

MANFAAT EKSTRAK ETANOL PATIKAN KEBO (*EUPHORBIA HIRTA* L.) SEBAGAI LAKTAGOGUM PADA TIKUS PUTIH YANG MENYUSUI*

Laurentia Mihardja**, Cornelis Adimunca**, Lucie Widowati***, Raflizar**,
Pujiastuti***, Winarno***, Bambang Wahjoedi***

ABSTRACT

LACTOGOGUM EFFECT OF THE ETHANOLIC EXTRACT OF PATIKAN KEBO (*EUPHORBIA HIRTA* L.) ON LACTATION PROCESS OF MOTHER RATS

Euphorbia hirta L. (patikan kebo) is one of the Indonesian medicinal plants used by some women to increase lactation process. The aim of this study is to assess the effect of patikan kebo extract as lactogogum of mother-rats. The doses of the extract patikan kebo were administered orally to the mother-rats, i.e 812.4 mg, 81.24 mg, and 8.124 mg per 100 g body weight respectively. Moloco 1/10 tab (placental extr 1.5 mg) and aquadest solvent are used as control groups. The doses were administered once per day to the mother-rats, starting from 6th up to 21st day after labour. Mother-rats' breast milk were estimated based on the increasing bodyweight of litters after feeding divided by milk density (1.030) plus the residual milk. Observations of breast milk volume and prolactin hormon of mother rats were done in the 6th, 11th, 16th and 21st day. The results showed that patikan kebo extract was not able to increase breast milk volume and prolactin hormon of the mother rats as measured in the varying periods, but there was a significant difference between the dose of 81.24 mg per 100 g b.w. compared with the control (aquadest solvent) group of increasing bodyweight of the litters from 6th up to 21st day.

Keywords: *Euphorbia hirta* L, lactogogum, bodyweight.

PENDAHULUAN

Air susu ibu (ASI) merupakan makanan terbaik bagi bayi, mengandung zat-zat yang penting untuk pertumbuhan dan perkembangan bayi serta zat imunoglobulin untuk mencegah penyakit infeksi.¹ Program pemberian ASI digalakkan sampai anak berusia 2 tahun dan pemberian ASI secara eksklusif dianjurkan sampai bayi berusia 4 bulan.² Namun salah satu kendala dalam pemberian ASI adalah produksi ASI

berkurang atau tidak ada sama sekali. Penelitian Prawirosudirdjo dkk (1984) pada ibu-ibu di Jakarta memperlihatkan 38% responden mengatakan sedikitnya ASI menjadi alasan mengapa bayinya tidak diberi ASI. Prayoga & Hari Sutejo (1989) dalam penelitiannya mendapatkan anak yang disapih pada usia kurang dari 4 bulan sebanyak 20,6% dengan alasan ASI sedikit.³

Tanaman Patikan Kebo (*Euphorbia hirta* L) telah dikenal oleh masyarakat

* Penelitian ini dibiayai dengan anggaran Badan Litbangkes.

** Puslitbang Pemberantasan Penyakit, Badan Litbangkes.

*** Puslitbang Farmasi, Badan Litbangkes.

Indonesia sebagai pelancar ASI dan terdapat di seluruh Indonesia.⁴ Henry melaporkan *Euphorbia hirta* L. sebagai laktagogum yaitu zat yang dapat meningkatkan pengeluaran ASI.⁵ *Euphorbia hirta* L dikenal dengan bermacam-macam nama seperti daun biji kacang (Sumatera), gelang susu/gendong anak (Jakarta), kukon-kukon (Jawa), sasononga (Halmahera). Batangnya lunak, berbentuk panjang bulat seperti silinder, berwarna hijau kecoklatan, permukaannya berbulu, bergetah putih seperti susu dan daun tumbuh tidak seberapa banyak dari pangkalnya.⁶ Tanaman ini mengandung senyawa triterpenoid, steroid, flavonoid, alkaloid, tanin, karbohidrat dan asam amino.⁷

Karena belum terdapat data ilmiah tentang pengaruh ekstrak etanol patikan kebo sebagai laktagogum, maka dilakukan penelitian dengan menggunakan tikus putih betina yang menyusui dengan mengobservasi pertambahan kenaikan berat badan anak tikus setelah menyusu dan kadar hormon prolaktin dari induk tikus.

BAHAN DAN CARA KERJA

Bahan percobaan

Herba patikan kebo (*Euphorbia hirta* L) berasal dari Balai Penelitian Tanaman Obat Tawangmangu, Surakarta, dikeringkan dengan suhu tidak lebih dari 50°C, kemudian digiling dan diayak sehingga menjadi serbuk. Penyiapan ekstrak herba patikan kebo dilakukan dengan cara maserasi menggunakan etanol 70% selama 3 hari, sesering mungkin diaduk. Pemisahan pelarut etanol dilakukan dengan *Rotary Vacuum Evaporator*. Selanjutnya ekstrak dimasukkan ke dalam oven 40°C hingga bebas etanol.⁸

Hewan percobaan

Sejumlah tikus putih *Wistar derived strain*, usia 3 bulan, bobot lebih kurang 130--150 g, jenis kelamin betina, diperoleh dari peternakan tikus percobaan Unit Penelitian Gizi Diponegoro, Badan Litbangkes RI di Jakarta, dikawinkan saat masa suburnya. Induk tikus diberikan makanan standar dari Laboratorium Diponegoro. Untuk penelitian digunakan 20 ekor induk tikus yang masing-masing menyusukan 5 anak tikus.

Cara kerja

Identifikasi golongan kandungan kimia dari ekstrak

Dilakukan dengan pemisahan yang spesifik dan menggunakan metode kromatografi lapis tipis. Pemisahan dilakukan dengan berbagai campuran pelarut pemisah seperti campuran etilasetat, propanol, air atau campuran propanol dan asam format dalam berbagai perbandingan. Hasil pemisahan dideteksi dengan menggunakan semprotan penampak noda atau pengamatan di bawah lampu UV pada panjang gelombang 254 nm dan 366 nm.⁹

2. Uji toksisitas akut (LD 50) ekstrak patikan kebo dengan cara WEIL CS (1952).

Tahap pertama: Enam kelompok mencit masing-masing terdiri dari 3 ekor, diberi dosis ekstrak *Euphorbia hirta* L yang bervariasi antara 10 mg – 100 mg/ 10 g bobot badan. Bahan uji dilarutkan dalam aquadest 1 cc/ 10 g bb dan disuntikkan secara intraperitoneal. Pengamatan dilakukan beberapa jam setelah pemberian bahan dan jumlah kematian dihitung sesudah 24 jam.

Tahap selanjutnya dilakukan percobaan dengan menggunakan 5 kelompok mencit masing-masing 5 ekor berdasarkan dosis percobaan tahap pertama. Dosis terkecil adalah lebih besar dari dosis dalam kelompok peninjakan dimana terdapat kematian 0% per kelompok, sedangkan dosis terbesar adalah lebih kecil dari dosis dimana dalam kelompok peninjakan terdapat kematian 100% per kelompok. Dosis diberikan secara meningkat, jumlah kematian tiap-tiap kelompok dihitung setelah 24 jam. Percobaan diulang beberapa kali sampai hasil kematian dalam kelompok sesuai dengan daftar yang dibuat Weil, C.S. LD 50 dihitung dengan menggunakan rumus Weil.¹⁰

3. Uji patikan kebo (*Euphorbia hirta* L) sebagai laktagogum pada tikus putih yang menyusui.

Induk tikus menyusui dibagi dalam 5 kelompok perlakuan masing-masing 4 ekor. Tiap induk tikus menyusukan 5 ekor anak terdiri dari 3 ekor jantan dan 2 ekor betina yang diambil secara acak. Tiap induk tikus dengan kelima anaknya dimasukkan dalam satu kandang.

Dosis yang diberikan adalah:

- kelompok I diberi ekstrak patikan kebo 1/3 kali LD 50 /100 g bb
- kelompok II diberi ekstrak patikan kebo 1/30 kali LD 50 /100 g bb
- kelompok III diberi ekstrak patikan kebo 1/300 kali LD 50/100 g bb
- kelompok IV diberi obat pembanding moloco 1/10 tablet/ 100 g bb/ hari (kelompok pembanding luteotropin) (1 tablet moloco mengandung 15 mg *placental extr*)
- kelompok V diberi pelarut bahan/aquadest tanpa kandungan (kelompok kontrol).

Pemberian bahan (perlakuan) satu kali sehari secara oral (menggunakan *sondage* lambung) kepada masing-masing induk tikus dalam masa laktasi mulai hari ke 6 sampai hari ke 21 sesudah melahirkan. Pencatatan hasil pengujian dilakukan pada hari ke 6, 11, 16, dan hari ke 21. Pada saat pengujian, bayi tikus dipisahkan dari induknya 4 jam sebelum dimulai percobaan. Satu jam sebelum percobaan dimulai, sediaan uji dan pelarut diberikan secara oral pada induk tikus. Tiga puluh menit kemudian *moloco* diberikan secara intramuskular pada kelompok luteotropin. Pada saat percobaan bayi-bayi dipersatukan dengan induknya dan dibiarkan menyusui selama 15 menit.¹¹

Pengamatan yang dilakukan adalah:

- a. Volume ASI induk tikus hari ke-6, 11, 16 dan 21 pada saat pengujian
- b. Kadar hormon prolaktin induk tikus hari ke-6, 11, 16 dan 21 pada saat pengujian.
- c. Pertambahan berat badan kelima bayi tikus hari ke-6 sampai hari ke-11, 16 dan 21.

Volume ASI induk tikus = (Selisih berat badan (bb) anak tikus sebelum dan sesudah menyusui : 1,030) + volume air susu yang tersisa).^{11,12} Catatan : (b/v ASI tikus = 1,030). Penimbangan kelima bayi tikus dilakukan sebelum dan sesudah menyusui dengan menggunakan timbangan hewan Triple beam O Hauss. Air susu yang masih tersisa pada payudara dipompa dengan spuit yang dihubungkan dengan slang plastik dan volumenya diukur.

Pengukuran kadar hormon prolaktin dilakukan dengan mengambil darah 1 cc pada saat pengujian dari ujung ekor induk tikus. Pemeriksaan kadar hormon prolaktin dilakukan dengan cara *Axsym*

system (Abbott). Prolaktin tikus seperti prolaktin manusia terdiri dari polipeptida dengan BM 21.500.¹³

Pertambahan berat badan anak tikus didapat dari bb kelima bayi tikus sebelum menyusui pada hari ke-11/16/21 dikurangi bb hari ke-6.

Analisis data untuk mengetahui efektivitas ekstrak terhadap peningkatan ASI induk tikus, prolaktin dan peningkatan berat badan bayi tikus dilakukan secara analisis varians (Anova) satu arah, pada yang bermakna dilanjutkan dengan uji Tukey.

HASIL PERCOBAAN

Dari percobaan yang dilakukan, didapat:

1. Hasil rendeman pembuatan ekstrak etanol 70% adalah sebesar 15% dari bobot serbuk. Ekstrak etanol patikan kebo yang dihasilkan berwarna hitam kehijauan.
2. Identifikasi golongan kandungan kimia dari ekstrak.

Uji pendahuluan identifikasi dengan tes penampak noda, diduga ekstrak mengandung saponin, cardenolin, bufadienol, flavonoid, tanin dan polifenol, tidak mengandung alkaloid dan antrakinin.

Karakterisasi ekstrak dengan Kromatografi Lapis Tipis (KLT) menggunakan fase diam silika gel F 254 dan fase gerak yang sesuai, memperlihatkan ekstrak tidak mengandung alkaloid.

Dari identifikasi saponin, diduga terdapat 8 senyawa dengan harga Rf yang berbeda.

Dari identifikasi antrakinin tidak ditemukan senyawa lain.

3. Uji toksisitas akut dengan metode Weil CS, diperoleh harga LD 50 sebesar 34,82 (23,54 - 51,21) mg/10 g bb mencit secara intraperitoneal. Setelah diekstrapolasikan untuk penggunaan oral pada tikus menurut Paget dan Barnes, menjadi 24,374 g/kg bb tikus = 24.374 mg/kg bb.¹⁴

Jadi dosis percobaan yang diberikan pada induk tikus adalah:

Dosis tertinggi $1/3 \text{ LD}_{50} = 812,4 \text{ mg}/100\text{g bb}$ (dosis I)

Dosis sedang $1/30 \text{ LD}_{50} = 81,24 \text{ mg}/100\text{g bb}$ (dosis II)

Dosis terendah $1/300 \text{ LD}_{50} = 8,24 \text{ mg}/100\text{g bb}$ (dosis III)

4. Uji efektivitas ekstrak patikan kebo pada tikus betina menyusui:

Hasil uji efektivitas ekstrak patikan kebo untuk volume ASI, pengukuran kadar prolaktin, pertambahan berat badan 5 anak tikus dapat dilihat pada Tabel 1, 2 dan 3.

Tabel 1. Perhitungan Jumlah ASI Rata-rata (cc) ($x \pm SD$) yang Dikeluarkan Saat Percobaan Hari ke-6, 11, 16, 21.

Hari ke	Dosis Perlakuan				
	I (812,4 mg/ 100 g b.b)	II (81,24 mg /100 g b.b)	III (8,124 mg /100 g b.b)	IV (moloco 1/10 tabl /100 g b.b)	V (aquadest 1 cc/ 100 g b.b)
6	0,41±0,15	0,89±0,37	1,02±0,20	0,41±0,18	0,46±0,22
11	0,36±0,15	2,63±0,96	2,28±0,58	0,93±0,41	1,31±0,97
16	0,5±0,15	2,55±1,71	1,70±1,04	2,3±1,41	1,63±1,0
21	2,01±0,15	2,02±1,08	2,32±1,61	1,52±1,89	1,38±1,60

Catatan: Volume ASI yang disedot (-).

Tabel 2. Kadar Prolaktin Induk Tikus Rata-rata (ng/ml) ($x \pm SD$) yang Diukur pada Hari ke-6, 11, 16, 21.

Hari ke	Dosis Perlakuan				
	I (812,4 mg /100 g b.b)	II (81,24 mg /100 g b.b)	III (8,124 mg /100 g b.b)	IV (moloco 1/10 tabl /100 g b.b)	V (akuades 1 cc/ 100 g b.b)
6	0,55 ± 0,50	0,98 ± 0,96	0,51 ± 0,31	0,43 ± 0,31	0,32 ± 0,16
11	0,34 ± 0,16	0,43 ± 0,08	0,33 ± 0,14	0,34 ± 0,12	0,62 ± 0,31
16	0,62 ± 0,24	0,83 ± 0,77	1,07 ± 1,02	0,75 ± 0,46	1,49 ± 1,03
21	1,74 ± 0,84	0,69 ± 0,20	1,08 ± 0,57	0,64 ± 0,40	0,83 ± 0,29

Tabel 3. Pertambahan Rata-rata Berat Badan Kelima Bayi Tikus (g) ($x \pm SD$) dari hari ke-6 sampai hari ke-11, 6--16, 6--21

Hari ke	Dosis Perlakuan				
	I (812,4 mg/ 100 g b.b)	II (81,24 mg /100 g b.b)	III (8,124 mg /100 g b.b)	IV (moloco 1/10 tabl /100 g b.b)	V (akuades 1 cc/ 100 g b.b)
6--11	12,48 ± 7,9	17,2 ± 5,71	12,8 ± 4,65	22 ± 9,67	15,58 ± 4,28
6--16	27,43 ± 5,07	44,63 ± 6,75	33 ± 0,14	49, 4 ± 5,69	40,45 ± 3,72
6--21	49,1 ± 5,79	80,78 ± 6,48*	67,48 ± 1,76	85,8 ± 9,0*	70, 9 ± 5,10

* Bermakna dibanding kontrol/pelarut ($p < 0,05$).

ANALISIS DAN PEMBAHASAN

Ekstrak patikan kebo diberikan pada hari ke-6 sesudah melahirkan, karena diharapkan induk tikus telah menyesuaikan diri dengan keadaan. Diambil 5 ekor anak tikus karena diharapkan tidak berdesakan sehingga anak tikus dapat menyusu dengan nyaman serta induk tikus tidak merasa terganggu. Pemisahan selama 4 jam dimaksudkan agar anak tikus dalam keadaan lapar serta saluran pencernaan dalam keadaan kosong.

Dari analisis volume ASI yang dihasilkan pada saat pengujian hari ke-6, 11, 16, dan 21 (Tabel 1) ternyata pada kelompok yang mendapat ekstrak patikan kebo tidak menunjukkan perbedaan peningkatan dibandingkan dengan kelompok pembanding/luteotropin dan kontrol/pelarat ($p > 0,05$).

Pengukuran prolaktin (Tabel 2) memperlihatkan bahwa kadar prolaktin hari ke-6, 11, 16 dan 21 pada kelompok dengan pemberian ekstrak patikan kebo, tidak menunjukkan perbedaan bermakna dibanding kelompok luteotropin dan pelarat ($p > 0,05$).

Mengenai pertambahan rata-rata berat badan 5 anak tikus (Tabel 3) didapatkan:

- a. Kelompok yang diberi ekstrak patikan kebo dengan dosis 81,24 mg/100g bb memperlihatkan pertambahan berat badan hari ke-6--11 tidak berbeda nyata dibandingkan dengan kelompok kontrol/pelarat ($p > 0,05$), tetapi terlihat pertambahan berat badan lebih meningkat dibandingkan dengan kontrol.
- b. Pertambahan berat badan hari ke-6--16 tidak menunjukkan pengaruh nyata

pada kelompok yang diberi ekstrak patikan kebo dosis 81,24 mg/100 g bb dibandingkan dengan kelompok kontrol ($p > 0,05$), tetapi terlihat pertambahan berat badan lebih tinggi dibandingkan dengan kontrol.

- c. Dosis ekstrak patikan kebo 81,24 mg/100 g bb mempunyai pengaruh nyata dalam meningkatkan berat badan dari hari ke-6 sampai hari ke-21 dibandingkan dengan dosis kontrol/pelarat ($p < 0,05$). Bila dibandingkan dosis 81,24 mg/100 g BB dengan dosis moloco 1/10 tablet/100 g dalam meningkatkan berat badan hari ke-6--21, ternyata keduanya tidak menunjukkan perbedaan bermakna ($p > 0,05$), berarti mempunyai pengaruh yang hampir bersamaan dalam meningkatkan berat badan.

Namun pada pengukuran volume ASI sesaat tidak terlihat peningkatan jumlah ASI. Hal ini kemungkinan disebabkan oleh faktor-faktor lain seperti psikis. Faktor stres pada induk tikus karena pemasukan sonde dapat menyebabkan produksi ASI menurun,¹ dan pada waktu selanjutnya bayi tikus dapat menyusu dengan tenang pada induknya, atau apakah faktor frekuensi menyusui yang meningkat (nafsu makan bertambah). Bayi tikus mempunyai keunikan yaitu selalu menempel ke puting susu induknya, sehingga frekuensi menyusu agak sulit dinilai. Dalam hal ini belum dapat disimpulkan dengan dosis 81,24 mg/100g bb apakah volume ASI induk yang meningkat atau mungkin frekuensi menyusu anak tikus yang meningkat (nafsu makan meningkat).

Suhardjono dkk pada penelitian manfaat daun katuk untuk meningkatkan produksi ASI mendapatkan efek katuk lebih bermakna dibandingkan dengan dosis *moloco* yang sama.¹⁵

Penelitian yang dilakukan Siswojo dkk pada kelompok induk tikus yang menyusukan masing-masing 4 bayi tikus, dengan dosis patikan kebo yang tersuspensi dan diberikan peroral sebesar 0,5 g, 1 g, 1,25 g, dan 1,5g/kg BB, tidak menunjukkan perbedaan nyata dibandingkan dengan kelompok kontrol. Dalam hal ini volume ASI yang tidak terisap oleh bayi tikus tidak diukur. Pada penelitian ini tiap induk tikus menyusukan masing-masing 5 bayi tikus sehingga ASI lebih banyak terisap dan tidak ada tersisa ketika disedot.¹⁶

Pada dosis 812,4 mg/100 BB dan 8,124 mg/100 g BB tidak memperlihatkan efektivitas, kemungkinan dosis yang tinggi dapat merusak hati, sehingga metabolisme zat-zat makanan terganggu, sedangkan dosis kecil tidak memberi efek yang mencukupi. Untuk mengetahui kerusakan hati dapat diteliti dengan uji toksisitas kronis.

Apa yang dapat menyebabkan patikan kebo dapat bersifat sebagai laktagogum, masih merupakan tanda tanya. Saponin yang terkandung dalam patikan kebo merupakan bagian golongan senyawa triterpenoid yang menjadi bagian dari senyawa steroid, maka berkemungkinan bahan ini dapat sebagai bahan *supportive* metabolik yang merangsang pembentukan ASI. Juga flavin yang terdapat di dalam ekstrak, dapat berfungsi sebagai bagian senyawa enzim-enzim yang membantu metabolisme pembentukan zat-zat yang diperlukan dalam sintesis ASI.¹²

Kadar prolaktin tidak berbeda bermakna antar kelompok. Dari literatur dikatakan bahwa jika prolaktin tidak ada,

ASI tidak dihasilkan. Prolaktin sesuai cara kerjanya jika meningkat dan tercapai kadar maksimal, akan melakukan inhibisi ke *hypophyse*.¹ Semua tikus mengeluarkan ASI dan prolaktin dihasilkan, namun antar kelompok tidak berbeda bermakna.

Harga LD 50 sebesar 34,82 (23,54 – 51,21) mg/10g bb mencit bila diekstrapolasikan ke hewan tikus (rat) secara oral (menurut Paget dan Barnet), serta digolongkan menurut kriteria Gleason, termasuk bahan *Practically non Toxic* (LD 50 pada tikus secara oral > 15.000 mg/kg BB).¹⁷

Untuk penggunaan *Euphorbia hirta* L sebagai laktagogum perlu pertimbangan, karena adanya zat *deterpen phoabol* yang terdapat di dalam tanaman dan dapat bersifat *co carcinogenic*,¹⁸ sehingga perlu dicari metode yang dapat menginaktifkannya. Beberapa bahan menjadi inaktif dengan penambahan suatu zat, misalnya zat toksik yang ada pada biji saga dapat dihilangkan dengan melakukan peng-ekstraksian minyak dengan *n-hexan* sehingga saga bebas dari zat toksik.¹⁹

KESIMPULAN

Dari hasil penelitian ini dapat disimpulkan bahwa ekstrak patikan kebo (dosis 81,24 mg/kg BB) mempunyai pengaruh dalam meningkatkan berat badan anak tikus, dan mempunyai efek yang bersamaan dengan *moloco*, namun hal ini baru terlihat jelas setelah perlakuan 21 hari. Meningkatnya berat badan anak tikus kemungkinan ada kaitan dengan meningkatnya volume ASI induk tikus atau nafsu makan anak tikus yang meningkat.

DAFTAR RUJUKAN

1. Lo, C.W. (1985). *Human Milk*. In: Nutrition in Pediatrics, ed Walker WA. Boston: Little Brown and Company, pp. 10 - 20.
2. Lawrence, Ruth A. (1980). *Breast Feeding, a Guide for The Medical Profession*. Toronto: The CV Mosby Company, p. 135 - 151.
3. Prawirosudirjo (1984). *A Survey of Breast Feeding Practices Among Mothers of Highly Selected Group in Jakarta*. Jakarta: Majalah Kedokteran Indonesia, 14, p.198-207.
4. Mardisiswojo, S. (1990). *Cabe Puyang, Warisan Nenek Moyang*, jilid I. Jakarta: PT Karya Wreda, p 132.
5. Henry (1988). *Medicinal Plants of East and Southeast Asia*. Cambridge: Lily M. Perry; The Mitt Press, p. 143.
6. Heyne, K. (1987). *Tumbuhan berguna Indonesia*. Jakarta: Litbang Kehutanan, p.30 - 35.
7. Quisumbing, E. (1932). *Medicinal Plants of the Philipines*. Philipines Departemen of Agriculture and Natural Resource Tech, p. 6.
8. Anonim (1996). *Farmacope Indonesia*, ed. 4. Departemen kesehatan RI, p. 15.
9. Egon, S. (1973). *Drug Analysis by Chromatography and Macroscopy*. An Arbor Science Publester, p 53.
10. Weil, C.S. (1952). *Tables for convenient Calculations of Medium Effective Dose (ED50 or LD50) and Instruction in Their Use*. Biometrics 8, pp. 249 - 263.
11. *Laktagogum* (1993). Dalam : Penapisan Farmakologi. Pengujian Fitokimia dan Pengujian Klinik. Jakarta: Kelompok Kerja Ilmiah Phyto Medika, p 86.
12. Lehninger, A.I. (1978). *Biochemistry*. New York: Worth Publishers, p. 687.
13. Hafez, E. (1951). *Reproduction and Breeding*. Techniques for Laboratory Animal. Philadelphia: Lea a Febiger, p. 111.
14. Paget, G.E., Barnes, J.M. (1964). *Evaluation of Drug Activities Pharmacometrics*. New York: Ac. Press, pp. 160 - 162.
15. Santoso S.O. (1994). *Pengaruh Sediaan Daun Katuk sebagai Obat untuk Meningkatkan Produksi dan Kualitas Air Susu Ibu*. Jakarta: Laporan Penelitian.
16. Siswojo S.K. dkk. (1992). *Khasiat Laktagogum Tanaman Patikan Kebo pada Tikus Putih Jenis Wistar yang Menyusui*. Jakarta: laporan Penelitian.
17. Gleason, M.N. (1969). *Clinical Toxicology on Commercial Products*. Baltimore: The William & Wilkins CO, p. 3 - 5.
18. Watt J.M., Breyer M.B. (1975). *The Medicinal and Poisonous plants of Southern and Eastren Africa*. London: Livingstone Ltd Brain, p. 408.
19. Oey, K.N., dkk. (1985). *Mengurangi atau menghilangkan zat toksik dari biji saga dengan cara sangam, goreng, atau pressure cooking*. Jakarta: Bul. Penelit. Kesehat, 13 (2), pp. 21 - 30.