eurycomasida compound from ethyl acetate fraction of the stem bark of *Eurycoma longifolia* Jack is antiinflammatory by reducing inflammation of  $23.56 \pm 0.89\%$  after the 10th hour. Dehydrobrusatol compound from ethyl acetate fraction of *Brucea javanica* L. Merr showed antioxidant activity by inhibition of NBT reduction of  $87.65 \pm 1.09\%$ . Friedelin compound from the ethyl acetate fraction of the stem bark of *Irvingia malayana* Oliv ex. A. Benn showed insecticidal activity is antifeedant activity of concentration of 2% with a ratio of  $90.65 \pm 4.34$ .*

Keywords: Family of Simaroubaceae, secondary metabolites, antioxidants, antiinflammatory, insecticidal

## PENDAHULUAN

Famili *Simaroubaceae* mengandung metabolit sekunder utama quasinoid dan alkaloid, sedangkan terpenoid dan steroid ditemukan dalam kuantitas dan variasi yang sedikit. Berbagai penelitian yang telah dilakukan menunjukkan bahwa quasinoid dan alkaloid tersebut mempunyai aktivitas biologik yang prospektif. Penelitian ini menjelaskan aktivitas biologik metabolit sekunder dalam 3 spesies famili *Simaroubaceae* yaitu buah makasar, pasak bumi dan pauh kijang.

Buah makasar (*Brucea javanica* L. Merr) sebagai salah satu spesies dalam famili *Simaroubaceae* tersebar di Indonesia (Sulawesi, Kalimantan, dan Sumatera), Semenanjung Malaysia dan Indochina. Tanaman ini di Kalimantan Barat banyak ditemukan di Taman Nasional Gulung Palung Ketapang dan Taman Nasional Betung Karihun Kapuas Hulu. Berdasarkan survei lapangan (oleh masyarakat pedalaman Kalimantan) bagian buah tanaman ini telah digunakan sebagai antimalaria dan ant demam sedangkan daunnya digunakan sebagai antimalaria, ant demam dan anti-cacing. Beberapa penelitian menunjukkan bagian buah dan daun memang menunjukkan aktivitas tersebut (Kitagawa et al., 1994, Alen et al., 2000). Berdasarkan penelusuran literatur lainnya, kandungan senyawa dalam buah dan daun menunjukkan efek farmakologi sebagai antimikroba, antitumor, antikanker dan antituberculosis (Cuendet et al., 2004; Kim et al., 2004; Wang et al., 2003; Rahman et al., 1997; Xuan et al., 1994; Lu et al.,

1994; Fukamiya et al., 1992; Wang, 1992; Okuyama et al., 1990; Yu & Li, 1990; Wright et al., 1988; O'Neill et al., 1987; Gillin et al., 1982).

Sementara tumbuhan pasak bumi (*Eurycoma longifolia* Jack) berdasarkan penelusuran literatur, kandungan senyawa dalam akar, batang dan daun menunjukkan efek farmakologi sebagai antimalaria, antitumor, antikanker, sitotoksik dan anti-HIV (Chan et al., 1992; Jiwajinda et al., 2002). Penelitian Ang et al., (1998; 2000) menunjukkan selain memberikan efek meningkatkan daya seksual, ekstrak akar dan batang pasak bumi juga memberikan efek sitotoksik dengan ditemukannya senyawa eurikolakton A-C dan novel quasinoid. Quasinoid ditemukan pula pada spesies *Eurycoma harmadiana*, jadi secara taksonomi genus *Eurycoma* memang sumber senyawa quasinoid (Kanchanapoom et al., 2001). Penelitian Kanchanapoom et al., (2001) selain menemukan quasinoid juga menemukan kanthin-6-on dan alkaloid karbolin. Jiwajinda et al., (2002) berhasil membuktikan bahwa quasinoid bersifat antitumor dan antiparasitik. Chan et al., (1992) juga menemukan efek farmakologi quasinoid sebagai antimalaria dan menemukan senyawa 13b, 18-dehidroeurikomanol dan 14, 15-b-dihidroklaineanon. Sementara Ang et al., (1995) menemukan tiga senyawa yang beraktivitas antimalaria terhadap *Plasmodium falciparum* yaitu senyawa eurikomanol, eurikomanol-2-O-b-D-glukopiranosida dan 13-b-18-dihidroeurikomanol. Ang & Cheang,

(1999) menemukan aktivitas anxiolitik pada senyawa bioaktif pasak bumi.

Spesies pauh kijang (*Irvingia malayana Oliv. ex. A. Benn*) juga mengandung metabolit sekunder yang potensial untuk kesehatan. Penelitian yang telah dilakukan mengenai aktivitas biologis ekstrak tumbuhan pauh kijang terhadap sel HeLa menunjukkan bahwa ekstrak kasar etanol 80% daun tumbuhan pauh kijang mempunyai aktivitas sitotoksik dengan IC<sub>50</sub> 11,7µg/mL sedang fraksi metanol dengan IC<sub>50</sub> 14,8µg/mL terhadap sel HeLa. Sementara fraksi sikloheksana dan metilen klorida tidak menunjukkan aktivitas sitotoksik terhadap sel HeLa. Hasil penelitian Widiyantoro *et al.*, (2013) menunjukkan adanya aktivitas sitotoksik terhadap sel HeLa dalam berbagai ekstrak dan fraksi batang, kulit batang, daun dan akar tumbuhan pauh kijang.

## **METODE PENELITIAN**

Penelitian yang dilakukan menggunakan berbagai sampel tumbuhan Famili *Simaroubaceae* yang tumbuh di Kalimantan Barat. Sampel tumbuhan ini dilakukan determinasi di Pusat Penelitian Biologi, LIPI Cibinong.

Serbuk dari berbagai sampel yang digunakan dilakukan maserasi dengan metanol teknis yang telah diredestilasi pada suhu kamar selama 3x24 jam. Ekstrak disaring dan filtratnya dikumpulkan, kemudian residu dimaserasi kembali dengan cara menambahkan metanol yang baru. Filtrat dilakukan uji fitokimia dan dipekatkan

dengan evaporator. Setelah pekat, ekstrak selanjutnya ditimbang untuk mengetahui rendemennya.

Fraksi-fraksi hasil partisi (ekstraksi cair-cair) kemudian dilakukan pemisahan menggunakan teknik-teknik kromatografi. Namun sebelumnya fraksi-fraksi tersebut dilakukan terlebih dahulu uji fitokimia dan uji aktivitas biologik. Kemudian fraksi yang menunjukkan aktivitas biologik terbaik dari masing-masing sampel diprioritaskan untuk dikerjakan terlebih dahulu. Fraksi dengan prioritas utama dilakukan pemisahan lebih dahulu. Pemisahan dilakukan dengan teknik-teknik kromatografi. Sebelum melakukan pemisahan dengan kromatografi terlebih dahulu dilakukan pencarian eluen untuk mengetahui kondisi pemisahan yang tepat. Eluen yang tepat dapat berupa eluen tunggal maupun eluen campuran berbagai pelarut dengan perbandingan volume tertentu dan tercampur sempurna atau menunjukkan satu fasa. Sejumlah ekstrak dilarutkan dalam pelarut yang sesuai kemudian dilakukan analisis dengan kromatografi lapis tipis silika gel F254 (tebal 0,2mm; ukuran 5x1cm; jarak elusi 4,5cm) sampai diperoleh pola pemisahan yang baik untuk memilih eluen yang akan digunakan dalam kromatografi kolom. Setelah diperoleh eluen yang sesuai lalu dilakukan pemisahan dengan kromatografi kolom vakum menggunakan fasa diam silika gel 60 (230-400 mesh) dan dielusi sesuai dengan eluen yang tepat pada pencarian eluen sebelumnya. Setiap eluat

yang keluar dilakukan analisis KLT untuk mengetahui pola spot-spot dari senyawanya. Senyawa dengan pola noda sama dilakukan penggabungan menjadi fraksi tertentu. Fraksi yang diperoleh dengan pola noda sama kemudian dilakukan pencarian eluen yang tepat untuk pemisahan lanjutannya. Pemisahan selanjutnya menggunakan kromatografi kolom gravitasi dengan fasa diam silika gel 60 (70-230 mesh) dengan elusi eluen yang tepat sampai diperoleh isolat yang murni yang ditandai dengan adanya satu spot dalam analisis KLT.

Uji kemurnian terhadap isolat relatif murni (menunjukkan satu spot pada analisis KLT) dilakukan dengan KLT satu dan dua dimensi menggunakan beberapa macam eluen. Uji kemurnian isolat dapat juga dilakukan dengan pengukuran tetapan fisika berupa titik leleh dan putaran optik.

Isolat relatif murni selanjutnya dianalisis dengan berbagai instrumen spektrometer yaitu UV, IR, NMR-<sup>1</sup>H dan NMR-<sup>13</sup>C untuk menentukan struktur. Jika kuantitas isolat mencukupi maka akan dilakukan analisis secara lengkap, namun jika kuantitas tidak mencukupi maka analisis NMR-<sup>1</sup>H dan NMR-<sup>13</sup>C baik 1 dimensi maupun 2 dimensi lebih diutamakan.

Uji aktivitas biologik yang dilakukan adalah antioksidan, antiinflamasi dan insektisidal. Uji aktivitas dilakukan secara berurutan dari ekstrak sampai isolat sehingga diharapkan pemanduan ini dapat menemukan senyawa yang prospektif. Uji antiinflamasi

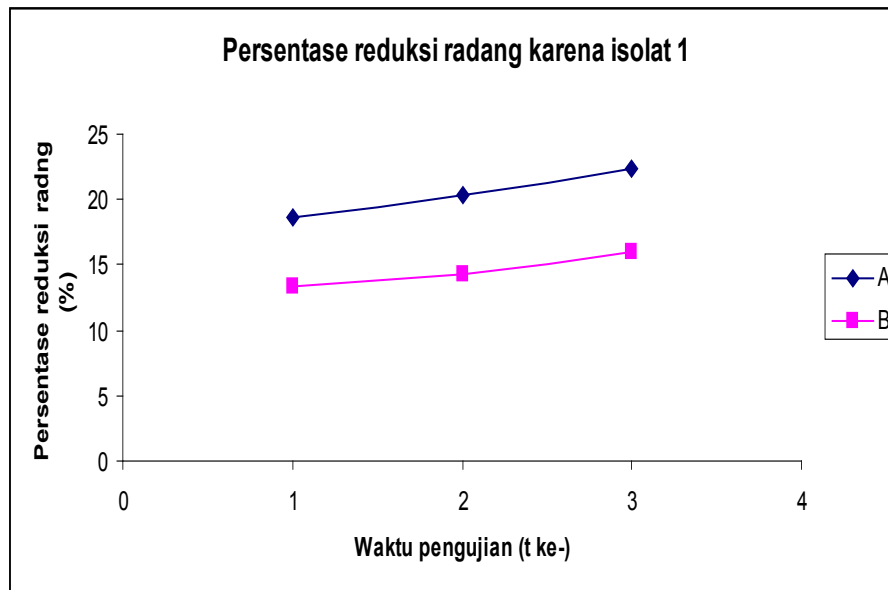
dilakukan dengan metode reduksi radang yang diinduksi karagenan, uji antioksidan dilakukan dengan metode penghambatan reduksi NBT dan uji insektisidal dengan metode ratio antimakan.

## **HASIL DAN PEMBAHASAN**

### **Aktivitas Antiinflamasi**

Penelusuran senyawa antiinflamasi dilakukan pada fraksi etil asetat kulit batang pasak bumi. Fraksi etil asetat yang dilakukan pemisahan dan pemurnian menghasilkan 3 isolat murni yaitu isolat 1 (19,1mg), 2 (7,2 mg), 3 (3,5mg). Isolat 1 menunjukkan suatu senyawa quassinoid setelah dilakukan identifikasi struktur berdasarkan spektrum yang diperoleh dan dibandingkan dengan literatur (Bedir *et al.*, 2003). Adapun data isolat 1 adalah IR :  $\nu$  maks (cm<sup>-1</sup>) : 3310, 2919, 1760, 1650, 1374, 1066, 980. Spektrum NMR-<sup>1</sup>H (500 MHz)( $\delta$  ppm) : 1,55 (s, Me-19) 1,64 (d, J=7,3 Hz, Me-21); 1,70 (s, Me-18); 1,88 (s, Me-20); 2,56 (d, J=5,1 Hz, H-14); 2,66 (m, H-13); 3,82 (s, H-12); 4,80 (d, J=7,4 Hz, H-1') 5,41(s, H-11); 5,94 (d, J=10,5 Hz, H-3) dan 6,05 (d, J=10,5 Hz, H-2). Spektrum NMR-<sup>13</sup>C menunjukkan adanya 25 sinyal dengan karakteristik 3 sinyal pada 125,9 ppm (C-2), 135,5 ppm (C-3) dan 179,1 ppm (C=O). Senyawa ini merupakan golongan quassinoid yaitu eurycomaosida. Adapun reduksi radang akibat pemberian senyawa eurycomasida dapat terlihat dalam Gambar 1.

Pada uji ini untuk ekstrak/fraksi dilakukan uji pada variasi dosis 250mg/kg



Gambar 1. Persentase Reduksi Radang setelah Pemberian Isolat 1 Hasil Pemisahan dari Fraksi Etil Asetat (A= eurycomasida, B=indometasin) Kulit Batang Pasak Bumi

BB (B), 500mg/kg BB (C) dan 750mg/kg BB (D), sedangkan pada isolat hanya dilakukan pada dosis 10mg/kg BB (B pada grafik 1) dengan senyawa pembanding indometasin dengan dosis 50mg/kg BB (A). Berdasarkan grafik diketahui bahwa isolat 1 mempunyai aktivitas antiinflamasi (mereduksi radang akibat pemberian karagenan) paling potensial dengan mereduksi radang sebesar  $23,56 \pm 0,89\%$  setelah jam ke-10. Hal ini terkait dengan kandungan senyawa metabolit sekunder yang terkandung di dalamnya. Pada fraksi metanol terdapat golongan senyawa alkaloid dan saponin sedangkan pada fraksi etil asetat banyak terkandung terpenoid (quasinoid). Senyawa isolat 1 merupakan quasinoid hasil pemisahan yang diperoleh dari fraksi etil asetat (Widiyantoro *et al.*, 2013).

#### Aktivitas Antioksidan

Uji fitokimia pada ekstrak kental metanol buah makasar menunjukkan adanya alkaloid, polifenol, saponin, terpenoid, kuinon dan steroid. Fraksi-fraksi hasil partisi yaitu fraksi n-heksan mengandung golongan senyawa steroid; fraksi metilen klorida menunjukkan adanya golongan senyawa steroid, kuinon dan terpenoid; fraksi etil asetat menunjukkan adanya golongan senyawa alkaloid dan terpenoid dan fraksi metanol menunjukkan adanya golongan alkaloid dan polifenol. Keberadaan senyawa-senyawa tersebut menunjukkan distribusinya berdasarkan tingkat kepolarannya sehingga dapat diketahui kuantitasnya senyawa-senyawa golongan tertentu.

Aktivitas penghambatan reduksi NBT (*Nitro Blue Tetrazolium*) merupakan

aktivitas yang menunjukkan kemampuan antioksidan suatu senyawa terhadap radikal superoksida yang mereduksi NBT menjadi formazan yang berwarna biru keunguan. Kemampuan meredam radikal superoksida dalam penelitian ini diukur melalui perubahan intensitas absorbansinya pada panjang gelombang 560nm.

Berdasarkan uji aktivitas penghambatan reduksi NBT yang telah dilakukan terhadap ekstrak metanol dan beberapa fraksi hasil partisi menunjukkan fraksi etil asetat mempunyai kemampuan menghambat reduksi NBT paling tinggi yaitu  $85,56\% \pm 3,09$ , sebagaimana terlihat pada Tabel 1. Sementara senyawa dehidrobrusatol hasil isolasi dari fraksi etil asetat tersebut menunjukkan aktivitas lebih tinggi dibandingkan fraksi induknya sebesar  $87,65 \pm 1,09$ .

Tabel 1. Aktivitas Penghambatan Reduksi NBT oleh Ekstrak/Fraksi Buah Makasar

No.	Sampel	% Penghambatan Reduksi NBT
1	Vitamin C	$89,85 \pm 2,67$
2	Vitamin E	$90,15 \pm 3,14$
3	Ekstrak metanol	$67,50 \pm 2,54$
4	Fraksi metanol	$70,68 \pm 2,11$
5	Fraksi etil asetat	$85,56 \pm 3,09$
6	Fraksi metilen klorida	$56,50 \pm 1,90$
7	Fraksi n-heksana	$48,57 \pm 2,01$
8	Isolat	$87,65 \pm 1,09$
9	Kontrol negatif	$16,50 \pm 1,89$

Berdasarkan Tabel 1 dapat diketahui bahwa fraksi etil asetat mempunyai

aktivitas penghambatan yang tertinggi sebesar  $85,56\% \pm 3,09$  terhadap reduksi NBT dibandingkan ekstrak/fraksi dari buah Makasar lainnya namun masih di bawah kontrol positifnya yaitu vitamin C dan E. Hal ini menunjukkan dalam fraksi etil asetat mengandung senyawa yang bersifat antioksidan yang mampu meredam radikal bebas yang dipicu oleh keberadaan *Propionibacterium acnes*, dimana berdasarkan uji fitokimia dalam fraksi etil asetat mengandung golongan senyawa alkaloid dan terpenoid. Radikal bebas bersifat mereduksi NBT sedangkan antioksidan akan meredam radikal bebas sehingga makin tinggi % penghambatan reduksi NBT berarti senyawa-senyawa yang terkandung dalam fraksi etil asetat mempunyai sifat antioksidan yang tinggi. Hasil menunjukkan senyawa tersebut di antaranya yang berhasil diisolasi adalah dehidrobrusatol. Senyawa ini mempunyai titik leleh 158-159°C. Spektra UV (CH<sub>3</sub>OH) menunjukkan absorbansi maksimum pada 257 nm, setelah penambahan alkali muncul absorbansi maksimum di 340 nm dan 262 nm yang merupakan karakteristik dari quassinoid. Spektra IR (KBr) : 3440, 1740, 1640, 1110, 1020 dan 1010 cm<sup>-1</sup>. Spektra NMR identik dengan dehidrobrusatol (Sakaki *et al.*, 1985; Widiyantoro *et al.*, 2009).

#### Aktivitas Insektisidal

Dalam penelitian aktivitas insektisidal dilakukan penelusuran senyawa insektisidal

dalam fraksi etil asetat kulit batang pauh kijang. Fraksi etil asetat menunjukkan aktivitas antimakan paling tinggi maka fraksi etil asetat dilanjutkan untuk pencarian senyawa bioaktif antimakan. Sebanyak 2,5g fraksi etil asetat dilakukan pemisahan secara kromatografi kolom vakum menggunakan silika gel 60 (230-400 mesh) dengan eluen metilen klorida, metilen klorida : etil asetat (3:1), metilen klorida : etil asetat (1:3) dan etil asetat dihasilkan 4 fraksi. Fraksi B sebanyak 100 mg dilanjutkan untuk kromatografi kolom gravitasi menggunakan silika gel 60 (70-230 mesh) dengan eluen metilen klorida : etil asetat (5:1) dihasilkan 7 fraksi. Fraksi B2 sebanyak 25 mg dilanjutkan pemisahannya menggunakan silika gel 60 (70-230 mesh) dengan eluen metilen klorida : etil asetat (3:1) dihasilkan 3 fraksi. Fraksi B2.3 (18mg) melalui uji KLT satu dan dua dimensi dengan berbagai eluen menunjukkan noda tunggal. Fraksi B2.3 selanjutnya dilakukan analisis spektrometri dan uji aktivitas antimakan.

Fraksi atau isolat B2.3 mempunyai titik leleh 243-247°C berupa kristal putih. Spektrum UV-vis dengan pelarut metanol memberikan serapan maksimum pada panjang gelombang 230 nm dan 280 nm yang menunjukkan adanya transisi elektronik  $\pi \rightarrow \pi^*$  dan  $n \rightarrow \sigma^*$  untuk kromofor  $-C=C-$  dan  $C=O-$ . Spektrum IR (KBr)  $\nu_{maks}$   $cm^{-1}$ : 2910-2956 (C-H); 1708 (C=O); 1601-1508 (C=C); NMR-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz)  $\delta$  ppm: 0,69 (3H, s, CH<sub>3</sub>-27); 0,80 (3H, d, CH<sub>3</sub>-23); 0,86 (3H, d, CH<sub>3</sub>-29); 0,91 (3H, d, CH<sub>3</sub>-

24); 0,98; 1,10; 1,24 (9H, s, CH<sub>3</sub>-25, CH<sub>3</sub>-26, CH<sub>3</sub>-28 ); 2,17 (1H, d, J= 6,7 Hz, H-4); dan 2,40 (1 H, dd, J=5,1 Hz, H-2). Spektrum ini bila dibandingkan dengan penelitian Cano et al., 2000, menunjukkan data yang hampir sama, sehingga diduga isolat B2.3 merupakan senyawa friedelin.

Sementara uji aktivitas antimakan isolat B2.3. terhadap larva *Epilachna varivestis* diperoleh aktivitas pada Tabel 2.

Tabel 2. Aktivitas Antimakan Isolat B2.3. Kulit Batang Pauh Kijang terhadap Larva *Epilachna Varivestis*

No.	Konsentrasi Isolat	Rata-rata Aktivitas Antimakan (Ratio Antimakan)
1	0,5%	56,83±3,18
2	1,0%	73,12±3,97
3	1,5%	81,35±2,86
4	2,0%	90,65±4,34

Penelitian menunjukkan aktivitas antimakan pada konsentrasi 0,5% isolat B2.3. menunjukkan rata-rata rasio antimakan terendah terhadap placebo sebesar 56,83±3,18. Sementara pada konsentrasi 2% menunjukkan rasio antimakan tertinggi sebesar 90,65±4,34 terhadap placebo. Berdasarkan penelitian ini efek antimakan yang diberikan merupakan efek tergantung kadar di mana semakin besar kadar maka semakin besar pula efek antimakannya (Widiyantoro *et al*, 2008).

## KESIMPULAN

Berdasarkan hasil dan pembahasan dapat disimpulkan sebagai berikut: (1)

Senyawa eurycomasida dari fraksi etil asetat kulit batang pasak bumi menunjukkan aktivitas antiinflamasi terhadap kaki tikus Sprague-Dewley terinduksi karagenan. (2) Fraksi etil asetat buah makasar mempunyai aktivitas antioksidan menghambat reduksi NBT (3) Senyawa friedelin dari fraksi etil asetat kulit batang pauh kijang menunjukkan aktivitas antimakan terhadap larva *Epilachna varivestis*.

#### DAFTAR PUSTAKA

- Alen, Y., Nakajima, S., Nitoda, T., Baba, N., Kanzaki, H., Kawazu, K. 2000. Two antinematodal phenolics from *knema hookeriana*, a sumatran rainforest plant. *Journal of Biosciences*, 55 (3-4): 300-3.
- Ang, H.H. and Cheang, H.S. 1999. Studies on the anxyolytic activity of eurycoma longifolia Jack Root in Mice, *Jpn. J. Pharmacol.*, 79, 497-500.
- Ang, H.H. and Sim, M.K. 1998. Eurycoma longifolia increases sexual motivation in sexually naive male rats, *Arch. Pharm. Res.*, 21 (6), 779-781.
- Ang, H.H., Chan, K.L., Mak, J.W. 1995. In vitro antimalaria activity of quassinoids from Eurycoma Longifolia Jack against Malaysian Chloroquine-Resistant Plasmodium Falciparum Isolates, *Planta Med.*, 61 (2), 177-178.
- Ang, H.H., Hitotsuyanagi, Y., Takeya, K. 2000. Eurycolactones A-C, novel quassinoids from eurycoma longifolia, *Tetrahedron Lett.*, 41, 6849-6853.
- Cano, A., Bucio, J.L., Espinoza, M., and Cancino, A.R. 2000. Sesqui- and tri- terpenoids from esenbeckia species (Rutaceae), *Rev. Soc. Quím. Méx.* Vol. 44, Núm. 2.
- Chan, K.L., Iitaka, Y., Noguchi, H., Sugiyama, H., Saito I., Sankawa, U. 1992. 6-Alpha hydroxyeurycomalactones, a quassinoids from eurycoma longifolia, *Phytochemistry*, 3, 4295-4298.
- Cuendet, M., Gills, J.J., Pezzuto, J.M. 2004. Brusatol-induced HL-60 cell differentiation involves NF-Kappa B activation, *Cancer Letter*, 206 (1), 43-50.
- Fukamiya, N., Okano, M., Miyamoto, M., Tagahara, K., Lee, K.H. 1992. Antitumor agents, 127, bruceoside, a new cytotoxic quassinoid glucoside and related compounds from *brucea javanica*, *J. Nat. Prod.*, 55 (4), 468-475.
- Gillin, F.D., Reiner, D.S., Suffness, M. 1982. Bruceantin, a potent amoebicide from a plant, *brucea antidysenterica*, *Antimicrobial Agent and Chemotherapy*, 342-345.
- Jiwajinda, S., Santisopasri, V., Murakami, A. 2002. In vitro antitumour promoting and antiparasitic activities of the quassinoids from eurycoma longifolia, a medicinal plant in Southeast Asia, *J. Ethnopharmacol.*, 82, 55-58.
- Kanchanapoom, T., Kasai R., Chumsri, P., Hiraga, Y., Yamasaki, K. 2001. Chantin-6-one and beta-carbolin alkaloids from eurycoma harmandiana, *Phytochemistry*, 56, 383-386.
- Kim, I.H., Takashima, S., Hitotsuyanagi, Y., Hasuda, T., Takeya, K. 2004. New quassinoids, javanicolides C and D and javanicolides B-F, from seeds of *brucea javanica*, *J. Nat. Prod.*, 67 (5), 863-868.



- Kitagawa, I., Mahmud, t., Simanjuntak, P., Hori, K., Uji, T., dan Shibuya, H. 1994. Indonesian medicinal plants VIII. Chemical structures of three new triterpenoids, bruceajavanin A, dihydrobruceajavanin A, and bruceajavanin B, and a new alkaloid glycoside, bruceacanthinoside from the stem of *brucea javanica* (Simaroubaceae). *Chem. Pharm. Bull.*, 42 (7): 1416-1421.
- Lu, J.B., Shu, S.Y., Cai, J.Q. 1994. Experimental study on effect of *brucea javanica* oil emulsion on rabbit intracranial pressure, *Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi*, 14 (10), 610-611.
- Okuyama, E., Gao, L.H., Yamasaki, M. 1990. Studies on pharmacologically active principles from Indonesian crude drugs, III, toxic components from *brucea javanica* L. Merr, *Yakugaku Zasshi*, 110 (11), 834-838.
- O'Neill, M.J., Bray, D.H., Boardman, P., Chan, K.L., Phillipson, J.D. 1987. Plants as sources of antimalaria drugs, part 4: activity of *brucea javanica* fruits against chloroquine-resistant *plasmodium falciparum* in vitro and against *plasmodium berghei* in vivo, *J. Nat. Prod.*, 50 (1), 41-48.
- Rahman, S., Fukamiya, N., Okano, M., Tagahara, K., Lee, K.H. 1997. Antituberculosis activity of quassinoids, *Chem. Pharm. Bull.*, 45 (9), 1527-1529
- Sakaki, T., Yoshimura, S., Ishibashi, M., Tsuyuki, T., Takahashi, T., Honda, T., and Nakanishi, T. 1985. Structures of new quassinoids glycosides, yadanziosides A,B,C,D,E,G,H and new quassinoids, dehydrobrusatol and dehydrobruceantinol from *brucea javanica* L. Merr, *Bull. Chem.Soc.Jpn*, 58, 2680-2686.
- Wang, F., Cao, Y., Liu, H.Y., Fu, Z.D., Han, R. 2003. Experimental studies on the apoptosis of HL-60 cells induced by *brucea javanica* oil emulsion, *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi*, 28 (8), 759-762.
- Wang, Z.Q. 1992. Combined therapy of brain metastasis in lung cancer, *Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi*, 12 (10), 609-610, 581.
- Widiyantoro, A. 2008. Isolasi dan karakterisasi senyawa antimakan dari fraksi etil asetat kulit batang pauh kijang (*irvingia malayana* oliv. ex. A. benn), *J. Agripura*, 4 (2).
- Widiyantoro, A. 2009. Kemampuan ekstrak buah makasar (*brucea javanica* l. merr) sebagai penghambat bakteri propionibacterium acnes induser mediator inflamasi, *J. Entropi*, 4 (4).
- Widiyantoro, A., Usman, T., Meiyanto, E., Matsjeh, S. 2013. Cytotoxic activity of crude extract and fractions from *irvingia malayana*, *IOSR J. Pharm*, 3 (4), 5-8.
- Wright, C.W., O'Neill, M.J., Philipson, J.D., Warhurst, D.C. 1988. Use of microdilution to asses in vitro antiamebic activities of *brucea javanica* fruits, *simarouba amara* stem and a number of quassinoids, *Antimicrob Agent Chemother.* 32 (11), 1725-1729.
- Xuan, Y.B., Yasuda, S., Shimada, K., Nagai, S., Ishihama, H. 1994. Growth inhibition of the emulsion from *brucea javanica* cultured human carcinoma cells, *Gan To Kagaku Ryoho*, 21 (14), 2421-2425.
- Yu, Y.N. & Li, X. 1990. Studies on the Chemical Constituents of *Brucea javanica* L. Merr., *Yao Xue Xue Bao*, 25 (5), 382-386.