

ISOLASI SENYAWA 2-GERANIL-2',3,4,4'-TETRAHIDROKSI DIHIDROKALKON DARI DAUN SUKUN (*Artocarpus altilis* (Park.) *Fosberg*) DENGAN *FLASH COLUMN CHROMATOGRAPHY*

Isolation of 2-Geranyl-2',3,4,4'-Tetrahydroxy Dihydrochalcone from Breadfruit Leaf (Artocarpus altilis (Park.) Fosberg) Using Flash Column Chromatography

Gharsina Ghaisani Yumni^{1,5}), Krisna Kharisma Pertiwi^{1,3}), Yuli Widiyastuti⁴),
Nanang Fakhrudin^{2*})

¹ Program Studi Magister Ilmu Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada, Sekip Utara,
Yogyakarta, 55281, Indonesia

² Departemen Biologi Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada, Sekip Utara,
Yogyakarta, 55281, Indonesia

³ Fakultas Farmasi, Institut Ilmu Kesehatan Bhakti Wiyata, Kediri, 64114, Indonesia

⁴ Balai Besar Penelitian dan Pengembangan Tanaman Obat dan Obat Tradisional, Jl. Raya Lawu No. 11,
Tawangmangu, Kalisoro, Karanganyar, Jawa Tengah, Indonesia

⁵ Fakultas Farmasi, Universitas Wahid Hasyim, Jl. Menoreh Tengah X No.22, Sampangan, Kec.
Gajahmungkur, Kota Semarang, Jawa Tengah, 50232, Indonesia

*e-mail: nanangf@ugm.ac.id

ABSTRACT

Breadfruit is one of the Indonesian plants traditionally used in medication. The main active compound in breadfruit leaves is a geranylated flavonoid namely 2-geranyl-2',3,4,4'-tetrahydroxy dihydrochalcone (GTD). Previous study showed that the separation and isolation of GTD from sukun leaves is time consuming and laborious as it requires a long procedure (extraction, liquid-liquid partition, Vacuum Liquid Chromatography (VCC), Sephadex Column Chromatography (SCC), and preparative Thin Layer Chromatography (TLC). This process is ineffective and inefficient. Thus, the more effective and shorter method of isolation is needed. This study aimed to isolate GTD from breadfruit leaves utilizing flash column chromatography (FCC). The breadfruit leaves were extracted using ethanol and the extract was partitioned with the solvent n-hexane: ethyl acetate: methanol: water (3:1:3:1). The lower phase containing GTD was subjected to VCC and the fraction containing GTD was purified with FCC (using n-hexane, ethyl acetate, and methanol in a gradient polarity as mobile phases; and silica gel as a solid phase) to isolate GTD. The isolated GTD was analyzed by thin-layer chromatography (TLC) and purity was determined using high-performance liquid chromatography. This method was able to produce 138 mg of GTD (purity of 88.49 %) from 15 g of breadfruit leaf extract (0.92% yield). This study demonstrated that GTD, a main bioactive compound of breadfruit leaves, could be effectively isolated by using FCC instead of SCC and preparative TLC.

Keywords: *Artocarpus communis*, Separation, Active compound, Flavonoid

ABSTRAK

Sukun merupakan salah satu tanaman Indonesia yang dimanfaatkan sebagai obat tradisional. Senyawa aktif yang khas dalam daun sukun adalah flavonoid tergeranilasi, salah satunya 2-geranil-2',3,4,4'-tetrahidroksi dihidrokalkon (GTD). Penelitian sebelumnya menyatakan bahwa untuk mengisolasi GTD diperlukan tahap yang panjang dengan melibatkan proses ekstraksi, partisi cair-cair, Kromatografi Cair Vakum (KCV), Kromatografi Kolom Sephadex (KKS), dan Kromatografi Lapis Tipis (KLT) preparatif. Proses tersebut dinilai cukup lama dan tidak efisien. Untuk itu, diperlukan metode pemisahan dan isolasi GTD yang efektif dan lebih singkat. Penelitian ini bertujuan mengisolasi senyawa GTD dari daun sukun dengan mengaplikasikan *Flash Column Chromatography* (FCC). Ekstrak etanol daun sukun dipartisi dengan pelarut n-heksana : etil asetat : metanol : air (3:1:3:1) sehingga menghasilkan 2 fase. Fase bawah

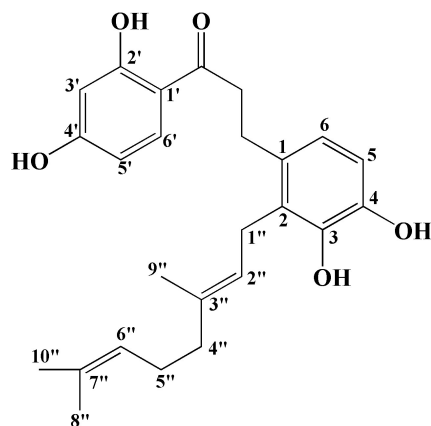
yang mengandung GTD selanjutnya dipisahkan senyawanya dengan KCV (fase gerak: n-heksana, etil asetat dan methanol bergradien; fase diam silica gel). Fraksi yang mengandung GTD diisolasi senyawanya dengan FCC hingga diperoleh isolat GTD. Isolat GTD yang diperoleh dianalisis kemurniannya dengan Kromatografi Cair Kinerja Tinggi (KCKT). Metode ini mampu menghasilkan isolat GTD (kemurnian 88,49 %) sebanyak 138 mg dari ekstrak daun sukun 15 gram (rendemen 0,92 %). Penelitian ini menunjukkan bahwa GTD yang merupakan senyawa aktif utama dari daun sukun dapat diisolasi dengan efektif menggunakan metode FCC sebagai pengganti kolom sephadex dan KLT preparatif.

Kata kunci: *Artocarpus communis*, Pemisahan, Senyawa aktif, Flavonoid

PENDAHULUAN

Indonesia telah dikenal sebagai negara yang kaya dengan keanekaragaman sumber hayati. Banyak tumbuhan yang dimanfaatkan sebagai obat tradisional untuk menyembuhkan berbagai macam penyakit. Salah satu yang banyak dimanfaatkan sebagai obat tradisional adalah tanaman sukun (*Artocarpus altilis* (Park.) Fosberg). Bagian daunnya sering digunakan untuk mengatasi demam, liver, hepatitis, jantung, ginjal, hipertensi, diabetes mellitus, inflamasi dan kulit gatal-gatal, meredakan asma, mengobati sariawan, obat kanker, pegal-pegal, dan panu (Heyne, 1987; Hutapea, 1993; Morton & Miami, 1987; Utami & Puspaningtyas, 2013). Penelitian yang dilakukan Fakhruddin, dkk (2016) menunjukkan bahwa ekstrak air, etanol, dan etil asetat daun sukun memiliki aktivitas antioksidan yang ditunjukkan dengan kemampuan menangkap radikal bebas DPPH dengan IC_{50} berturut-turut $399,85 \pm 9,48$; $88,08 \pm 5,54$; dan $66,52 \pm 0,70$ $\mu\text{g/mL}$. Ekstrak etanol daun sukun menunjukkan mampu memperbaiki kondisi aorta akibat atherosklerosis serta mampu memperbaiki profil lemak darah (kolesterol, trigliserida, LDL, dan HDL) (Fajaryanti dkk., 2016; Solichah dkk., 2021; Wang dkk., 2006; Yumni dkk., 2021). Ekstrak etil asetat daun sukun secara signifikan memiliki aktivitas antiinflamasi dengan mengurangi radang kaki mencit yang diinduksi karagenan dengan nilai IC_{50} sebesar $3,17$ $\mu\text{g/ml}$ (Fakhruddin dkk., 2015).

Daun sukun mengandung beberapa senyawa kimia diantaranya adalah senyawa auron H, auron I dan auron J serta 2 senyawa flavonoid yaitu 8-geranil-4',5,7-trihidroksiflavon dan sikloaltilisin 7 (Solichah dkk., 2021). Ekstrak petroleum eter dan etil asetat daun sukun mengandung senyawa flavonoid (Jagtap & Bapat, 2010; Sikarwar dkk., 2014). Senyawa penanda dari daun sukun yang juga merupakan salah satu senyawa utamanya adalah 2-geranil-2',3,4,4'-tetrahidroksi dihidrokalkon (GTD) (Fakhruddin dkk., 2020). Senyawa GTD memiliki beberapa aktivitas farmakologis yang potensial. Penelitian sebelumnya diketahui bahwa GTD mampu menghambat cathepsin K (*cysteine protease*) dalam osteoporosis, serta memiliki aktivitas antiinflamasi dengan menghambat enzim 5-a-reduktase dan 5-lipoksigenase (Rivière, 2016). Senyawa GTD diketahui juga memiliki aktivitas antidiabetes dengan nilai IC_{50} sebesar $24,41$ $\mu\text{g/mL}$ dengan mekanisme menghambat enzim α -glucosidase (Lotulung dkk., 2014). Penelitian yang dilakukan oleh Mai, dkk (2012) menyebutkan bahwa senyawa GTD memiliki aktivitas antioksidan dengan menangkap radikal bebas DPPH dengan nilai IC_{50} sebesar $94,1 \pm 1,4$ μM . Penelitian terkini menyatakan senyawa GTD menunjukkan aktivitas antiplatelet (IC_{50} : $9,09$ μM) dengan menghambat agregasi platelet pada fase awal dan menginduksi disagregasi platelet pada fase akhir (Fakhruddin dkk., 2020). Struktur kerangka senyawa GTD dapat dilihat pada Gambar 1.



Gambar 1. Struktur Senyawa 2-Geranyl-2',3,4,4'-Tetrahidroksi Dihidroalkon dari Daun Sukun (Fakhrudin dkk., 2020)

Dari uraian diatas dan berdasarkan beberapa literatur lain maka terlihat bahwa GTD merupakan senyawa bioaktif yang sangat potensial untuk dikembangkan sebagai agen farmakologi. Metode isolasi pada penelitian sebelumnya (Fakhrudin dkk., 2020) memiliki langkah kerja yang terlalu panjang dengan melibatkan proses ekstraksi, partisi cair-cair, fraksinasi dengan Kromatografi Cair Vakum (KCV), fraksinasi dengan Kromatografi Kolom Sephadex (KKS), dan diakhiri dengan proses isolasi dengan Kromatografi Lapis Tipis (KLT) preparatif. Selain itu, saat ini belum ada proses sintesis untuk mendapatkan senyawa tersebut. Oleh karena itu, penelitian ini bertujuan untuk menemukan metode isolasi senyawa GTD dari daun sukun yang relatif pendek langkahnya dibandingkan penelitian sebelumnya yaitu dengan penggunaan *Flash Column Chromatography* (FCC).

METODE

Bahan

1. Daun Sukun

Daun sukun yang digunakan diperoleh dari pohon yang tumbuh di Desa Sindoadi, Kecamatan Mlati, Kabupaten Sleman, Yogyakarta. Daun dideterminasi untuk memastikan identitasnya di Departemen Biologi Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada (BF/192/Ident/Det/VI/2013).

2. Bahan Kimia

Cairan penyari yang digunakan adalah etanol 95% (Bratachem). Proses KCV menggunakan fase diam silika gel 60 PF254 (Merck tipe 1.07733.1000) yang berukuran 0,2-0,5 mm. Fase diam yang digunakan untuk KLT adalah plat alumunium silika gel 60 PF254 (Merck tipe 1.07749.1000). Cartridge dalam FCC yang digunakan adalah Reveleris® Silica 80 g, dengan fase gerak yang digunakan adalah methanol (Merck), n-heksana (Merck), dan etil asetat (Merck).

Alat

Alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah neraca timbangan gram dan milligram (Mettler Toledo), alat-alat gelas, rangkaian alat KCV, kolom, Reveleris® X2 Flash

Chromatography System (BUCHI), bejana kromatografi, alat KCKT (Agilent 1200) dengan detektor Photo Diode Array (PDA).

Ekstraksi Daun Sukun

Daun sukun dilakukan pencucian dengan air mengalir dan dilanjutkan dengan sortasi basah untuk memisahkan dengan pengotornya. Daun bersih (2kg) kemudian diangin-anginkan lalu dipotong kecil-kecil dan dikeringkan menggunakan oven dengan suhu 50°C selama 2x24 jam hingga didapatkan simplisia kering. Simplisia kemudian diserbuk hingga halus, lalu serbuk dimaserasi dengan etanol 95% sebanyak 20 L selama 24 jam dengan beberapa kali pengadukan selama maserasi. Maserat selanjutnya disaring, ampas yang didapatkan kemudian dilakukan remaserasi dengan 10 L etanol 95% selama 24 jam. Maserat yang diperoleh kemudian dicampur menjadi satu dan diuapkan dengan rotary evaporator pada suhu 55°C. Selanjutnya ekstrak disimpan pada desikator.

Partisi Cair-Cair

Ekstrak daun sukun yang diperoleh hasil, ekstraksi sebelumnya dipisahkan senyawanya dengan partisi cair-cair menggunakan campuran pelarut n-heksana : etil asetat : methanol : air (3:1:3:1) yang membentuk 2 fase. Sebanyak 5 g ekstrak daun sukun dilarutkan dalam 300 mL campuran pelarut tersebut sambil diaduk hingga semua ekstrak larut. Larutan ekstrak kemudian dipindahkan ke dalam corong pisah, dikocok dan didiamkan hingga terpisah. Fraksi bawah (yang mengandung senyawa GTD) dipisahkan dari fraksi atas kemudian diuapkan pelarutnya dengan rotary evaporator lalu disimpan dalam eksikator.

Kromatografi Cair Vakum (KCV)

Fraksi bawah hasil pemisahan partisi cair-cair (3,27 g) kemudian dipisahkan senyawanya dengan KCV dengan fase gerak n-heksana, etil asetat dan methanol berdasarkan gradien polaritas. Fase diamnya digunakan silika gel yang dimasukkan ke dalam kolom dengan metode basah (*wet packing method*). Fraksi-fraksi yang diperoleh dianalisis profil kimianya menggunakan KLT untuk memonitor keberadaan senyawa GTD. Fraksi-fraksi yang mengandung GTD digabung menjadi satu untuk dipisahkan lebih lanjut dengan FCC.

Flash Column Chromatography (FCC)









Metode ini dilakukan dengan bantuan pompa flash untuk mempercepat turunnya eluen. Fase bawah yang diperoleh dicampurkan dengan 6 g fase diam. Eluen pertama yang digunakan adalah n-heksana : etil asetat dengan perbandingan 10:0 dengan tujuan untuk menghilangkan senyawa-senyawa yang bersifat non polar dari sampel. Eluen diganti berdasarkan pada perubahan pita yang tampak pada fase diam dan juga perubahan warna pada fraksi yang ditampung. Fraksi gabungan yang diperoleh dari KCV (0,95 g) selanjutnya dilakukan dipisahkan GTD dengan FCC dengan alat Reveleris® X2 *Flash Chromatography System* (BUCHI). Fraksi yang mengandung GTD dilarutkan dengan kloroform, disaring menggunakan *membrane filter* (0,45 µm) lalu dimasukkan dalam spuit 3 ml untuk selanjutnya disuntikkan kedalam kolom. Fase gerak digunakan n-heksana, etil asetat dan methanol dengan gradien polaritas. Fase diamnya menggunakan silika cartridge 80 g, laju fase gerak 30 mL/menit, detektor yang digunakan adalah UV 254 nm, UV 265 nm, UV 366 nm, dan ELSD. Fraksi-fraksi yang diperoleh di tampung dengan volume maksimal 25 mL per fraksi. Fraksi yang menunjukkan puncak tunggal senyawa GTD digabung menjadi satu untuk diuji kemurniannya.

Uji Kemurnian Isolat

Senyawa GTD yang diperoleh hasil isolasi dengan FCC diperiksa kemurniannya menggunakan KCKT dengan detektor PDA pada rentang panjang gelombang 200-400 nm. Kolom HPLC yang digunakan adalah Simmetry C18 150 x 4.6 mm i.d., ukuran partikel 5 µM, suhu 25°C, fase gerak metanol : Air (75 : 25), kondisi isokratik, dengan kecepatan laju alir 1 mL/menit, volume injeksi 20 µL, dan lama operasi 30 menit.

HASIL DAN PEMBAHASAN

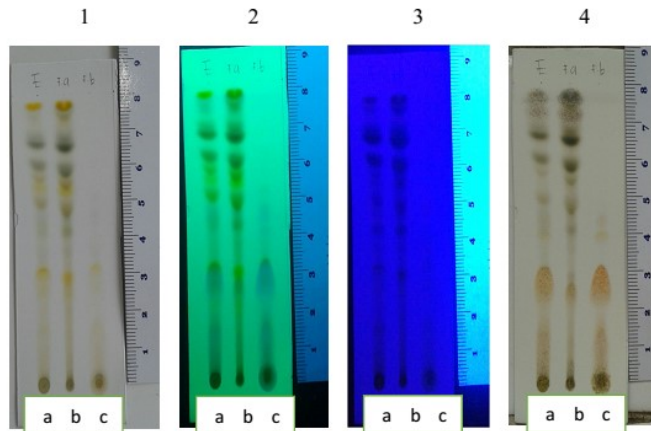
Hasil maserasi 2 kg simplisia daun sukun didapatkan ekstrak kental berwarna hijau kehitaman seberat 263,7 g dengan rendemen 13%. Untuk memastikan bahwa ekstrak hasil ekstraksi pada penelitian ini memiliki profil kimiawi yang sama dengan penelitian yang pernah dilakukan sebelumnya [5] maka profil KLT ekstrak dibandingkan. Hasil analisis KLT menunjukkan bahwa kedua ekstrak memiliki kesamaan profil KLT (Gambar 2).

	Cahaya Tampak	UV 254 nm	UV 366 nm	Serium Sulfat	Nilai Rf Senyawa GTD
Ekstrak yang digunakan					0,45 GTD
Ekstrak pada penelitian sebelumnya					0,44 GTD

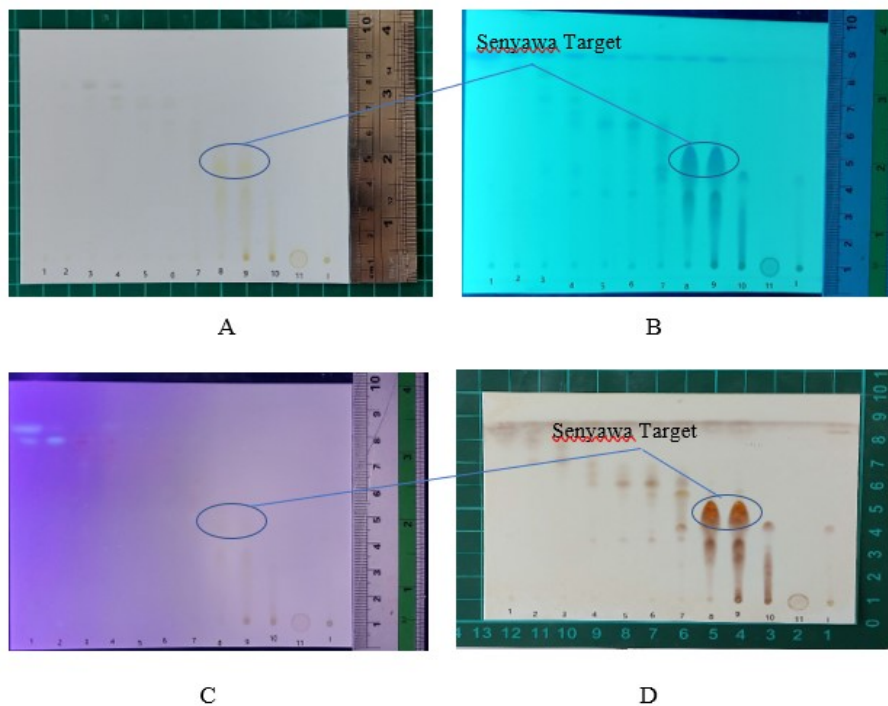
Gambar 2. Perbandingan profil klt ekstrak etanol daun sukun hasil ekstraksi dengan penelitian sebelumnya (Fakhrudin dkk., 2020); fase gerak n-heksana : etil asetat (2:1); fase diam silika gel F254.

Sebanyak 5 g ekstrak daun sukun selanjutnya dipisahkan senyawanya dengan partisi cair-cair sehingga diperoleh 2 fase. Fase bawah (3,27 g) merupakan bagian yang lebih banyak mengandung GTD dibandingkan dengan fase atas (Gambar 3). Fase bawah tersebut selanjutnya dipisahkan dengan *flash column chromatography* dengan tujuan untuk mengumpulkan senyawa GTD pada fraksi-fraksi tertentu dan terpisah dari senyawa-senyawa lain. Proses ini menghasilkan 10 fraksi yang selanjutnya akan dipekatkan dan diamati profilnya menggunakan KLT. Senyawa GTD akan memberikan warna khas kemerahan hingga coklat setelah disemprot

dengan pereaksi serum sulfat. Bercak-bercak senyawa hasil pemisahan dengan KLT juga diamati dibawah sinar UV pada panjang gelombang 254 nm dan 366 nm (Gambar 4).



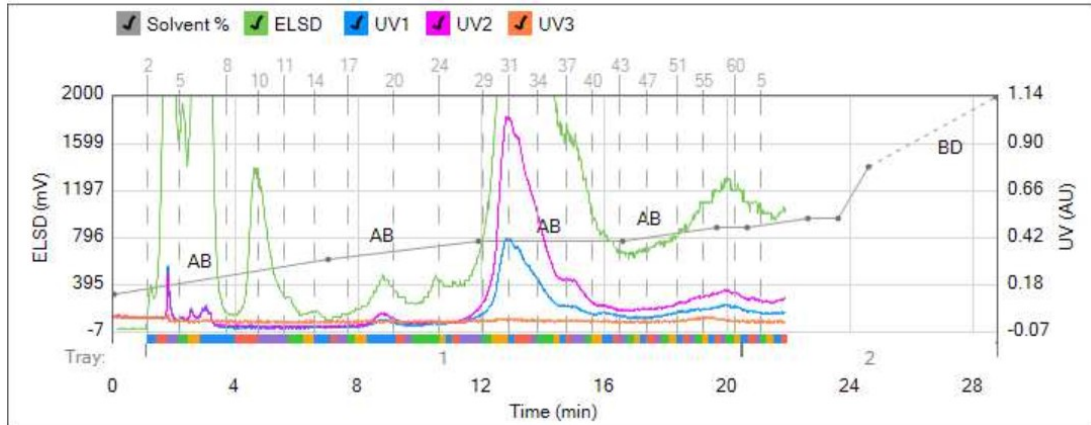
Gambar 3. Profil KLT hasil partisi cair-cair dengan n-heksana : etil asetat : methanol : air (3:1:3:1). (a) Ekstrak etanol daun sukun, (b) Fase atas, (c) Fase bawah; deteksi pada (1) sinar tampak, (2) UV254, (3) UV366, (4) penampak bercak serum sulfat; fase gerak n-heksana : etil asetat (2:1); fase diam silika gel F254.



Gambar 4. Penampakan KLT hasil FCC Secara Berurutan fraksi 1-11 dan isolat (I). Deteksi yang dilakukan (A) Sinar Tampak, (B) Sinar UV 254 nm, (C) Sinar UV 366 nm dan (D) penampak bercak serum sulfat; fase gerak n-heksana : etil asetat (2:1); fase diam silika gel F254.

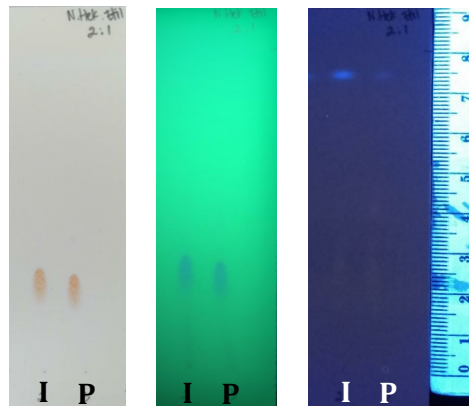
Gambar 4 menunjukkan bahwa GTD berada pada fraksi 8 dan 9 dan merupakan senyawa yang dominan dengan berat masing-masing sebesar 0,77 g dan 0,18 g. Profil KLT fraksi 8 dan 9 menunjukkan bahwa senyawa GTD hampir berhimpitan dengan senyawa lain yang memiliki polaritas yang mirip. Untuk memisahkan GTD dari senyawa tersebut, diperlukan metode yang memiliki performa yang lebih baik. Dalam hal ini digunakan metode FCC (Reveleris® X2 Flash

Chromatography System, BUCHI) untuk mengisolasi GTD dari fraksi 8 dan 9. Hasil pemisahan dengan FCC disajikan dalam Gambar 5.



Gambar 5. Profil Pemisahan Senyawa GTD pada FCC. GTD terdeteksi pada menit ke-12 hingga 15 (fraksi 29-35) sebagai senyawa utama

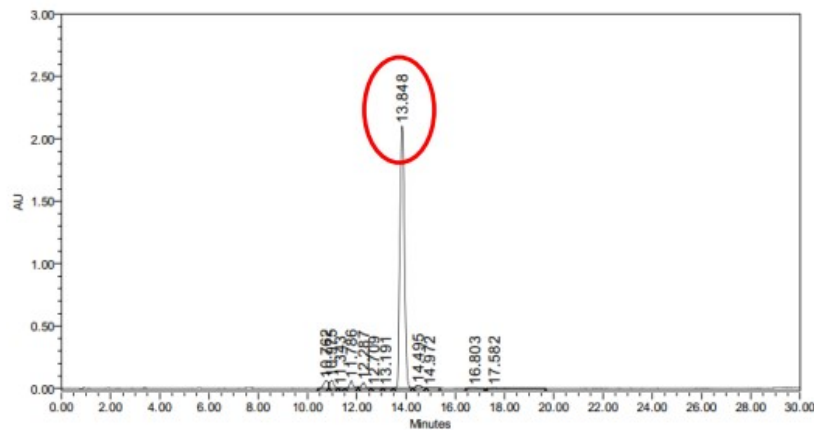
Berdasarkan profil pemisahannya, senyawa target (GTD) terdeteksi berada pada fraksi 28-34. Fraksi tersebut kemudian dikumpulkan menjadi satu dan diuapkan pelarutnya untuk diperoleh isolat sebanyak 138 mg (rendemen 0,92%). Sebagaimana karakter fisik GTD, isolat yang diperoleh juga merupakan cairan berminyak warna kekuningan. Untuk memastikan bahwa isolat yang diperoleh dari proses ini merupakan GTD maka isolat dianalisis menggunakan KLT dan dibandingkan dengan senyawa GTD dari penelitian sebelumnya (Fakhrudin dkk., 2020).



Gambar 6. Profil KLT senyawa GTD hasil isolasi dengan FCC dibandingkan dengan senyawa GTD pembanding (Fakhrudin dkk., 2020) dari penelitian sebelumnya. Kedua senyawa memiliki Rf yang sama. Senyawa hasil isolasi (I); senyawa pembanding GTD (P). Deteksi bercak senyawa pada (A) sinar tampak setelah disemprot dengan pereaksi serium sulfat, (B) sinar UV254 nm, dan (C) sinar UV366 nm; fase gerak n-heksana : etil asetat (2:1); fase diam silika gel F254.

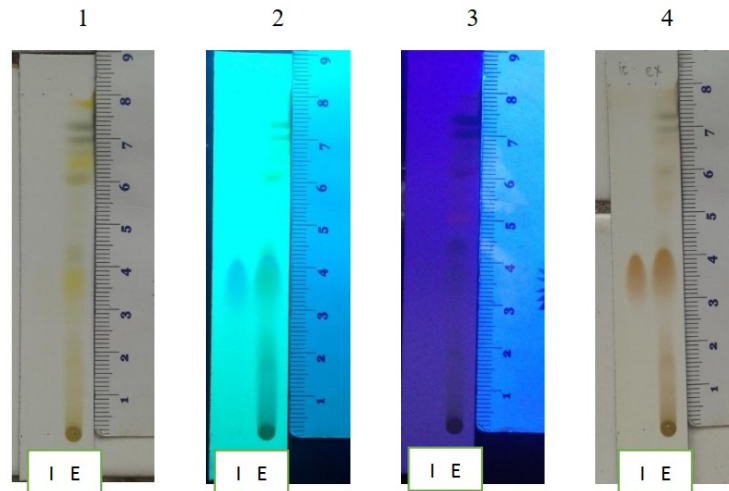
Profil KLT menunjukkan bahwa hanya terdapat 1 bercak yang menunjukkan bahwa senyawa GTD yang diperoleh sudah murni. Untuk menentukan kemurnian senyawa GTD hasil isolasi maka dilakukan analisis menggunakan KCKT dengan detektor PDA. Hasil analisa diperoleh kemurnian senyawa GTD hasil isolasi adalah sebesar 88,49%. Senyawa GTD muncul pada waktu retensi 13,848 menit (Gambar 7). Waktu retensi tersebut identik dengan waktu retensi senyawa GTD pada penelitian sebelumnya yaitu 13,79 menit (Mai dkk., 2012). Senyawa

GTD hasil isolasi terlihat cukup murni dengan peak yang dominan. Pemisahan lebih lanjut dengan metode yang memiliki performa lebih baik, seperti KCKT preparatf diperlukan jika diinginkan kemurniam senyawa yang lebih tinggi.



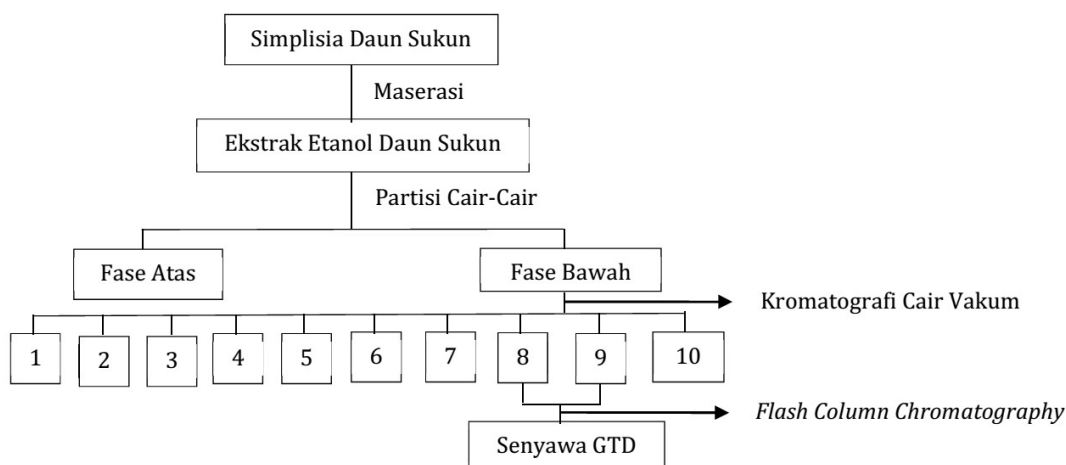
Gambar 7. Hasil analisis kemurnian senyawa GTD hasil isolasi dengan menggunakan KCKT.

Selain dengan membandingkan profil KLT dan KCKTnya, pada penelitian ini kami juga membandingkan keberadaan senyawa GTD hasil isolasi dalam ekstrak etanol daun sukun. Dalam Gambar 7 terlihat bahwa GTD hasil isolasi dari penelitian ini merupakan senyawa utama dalam daun sukun, sebagaimana dinyatakan penelitian sebelumnya (Fakhrudin dkk., 2020). Hal ini terlihat dari harga Rf yang sama dan warna yang sama pada beberapa detektor (UV 254 dan 366 nm, dan pereaksi serum sulfat) dengan salah satu senyawa dominan yang terkandung dalam ekstrak daun sukun tersebut.



Gambar 8. Penampakan KLT Senyawa GTD dan Ekstrak Daun Sukun. Secara berurutan (I) Isolat, (E) Ekstrak kental. Deteksi yang dilakukan (1) sinar tampak, (2) UV 254, (3) UV 366, (4) penampak bercak serum sulfat. GTD terdeteksi dengan jelas pada jarak rambat 3,5 cm atau harga Rf dari GTD adalah $3,5/8 = 0,44$; fase gerak n-heksana : etil asetat (2:1); fase diam silika gel F254.

Penelitian ini menunjukkan bahwa GTD dapat diisolasi dari ekstrak etanol daun sukun dengan menggunakan FCC dengan rendemen yang cukup tinggi (0,92%). Secara ringkas dan skematis, proses isolasi senyawa GTD dari daun sukun dapat disajikan dalam gambar 9.



Gambar 9. Skema Isolasi Senyawa GTD dengan FCC

KESIMPULAN

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa GTD dapat diisolasi menggunakan FCC yang didahului dengan partisi cair-cair dan KCV. Metode ini memperpendek jalur isolasi pada penelitian sebelumnya dan mampu menghasilkan GTD dengan kemurnian 88,49% serta rendemen 0,92% terhadap ekstrak etanol daun sukun.

UCAPAN TERIMA KASIH

Kami berterima kasih kepada Setiana dan Brina Pradipta atas bantuan teknis dalam penelitian dan kepada Laboratorium Instrumen, Balai Besar Penelitian dan Pengembangan Tanaman Obat dan Obat Tradisional (B2P2TOOT) atas penyediaan fasilitas penelitian. Penelitian ini didukung oleh Kementerian Riset dan Teknologi/Badan Riset dan Inovasi Nasional, Republik Indonesia dengan hibah PDUPT, nomor: 1625/UN1/DITLIT/DIT-LIT/PT/2021. Data penelitian ini digunakan oleh G.G.Y dalam penyusunan tesis untuk program Magister Ilmu Farmasi.

DAFTAR PUSTAKA

- Fajaryanti, N., Nurrochmad, A., & Fakhrudin, N. (2016). Evaluation of Antihyperlipidemic Activity and Total Flavonoid Content of *Artocarpus altilis* Leaves Extracts. *International Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, 8(5), 461–465.
- Fakhrudin, N., Hastuti, S., Andriani, A., Widayari, S., & Nurrochmad, A. (2015). Study on the Antiinflammatory Activity of *Artocarpus altilis* Leaves Extract in Mice. *International Journal of Pharmacognosy and Phytochemical Research*, 7(6), 1080–1085.
- Fakhrudin, N., Khairunnisa, S. Y., Azzahra, A., & Ajiningtyas, R. J. (2016). Study of Radical Scavenger Activity, Total Phenol and Flavonoid Contents of *Artocarpus altilis* leaves Extracts. *International Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, 8(5), 352–356.
- Fakhrudin, N., Pertiwi, K. K., Takubessi, M. I., Susiani, E. F., Nurrochmad, A., Widayari, S., Sudarmanto, A., Nugroho, A. A., & Wahyuono, S. (2020). A geranylated chalcone with antiplatelet activity from the leaves of breadfruit (*Artocarpus altilis*). *Pharmacia*, 67(4), 173–180. <https://doi.org/10.3897/pharmacia.67.e56788>
- Heyne, K. (1987). *Tumbuhan Berguna Indonesia: Vol. II*. Badan Litbang Kehutanan, Bogor.

- Hutapea, J. R. (1993). *Inventaris Tanaman Obat Indonesia* (Vol. 2). Departemen Kesehatan RI, Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan, Jakarta.
- Jagtap, U. B., & Bapat, V. A. (2010). Artocarpus: A review of its traditional uses, phytochemistry and pharmacology. *Journal of Ethnopharmacology*, 129(2), 142–166. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2010.03.031>
- Lotulung, P. D. N., Mozef, T., Risdian, C., & Darmawan, A. (2014). In Vitro Antidiabetic Activities of Extract and Isolated Flavonoid Compounds from *Artocarpus altilis* (Parkinson) Fosberg. *Indonesian Journal of Chemistry*, 14(1), 7–11. <https://doi.org/10.22146/ijc.21261>
- Mai, N. T. T., Hai, N. X., Phu, D. H., Trong, P. N. H., & Nhan, N. T. (2012). Three new geranyl aurones from the leaves of *Artocarpus altilis*. *Phytochemistry Letters*, 5(3), 647–650. <https://doi.org/10.1016/j.phytol.2012.06.014>
- Morton, J. F., & Miami, F. L. (1987). Breadfruit. Dalam *Fruits of warm climates* (hlm. 50–58). <https://www.hort.purdue.edu/newcrop/morton/breadfruit.html>
- Rivière, C. (2016). Dihydrochalcones. Dalam *Studies in Natural Products Chemistry* (Vol. 51, hlm. 253–381). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-63932-5.00007-3>
- Sikarwar, M., Hui, B. J., Subramaniam, K., Valeisamy, B., Yean, L. K., & Balaji, K. (2014). A Review on *Artocarpus altilis* (Parkinson) Fosberg (breadfruit). *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, 4(8), 091–097. <https://doi.org/10.7324/JAPS.2014.40818>
- Solichah, A. I., Anwar, K., Rohman, A., & Fakhrudin, N. (2021). Profil Fitokimia dan Aktivitas Antioksidan Beberapa Tumbuhan Genus *Artocarpus* di Indonesia. *Journal of Food and Pharmaceutical Sciences*, 443–460. <https://doi.org/10.22146/jfps.2026>
- Utami, P., & Puspaningtyas, D. E. (2013). *The Miracle of Herbs*. AgroMedia, Yogyakarta.
- Wang, Y., Deng, T., Lin, L., Pan, Y., & Zheng, X. (2006). Bioassay-guided isolation of antiatherosclerotic phytochemicals from *Artocarpus altilis*. *Phytotherapy Research*, 20(12), 1052–1055. <https://doi.org/10.1002/ptr.1990>
- Yumni, G. Y., Widayari, S., & Fakhrudin, N. (2021). Kajian Etnobotani, Fitokimia, Farmakologi Dan Toksikologi Sukun (*Artocarpus altilis* (Park.) Fosberg). *Jurnal Tumbuhan Obat Indonesia*, 14(1), 48–63. <https://doi.org/10.22435/jtoi/v14i1.3944>