



Online: <https://ojsfkuisu.com/index.php/stm/index>

Jurnal Kedokteran STM (Sains dan Teknologi Medik)

ISSN 2614-610X (Print) | ISSN 2614-8218 (Online)



Tinjauan Pustaka

**SENYAWA FITOKIMIA DAN AKTIVITAS FARMAKOLOGIS DAUN AFRIKA
(*Vernonia amygdalina* Del.) SEBAGAI KANDIDAT OBAT HERBAL**

**PHYTOCHEMICAL COMPOUNDS AND PHARMACOLOGICAL ACTIVITIES OF AFRICAN LEAVES
(*Vernonia amygdalina* Del.) FOR HERBAL MEDICINE CANDIDATE**

Ramadhan Bestari

Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sumatera Utara, jalan STM, No.77, Medan, 20219, Indonesia

Histori Artikel

Diterima:
11 Oktober 2020

Revisi:
15 Desember 2020

Terbit:
30 Januari 2021

Kata Kunci

Daun afrika,
Kandungan Fitokimia,
Antikanker,
Toksikologi,

Korespondensi

Tel. 085270333683

Email:
bk44ab@gmail.com

A B S T R A K

Vernonia amygdalina cukup lama dikenal sebagai tumbuhan yang dapat dikonsumsi serta digunakan dalam pengobatan tradisional secara luas di daerah Asia dan Afrika. Studi fitokimia mengungkapkan bahwa tumbuhan ini diperkaya dengan serat, makronutrien, mikronutrien, mineral, dan vitamin. Banyak senyawa bioaktif yang juga telah berhasil diisolasi dari ekstrak tumbuhan ini. Efek farmakologisnya juga telah cukup banyak dieksplorasi sebagai antioksidan, anti diabetes, antialergi antiinflamasi, antikanker, antimikroba, anti malaria, antifungi, antifertilitas, dan lainnya. Oleh karena itu, ulasan ini akan merangkum kandungan senyawa bioaktif, efek farmakologis, serta toksisitas dari *V. amygdalina*.

A B S T R A C T

Vernonia amygdalina has long been known as a plant that can be consumed and used in traditional medicine widely in Asia and Africa. Phytochemical studies reveal that these herbs are enriched with fiber, macronutrients, micronutrients, minerals and vitamins. Many bioactive compounds have also been isolated from this plant extract. Its pharmacological effects have also been quite widely explored as antioxidants, anti-diabetes, anti-inflammatory, anti-cancer, anti-microbial, anti-malarial, anti-fungal, anti-fertility, and others. Therefore, this review will summarize the bioactive compound contents, pharmacological effects, and toxicity of *V. amygdalina*.

PENDAHULUAN

Daun afrika (Gambar 1) dengan nama ilmiah *Vernonia amygdalina* adalah salah satu tumbuhan yang akhir-akhir ini cukup banyak diteliti. Spesies ini merupakan tumbuhan yang paling banyak dibudidayakan dari genus *Vernonia*.¹⁻³ *V. amygdalina* merupakan spesies yang berasal dari Afrika dan cukup banyak

digunakan dalam berbagai pengobatan tradisional di Afrika.^{4,5} *V. amygdalina* pada umumnya tidak menghasilkan biji sehingga budidayanya dilakukan dengan cara setek batang. Tumbuhan ini umumnya hidup secara liar dan banyak ditemukan sepanjang sistem drainase, perkebunan komersial maupun hutan di sebagian besar daerah tropis.⁶



Gambar 1. Daun afrika⁷

V. amygdalina merupakan tumbuhan semak hutan yang dapat tumbuh berkisar 2 hingga lebih dari 6 meter yang akan tumbuh dengan sangat cepat setelah ditanam. Tumbuhan ini memiliki jenis daun *petiole* serta memiliki rasa pahit sehingga juga diberi nama sebagai daun pahit (*bitter leaf*).⁴ Tumbuhan ini memiliki berbagai nama lokal yang berbeda untuk masing-masing negara, bahkan dari negara-negara di Afrika tempat asal tumbuhan ini.⁸ Senyawa ini membuat daun afrika dapat digunakan untuk memberikan rasa pahit pada makanan dan dapat digunakan sebagai pengganti bunga hop (*Humulus lupulus*) yang digunakan untuk mengendalikan kontaminasi mikroba dalam pembuatan bir tanpa mengurangi kualitas *malt*.⁹ Tumbuhan ini umumnya dipanen sebanyak dua kali dalam sebulan dan dalam periode tujuh tahun. Daun afrika sangat populer digunakan sebagai bahan makanan dan obat tradisional. Melalui pencucian secara berulang-ulang atau dengan merebusnya sebelum dikonsumsi dapat mengurangi bau khas dan rasa pahit alami dari daun afrika.^{10,11}

V. amygdalina saat ini telah umum digunakan sebagai tumbuhan herbal dalam pengobatan tradisional. Asosiasi Pengobatan

Tradisional di Uganda memproduksi daun afrika sebagai sediaan bubuk kehijauan yang dikemas dalam sachet dan dikonsumsi sebagai the,¹² juga digunakan sebagai tambahan makanan berbentuk sup (sup *Ogbono* dan *Orugbo*) di Nigeria dan Kamerun,¹³ serta penambahan dalam pembuatan *wine* madu yang disebut *Tei* di Ethiopia.⁶ Saat ini di Indonesia, daun afrika telah tersedia dalam kemasan teh celup dan dipromosikan dapat mengobati berbagai masalah kesehatan.¹⁴ Daun dan akarnya juga digunakan dalam bentuk jamu-jamuan yang direbus serta digunakan sebagai obat herbal secara tradisional.¹⁵

Beberapa penelitian yang dilakukan telah berhasil mengidentifikasi berbagai golongan senyawa bioaktif yang terkandung pada tumbuhan ini yang menyebabkan *V. amygdalina* memiliki berbagai aktivitas farmakologis yang menguntungkan dalam penggunaannya sebagai kandidat pengobatan herbal. Tujuan dari artikel ini untuk menguraikan dan memaparkan berbagai penelitian yang telah dilakukan terhadap senyawa bioaktif, kandungan fitokimia dan efek farmakologis, serta efek toksikologis dari *V. amygdalina*.

KANDUNGAN SENYAWA BIOAKTIF

Berbagai analisis yang dilakukan terhadap *V. amygdalina* menunjukkan bahwa tumbuhan ini mengandung protein, lemak, serat, asam amino, vitamin, mineral, dan karbohidrat.^{16,17} Komposisi nutrisi dari *V. amygdalina*, akar dan batang bervariasi dari satu studi ke studi lain, mungkin karena lokasi geografis, genetik, lingkungan, kondisi panen,

dan ekologi yang berbeda dari tanaman.¹⁸ Berbagai senyawa bioaktif yang telah berhasil diidentifikasi dari tumbuhan ini di antaranya adalah flavonoid, saponin, alkaloid, tanin, fenolat, terpen, steroid glikosida, triterpenoid, dan seskuiterpen lakton.^{19,20}

Seskuiterpen lakton adalah kelompok senyawa bioaktif utama yang diisolasi dari *V. amygdalina*. Seskuiterpen lakton yang merupakan senyawa utama hasil isolasi dari tumbuhan ini memiliki aktivitas sitotoksik dan mampu menghambat pertumbuhan sel kanker, memiliki aktivitas antitumor dan antimikroba, serta menunjukkan kemampuan bakterisidal yang signifikan dalam membunuh bakteri.²¹⁻²⁴ Sebagian besar seskuiterpen lakton yang diisolasi dari *V. amygdalina* berasal dari daun, batang, dan akar. Senyawa yang telah berhasil diisolasi di antaranya adalah *vernolide*, *vernolepin*, *vernodalin*, *hydroxyvernolide*, *vernodalol*, *vernomygdin*, *vernomenin*, *11, 13-dihydrovernorodeline*, *4,15-dihydrovernodalin*, *1, 2, 11, 12', 3' - hexahydrovernodalin*, *1, 2, 4, 15, 11, 13, 2', 3' - octahydrovernodalin*, *epivernodalol*, serta *vernioside A1, A2, A3, A4, B1, B2, B3, dan B4*.^{23,25-29}

Senyawa *vernomygdin*, *vernomenin*, *vernodalin*, *vernolide*, *hydroxyvernolide*, *vernolepin* dan *vernodalol* dilaporkan memiliki aktivitas antikanker, senyawa *vernomenin*, *vernodalin*, serta *vernolide* menunjukkan aktivitas sitotoksik yang kuat terhadap model sel kanker mencit, sedangkan *hydroxyvernolide*, *vernolepin* dan *vernodalol* hanya menunjukkan aktivitas sitotoksik yang lemah.^{6,21,30} Dalam penelitian yang lain dilaporkan bahwa senyawa *vernolide* bersifat

antibakteri dengan menunjukkan kemampuan penghambatan yang signifikan terhadap beberapa bakteri gram positif dan bakteri gram negatif.^{22,31} Senyawa *11,13-dihydrovernorodeline* memiliki aktivitas *antifeedant* (golongan pestisida), sehingga dapat mencegah hama berupa serangga yang memakan tumbuhan namun tidak akan menyebabkan kematian tumbuhan tersebut.³² *Vernolepin* juga dilaporkan memiliki sifat antiplatelet terhadap ADP, asam arakidonat, dan agregasi trombosit yang diinduksi oleh kolagen pada kelinci.^{33,34}

Flavonoid adalah sekelompok senyawa bioaktif alami yang ditemukan pada tumbuhan dan merupakan golongan senyawa fenolik. Senyawa ini terdapat pada hampir semua bagian tanaman. Flavonoid umumnya senyawa yang berperan dalam menghasilkan rasa, warna, melindungi vitamin dan enzim, serta mencegah oksidasi lemak dari suatu tumbuhan.³⁵ Aktivitas farmakologi yang dimiliki oleh flavonoid banyak diteliti sebagai antioksidan.³⁶ *Vernonia amygdalina* memiliki kandungan flavonoid yang dapat diekstraksi dari bagian daun menggunakan pelarut organik. Berbagai jenis flavonoid yang berbeda telah diisolasi dari ekstrak kasar daun *V. amygdalina*. Isolasi yang dilakukan telah menghasilkan tiga jenis flavon (*luteolin*, *luteolin 7-O- β -glucuronoside*, dan *lutelin 7-O- β -glucoside*) dan menunjukkan aktivitas antioksidan yang kuat. *Luteolin* ini memiliki aktivitas antioksidan yang jauh lebih kuat dibandingkan dengan *butil hidroksi toluena* (BHT) suatu senyawa sintesis yang banyak digunakan sebagai antioksidan. Selain itu, *luteolin 7-O-glucuronoside* (kandungan senyawa flavonoid yang paling banyak) dan

lutelin7-O-β-glucoside juga memiliki aktivitas antioksidan namun sifat antioksidannya lebih rendah dibandingkan dengan *luteolin*.³⁷ Sifat antioksidan dari *luteolin* yang lebih baik didapatkan pada ekstrak etanol daripada ekstrak air.³⁸

Senyawa bioaktif lain seperti golongan triterpenoid yang diisolasi dari bagian daun, akar, dan batang *V. amygdalina* serta tanin dilaporkan memiliki aktivitas antioksidan dan efek hipolipidemik.³⁹⁻⁴² Stigmastan saponin steroid dari *V. amygdalina* juga termasuk senyawa bioaktif yang banyak diteliti, senyawa ini menunjukkan aktivitas antiinflamasi serta dapat digunakan dalam mengatasi gangguan pencernaan melalui pengujian pada simpanse liar dan model sel murin makrofag juga memiliki kemampuan dalam menghambat pertumbuhan beberapa model sel kanker.^{27,43,44} Senyawa bioaktif stigmastan saponin steroid yang telah berhasil diisolasi di antaranya adalah *vernonioside A-E*, *vernoniamyoside A-D*, *vernoamyoside A-D*, serta *veramyoside A-J*.⁴⁵ Beberapa senyawa lain yang telah berhasil diisolasi dari tumbuhan *V. amygdalina* adalah *eucalyptol*, *beta piene*, *myrtenal*, dan *alpha-muurolol*.⁴⁶

AKTIVITAS FARMAKOLOGIS

Senyawa bioaktif yang terkandung pada *V. amygdalina* memiliki sifat farmakologis yang beragam di antaranya adalah bersifat antioksidan, antidiabetes, antialergi, anti-inflamasi, analgesik, antikanker, antimikroba, antimalaria, antijamur, serta antifertilitas.

Ekstrak kasar *V. amygdalina* memiliki kemampuan antioksidan dengan menangkap

molekul radikal bebas yang dapat merusak sel. Ekstrak air daun *V. amygdalina* menunjukkan penurunan signifikan dari kadar *malondialdehyde* (MDA) akibat stres oksidatif pada tikus diabetes yang diinduksi streptozotocin.⁴⁷ Ekstrak daun tumbuhan ini dilaporkan dapat menangkap sekitar molekul radikal bebas dengan metode DPPH maupun dengan metode ABTS.^{48,49} Kemampuan ekstrak *V. amygdalina* sebagai antioksidan diduga karena adanya kandungan flavonoid.⁵⁰ Analisis biokimia secara in vivo dari ekstrak daun *V. amygdalina* menunjukkan peningkatan kadar antioksidan endogen berupa enzim superoksida dismutase, katalase, dan *glutathione* serta penurunan kadar MDA pada tikus. Selain itu, pemberian rutin dari ekstrak tersebut kepada tikus penelitian menghasilkan penurunan profil lipid bila dibandingkan dengan kontrol.⁵¹ Efek kemopreventif dari ekstrak *V. amygdalina* disebabkan karena kemampuannya untuk menangkap molekul radikal bebas, mengganggu proses pengikatan faktor transkripsi dengan DNA, dan menginduksi detoksifikasi.²⁴ Selain itu, ekstrak tumbuhan ini juga dilaporkan dapat menghambat pemutihan β-karoten, peroksidasi lipid yang diinduksi oleh ion besi askorbat pada pemeriksaan mikrosomal hati tikus, serta asam linoleat yang menunjukkan kemampuannya sebagai antioksidan.⁵²

Penelitian telah menunjukkan bahwa ekstrak etanol daun *V. amygdalina* baik yang masih muda maupun tua dapat menurunkan kadar glukosa darah, kadar trigliserida, kadar kolesterol dan LDL, serta adanya efek perbaikan di pankreas, hati, dan limpa, terutama

regenerasi sel beta pulau Langerhans pada tikus diabetes yang diinduksi streptozocin.⁵³ Ekstrak air tumbuhan ini yang diberikan pada tikus diabetes yang diinduksi aloksan juga menghasilkan penurunan signifikan kadar glukosa darah dan trigliserida serum.⁵⁴ Ekstrak *V. amygdalina* dapat segera menurunkan kadar glukosa darah serta dapat memiliki efek sinergisme dalam penggunaannya bersama dengan obat antidiabetes glibenklamid.⁵⁵ Dalam penelitian lain dilaporkan bahwa ekstrak daun *V. amygdalina* pada tikus diabetes menunjukkan adanya penurunan kadar glukosa darah setelah pemberian ekstrak yang dikaitkan dengan adanya senyawa bioaktif, vitamin, dan nutrisi lain yang terkandung dalam ekstrak ini.^{10,56,57} Daun *V. amygdalina* mengandung polifenol dalam jumlah yang tinggi.⁵⁸ Mekanisme antidiabetes dari tumbuhan ini diduga terkait dengan penghambatan aktivitas α -amylase dan α -glukosidase pada penelitian *in vitro* yang bergantung pada konsentrasinya.⁵⁹

Ekstrak daun *V. amygdalina* dapat menghambat dan mencegah kejadian atopik atau eksim pada tikus yang mengalami sindrom dermatitis.⁶⁰ Ekstrak daun dan akar *V. amygdalina* juga dilaporkan memiliki aktivitas antiinflamasi yang diaplikasikan pada telinga tikus yang menderita peradangan serta menghasilkan pengurangan peradangan yang signifikan bila dibandingkan dengan penggunaan asam asetilsalisilat,⁶¹ dengan kemampuan antiinflamasi yang lebih baik pada pemberian ekstrak daun daripada ekstrak akar tumbuhan ini.⁶² Dalam penelitian lain menunjukkan bahwa ekstrak aseton *V. amygdalina* menyebabkan pengurangan yang

signifikan dari edema yang diinduksi oleh karagenan dan histamin pada mencit, serta efek analgesik yang dihasilkan serupa dengan indometasin dalam tes analgesik yang dilakukan dalam penelitian.⁶³

Ekstraksi bertingkat menggunakan pelarut non polar hingga polar dari daun *V. amygdalina* dilaporkan memiliki aktivitas sitotoksik terhadap sel kanker kolon WiDR.⁶⁴ Senyawa bioaktif golongan seskuiterpen lakton dalam ekstrak metanol daun *V. amygdalina* berperan dalam menghasilkan aktivitas sitotoksik terhadap model sel melanoma kulit HT-144.²⁹ Ekstrak metanol dan ekstrak kloroform juga dapat menghambat proliferasi sel leukemia manusia HL-60.⁶⁵ Ekstrak etanol dari *V. amygdalina* yang diuji pada pasien yang menderita leukemia akut juga menunjukkan aktivitas antileukemia dari tumbuhan ini.²⁸ Ekstrak daun *V. amygdalina* juga dilaporkan menghambat proliferasi sel kanker payudara MCF-7 dan MDA-MB-231 bergantung pada konsentrasi dan waktu paparan melalui penghentian siklus sel di fase G1/S sel pada sel MCF-7 namun tidak pada sel MDAMB-231.^{66,67}

Ekstrak air dan etanol daun *V. amygdalina* menunjukkan aktivitas antibakteri terhadap *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, serta *Klebsiella sp.*⁶⁸⁻⁷⁰ Dalam penelitian lain, ekstrak etanol dan air dari *V. amygdalina* menunjukkan kemampuan menghambat pertumbuhan bakteri terutama pertumbuhan bakteri *Streptococcus mutans*.^{71,72} Ekstrak etanol batang *V. amygdalina* juga memiliki efek antibakteri terhadap bakteri *Staphylococcus aureus*.⁷³

Aktivitas antibakteri dari daun *V. amygdalina* diduga terkait adanya kandungan senyawa bioaktif seskuiterpen lakton yang menghambat pertumbuhan bakteri terutama bakteri gram positif, namun kurang efektif terhadap bakteri gram negatif.²²

Ekstrak daun dan akar *V. amygdalina* memiliki efek antimalaria terhadap *Plasmodium berghei* yang menghasilkan penekanan pertumbuhan plasmodium pada tikus percobaan.⁷⁴ Efek antiplasmodial dari ekstrak serta isolat *V. amygdalina* yang memiliki kandungan seskuiterpen lakton memberikan kemampuan menghambat pertumbuhan dan penyebaran *Plasmodium* penyebab malaria.⁷⁵ Ekstrak daun *V. amygdalina* yang diberikan bersamaan dengan klorokuin mampu mengembalikan kemampuan klorokuin menghambat pertumbuhan *Plasmodium berghei* pada tikus yang resisten terhadap klorokuin.⁷⁶

Ekstrak etanol dan aseton *V. amygdalina* memiliki kemampuan antifungi melalui penghambatan pertumbuhan jamur *Candida albicans* dan *Aspergillus niger*.⁷⁷ Aktivitas antifungi dari *V. amygdalina* terkait adanya kandungan seskuiterpen lakton yang bersifat antifungi kuat.^{78,79} Adanya senyawa bioaktif seskuiterpen lakton berupa *vernodalol* dan *vernolide* dalam ekstrak daun *V. amygdalina* menghasilkan efek antijamur terhadap *Penicillium notatum* dan *Aspergillus flavus*.²² Hasil isolat dari ekstrak kasar *V. amygdalina* juga memiliki aktivitas antifungi dengan menghambat pertumbuhan beberapa strain jamur *Candida albicans*.⁸⁰

Penelitian juga menunjukkan adanya efek antifertilitas dari ekstrak etanol daun *V. amygdalina* yang dilakukan pada isolat uterus tikus bila dibandingkan dengan kontrol agonis asetilkolin melalui pengurangan signifikan jumlah rata-rata tempat implantasi, jumlah janin yang dilahirkan hidup, serta persentase yang berhasil bertahan hidup.⁸¹ Ekstrak daun etanol *V. amygdalina* juga menunjukkan efek antifertilitas melalui penurunan jumlah dan motilitas sperma serta angka kelainan spermatozoa meningkat secara signifikan setelah perlakuan, namun perubahan kualitas air mani dan kematian sperma ini hanya terganggu setelah 30 hari paparan.⁸²

TOKSIKOLOGI

Efek toksikologi dari ekstrak daun *V. amygdalina* dipelajari pada tikus dan hasilnya menunjukkan tidak ada tanda-tanda klinis toksisitas atau efek toksikologis pada kelompok yang diberikan paparan, kecuali penurunan jumlah sel darah merah yang signifikan dan peningkatan serum bilirubin bergantung dosis paparan.¹² Dalam penelitian lain juga tidak ada indikasi toksisitas pada ekstrak daun *V. amygdalina* ketika diberikan kepada ayam broiler finisher melalui pemeriksaan biomolekuler.⁸³ Demikian juga, tidak ada perbedaan kadar glukosa, profil hematologis, fungsi hati serta ginjal tikus yang diberikan ekstrak *V. amygdalina* baik diberikan secara per oral maupun parenteral.⁵¹ Tumbuhan ini juga dianggap tidak bersifat toksik melalui suatu penelitian tentang toksisitas akut ekstrak daun *V. amygdalina* yang menghasilkan nilai LD50 berada di bawah batas nilai toksisitas suatu

bahan uji ketika diberikan secara oral sehingga menunjukkan bahwa ekstraknya tidak beracun.⁸⁴ Sebaliknya, orang-orang Temma di Sierra Leone menyebut *V. amygdalina* sebagai pembunuh kambing yang membuat hewan menjauh dari tumbuhan ini karena rasa pahitnya.⁶ *V. amygdalina* juga memicu distorsi histopatologis yang bervariasi di hati (kongesti vena sentral dan degenerasi hepatoseluler) serta parenkim insang (hiperplasia lamelar, *clubbing* dan ruang antarlamar yang tersumbat) pada ikan *Clarias gariepinus* bergantung pada dosis yang dipaparkan.⁸⁵ Sehingga profil toksisitas dari *V. amygdalina* masih harus diteliti lebih lanjut karena adanya beberapa penelitian yang bertolak belakang.

KESIMPULAN

Artikel ini memaparkan bahwa *V. amygdalina* memiliki kandungan senyawa bioaktif yang beragam dan memiliki sifat farmakologis menguntungkan yang cukup banyak. Potensinya untuk digunakan dalam pengobatan telah banyak dieksplorasi dan terbukti sangat efektif serta telah cukup umum dalam penggunaan sehari-hari tanpa efek toksisitas yang berarti terhadap kesehatan manusia, walaupun hal ini masih perlu penelaahan lebih lanjut. *V. amygdalina* adalah tumbuhan etnomedisin yang dapat digunakan dalam mengatasi berbagai penyakit tropis. Namun, sifat farmakologis yang berlimpah dari tumbuhan ini masih memerlukan evaluasi biomolekuler yang lebih lanjut. Selain itu, beberapa penelitian telah dilakukan pada kandungan fitokimia, sifat farmakologis, serta toksisitas dari bagian daun *V. amygdalina* tetapi

sangat sedikit penelitian yang dilakukan pada bagian batang dan akar. Oleh karena itu, penelitian lebih lanjut diperlukan untuk mengisolasi dan mengeksplorasi potensi dari bagian batang dan akar *V. amygdalina*.

DAFTAR REFERENSI

1. Toyang NJ, Verpoorte R. A review of the medicinal potentials of plants of the genus *Vernonia* (Asteraceae). *J Ethnopharmacol.* 2013;146(3):681-723.
2. Agbogidi OM, Akpomorine MO. Health and nutritional benefits of bitter leaf (*Vernonia amygdalina* Del.). *Int JA PS BMS Hetero Gr J.* 2013;2(3):164-170.
3. Audu SA, Alemika ET, Abdulraheem RO, Abdulkareem SS, Abdulraheem RB, Ilyas M. A Study Review of Documented Phytochemistry of *Vernonia amygdalina* (Family Asteraceae) as the Basis for Pharmacologic Activity of Plant Extract. *J Nat Sci Res.* 2012;2(7):1-9.
4. Farombi EO, Owoye O. Antioxidative and chemopreventive properties of *Vernonia amygdalina* and *Garcinia biflavonoid*. *Int J Environ Res Public Health.* 2011;8(6):2533-2555.
5. Ijeh II, Ejike CECC. Current perspectives on the medicinal potentials of *Vernonia amygdalina* Del. *J Med Plants Res.* 2011;5(7):1051-1061.
6. Yeap SK, Ho WY, Beh BK, et al. *Vernonia amygdalina*, an ethnoveterinary and ethnomedical used green vegetable with multiple bio-activities. *J Med Plants Res.* 2010;4(25):2787-2812.
7. Kigigha LT, Onyema E. Antibacterial activity of bitter leaf (*Vernonia amygdalina*) soup on *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli*. *Sky J Microbiol Res.* 2015;3(4):41-45.
8. Adama KK, Oberafo AA, Dika SI. Bitterleaf as local substitute for hops in the Nigerian brewing industry. *Arch Appl Sci Res.* 2011;3(4):388-397.

9. Nwaoguikpe RN. The effect of extract of bitter leaf (*Vernonia amygdalina*) on blood glucose levels of diabetic rats. *Int J Biol Chem Sci.* 2010;4(3).
10. Alara OR, Abdurahman NH, Olalere OA. Mathematical modelling and morphological properties of thin layer oven drying of *Vernonia amygdalina* leaves. *J Saudi Soc Agric Sci.* 2019;18(3):309-315.
11. Njan AA, Adzu B, Agaba AG, Byarugaba D, Díaz-Llera S, Bangsberg DR. The analgesic and antiplasmodial activities and toxicology of *Vernonia amygdalina*. *J Med Food.* 2008;11(3):574-581.
12. Ekeleme-Egedigwe CA, Ijeh II, Okafor PN. Modulatory effects of dietary supplementation by *Vernonia amygdalina* on high-fat-diet-induced obesity in Wistar rats. *Acta Sci Pol Technol Aliment.* 2017;16(4):431-442.
13. Novitasari R, Ratnasari D, Nuraini SS. PEMBUATAN DAN UJI ORGANOLEPTIK SEDIAAN TEH CELUP DAUN AFRIKA (*Vernonia amygdalina* Del.) MELALUI METODE PENGOVENAN DAN METODE SINAR MATAHARI. *J Holist Heal Sci.* 2018;2(2):66-71.
14. Oduah I. *Numerous Uses of Bitter Leaf*. Lulu.com; 2012.
15. Alabi DA, Onibudo MZ, Amusa NA. Chemicals and nutritional composition of four botanicals with fungitoxic properties. *World J Agric Sci.* 2005;1(1):84-88.
16. Usunobun U, Okolie NP. Phytochemical, trace and mineral composition of *Vernonia amygdalina* leaves. *Int J Biol Pharm Res.* 2015;6(5):393-399.
17. Eyong EU, Agiang MA, Atangwho IJ, Iwara IA, Odey MO, Ebong PE. Phytochemicals and micronutrients composition of root and stem bark extracts of *Vernonia amygdalina* Del. *J Med Med Sci.* 2011;2(6):900-903.
18. Alara OR, Abdurahman NH, Ukaegbu CI, Kabbashi NA. Extraction and characterization of bioactive compounds in *Vernonia amygdalina* leaf ethanolic extract comparing Soxhlet and microwave-assisted extraction techniques. *J Taibah Univ Sci.* 2019;13(1):414-422.
19. Sinisi A, Millán E, Abay SM, et al. Poly-electrophilic sesquiterpene lactones from *Vernonia amygdalina*: new members and differences in their mechanism of thiol trapping and in bioactivity. *J Nat Prod.* 2015;78(7):1618-1623.
20. Jisaka M, Ohigashi H, Takegawa K, Koshimizu K. Antitumoral and antimicrobial activities of bitter sesquiterpene lactones of *Vernonia amygdalina*, a possible medicinal plant used by wild chimpanzees. *Biosci Biotechnol Biochem.* 1993;57(5):833-834.
21. Erasto P, Grierson DS, Afolayan AJ. Bioactive sesquiterpene lactones from the leaves of *Vernonia amygdalina*. *J Ethnopharmacol.* 2006;106(1):117-120.
22. Luo X, Jiang Y, Fronczek FR, Lin C, Izevbigie EB, Lee KS. Isolation and structure determination of a sesquiterpene lactone (vernodalinalol) from *Vernonia amygdalina* extracts. *Pharm Biol.* 2011;49(5):464-470.
23. Amodu A, Itodo SE, Musa DE. Nigerian foodstuffs with tumour chemosuppressive polyphenols. *Int J Pharm Sci Invent.* 2013;2(1):12-17.
24. Kupchan SM, Hemingway RJ, Karim A, Werner D. Tumor inhibitors. XLVII. Vernodalin and vernomygdin, two new cytotoxic sesquiterpene lactones from *Vernonia amygdalina* Del. *J Org Chem.* 1969;34(12):3908-3911.
25. Jisaka M, Ohigashi H, Takagaki T, et al. Bitter steroid glucosides, vernoniosides A1, A2, and A3, and related B1 from a possible medicinal plant, *Vernonia amygdalina*, used by wild chimpanzees. *Tetrahedron.* 1992;48(4):625-632.
26. Huffman MA, Gotoh S, Izutsu D, Koshimizu K, Kalunde MS. Further

- Observations on the Use of the Medicinal Plant, *Vernonia amygdalina* (Del). By a Wild Chimpanzee, Its Possible Effect on Parasite Load, and Its Phytochemistry. *Afr Study Monogr.* 1993;14(4):227-240.
27. Khalafalla MM, Abdellatef E, Daffalla HM, et al. Antileukemia activity from root cultures of *Vernonia amygdalina*. *J Med Plants Res.* 2009;3(8):556-562.
 28. Owoeye O, Yousuf S, Akhtar MN, et al. Another anticancer elemanolide from *Vernonia amygdalina* Del. *Int J Biol Chem Sci.* 2010;4(1).
 29. Nguyen NH, Nguyen MT, Little PJ, et al. Vernolide-A and vernodaline: sesquiterpene lactones with cytotoxicity against cancer. *J Environ Pathol Toxicol Oncol.* 2020;39(4).
 30. Habtamu A, Melaku Y. Antibacterial and antioxidant compounds from the flower extracts of *Vernonia amygdalina*. *Adv Pharmacol Sci.* 2018;2018.
 31. Van Beek TA, De Groot AE. Terpenoid antifedants, part I. An overview of terpenoid antifedants of natural origin. *Recl des Trav Chim des Pays-Bas.* 1986;105(12):513-527.
 32. Laekeman GM, De Clerck F, Vlietinck AJ, Herman AG. Vernolepin: an antiplatelet compound of natural origin. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 1985;331(1):108-113.
 33. Awe SO, Olajide OA, Makinde JM. Effects of *Allium sativum* and *Vernonia amygdalina* on thrombosis in mice. *Phyther Res An Int J Devoted to Pharmacol Toxicol Eval Nat Prod Deriv.* 1998;12(1):57-58.
 34. Yao LH, Jiang Y-M, Shi J, et al. Flavonoids in food and their health benefits. *Plant foods Hum Nutr.* 2004;59(3):113-122.
 35. Kumar S, Pandey AK. Chemistry and biological activities of flavonoids: an overview. *Sci world J.* 2013;2013.
 36. Igile GO, Oleszek W, Jurzysta M, Burda S, Fafunso M, Fasanmade AA. Flavonoids from *Vernonia amygdalina* and their antioxidant activities. *J Agric Food Chem.* 1994;42(11):2445-2448.
 37. Ola SS, Catia G, Marzia I, Francesco VF, Afolabi AA, Nadia M. HPLC/DAD/MS characterisation and analysis of flavonoids and cinnamoyl derivatives in four Nigerian green-leafy vegetables. *Food Chem.* 2009;115(4):1568-1574.
 38. Erasto P, Grierson DS, Afolayan AJ. Evaluation of antioxidant activity and the fatty acid profile of the leaves of *Vernonia amygdalina* growing in South Africa. *Food Chem.* 2007;104(2):636-642.
 39. Ayoola GA, Coker HA, Adesegun SA, et al. Phytochemical screening and antioxidant activities of some selected medicinal plants used for malaria therapy in Southwestern Nigeria. *Trop J Pharm Res.* 2008;7(3):1019-1024.
 40. Atangwho IJ, Egbung GE, Ahmad M, Yam MF, Asmawi MZ. Antioxidant versus anti-diabetic properties of leaves from *Vernonia amygdalina* Del. growing in Malaysia. *Food Chem.* 2013;141(4):3428-3434.
 41. Alara OR, Abdurahman NH, Mudalip SKA, Olalere OA. Effect of drying methods on the free radicals scavenging activity of *Vernonia amygdalina* growing in Malaysia. *J King Saud Univ.* 2019;31(4):495-499.
 42. Quasie O, Zhang Y-M, Zhang H-J, Luo J, Kong L-Y. Four new steroid saponins with highly oxidized side chains from the leaves of *Vernonia amygdalina*. *Phytochem Lett.* 2016;15:16-20.
 43. Wang J, Song H, Wu X, et al. Steroidal saponins from *Vernonia amygdalina* Del. and their biological activity. *Molecules.* 2018;23(3):579.
 44. Harahap U, Haro G, Syahputra RA, Widodo, Utomo DH, Satria D. In-silico ANALYSIS OF CARDIAC GLYCOSIDES FROM *Vernonia*

- amygdalina Delile. LEAVES AS CARDIOTONIC THROUGH INHIBITION OF Na⁺/K⁺ ATPase ION TRANSPORT. *Rasayan J Chem.* 2021;14(1):101-104.
45. Mwanauta RW, Mtei KA, Ndakidemi PA. Prospective bioactive compounds from *Vernonia amygdalina*, *Lippia javanica*, *Dysphania ambrosioides* and *Tithonia diversifolia* in controlling legume insect pests. *Agric Sci.* 2014;5(12):1129.
46. Nwanjo HU. Efficacy of aqueous leaf extract of *Vernonia amygdalina* on plasma lipoprotein and oxidative status in diabetic rat models. *Niger J Physiol Sci.* 2005;20(1):39-42.
47. Adetutu A, Oyewo EB, Adesokan AA. Protective effects of *Vernonia amygdalina* against sodium arsenite-induced genotoxicity in rat. *Pharmacognosy Res.* 2013;5(3):207.
48. Ho WY, Liang WS, Yeap SK, Beh BK, Yousr AHN, Alitheen NB. In vitro and in vivo antioxidant activity of *Vernonia amygdalina* water extract. *African J Biotechnol.* 2012;11(17):4090-4094.
49. Alara OR, Abdurahman NH, Olalere OA. Ethanolic extraction of flavonoids, phenolics and antioxidants from *Vernonia amygdalina* leaf using two-level factorial design. *J King Saud Univ.* 2020;32(1):7-16.
50. Imaga NOA, Bamigbetan DO. In vivo biochemical assessment of aqueous extracts of *Vernonia amygdalina* (Bitter leaf). *Int J Nutr Metab.* 2013;5(2):22-27.
51. Nwaehujor C, Onyenweaku EO, Mgbang JE. In vitro Free Radical Scavenging Activities of the Saponin-rich Fractions from *Vernonia amygdalina* Del.(Compositae). *Am J Pharmacol Sci.* 2017;5(1):11-17.
52. Asante D-B, Effah-Yeboah E, Barnes P, et al. Antidiabetic effect of young and old ethanolic leaf extracts of *Vernonia amygdalina*: A comparative study. *J Diabetes Res.* 2016;2016.
53. Akah P, Njoku O, Nwanguma A, Akunyili D. Effects of aqueous leaf extract of *vernonia amygdalina* on blood glucose and triglyceride levels of alloxan-induced diabetic rats (*Rattus rattus*). *Anim Res Int.* 2004;1(2):90-94.
54. Igwe KK, Ikpeazu O V, Otuokere IE. Evaluation the Effect of *Vernonia amygdalina*. Del Leaves Ethanol Extract on Blood Sugar and its Synergism with Glibenclamide in Rats. *Al-Anbar J Vet Sci.* 2020;13(1).
55. Osinubi AA. Effects of *Vernonia amygdalina* and chlorpropamide on blood glucose. *Med J Islam World Acad Sci.* 2007;16(3):115-119.
56. Ejike CECC, Awazie SO, Nwangozi PA, Godwin CD. Synergistic postprandial blood glucose modulatory properties of *Vernonia amygdalina* (Del.), *Gongronema latifolium* (Benth.) and *Occimum gratissimum* (Linn.) aqueous decoctions. *J Ethnopharmacol.* 2013;149(1):111-116.
57. Atangwho IJ, Ebong PE, Egbung GE, Obi AU. Extract of *Vernonia amygdalina* Del.(African bitter leaf) can reverse pancreatic cellular lesion after alloxan damage in the rat. *Aust J Basic Appl Sci.* 2010;4(5):711-716.
58. Saliu JA, Ademiluyi AO, Akinyemi AJ, Oboh G. In vitro antidiabetes and antihypertension properties of phenolic extracts from bitter leaf (*Vernonia amygdalina* Del.). *J Food Biochem.* 2012;36(5):569-576.
59. Ngatu NR, Okajima MK, Yokogawa M, et al. Anti-allergic effects of *Vernonia amygdalina* leaf extracts in hapten-induced atopic dermatitis-like disease in mice. *Allergol Int.* 2012;61(4):597-607.
60. Georgewill OA, Georgewill UO. Evaluation of the anti-inflammatory activity of extract of *Vernonia amygdalina*. *Asian Pac J Trop Med.* 2010;3(2):150-151.
61. Ibrahim NDG, Abdurahman EM, Ibrahim G. Elemental analysis of the leaves of *Vernonia amygdalina* and its biological

- evaluation in rats. *Niger J Nat Prod Med.* 2001;5:13-16.
62. Adedapo AA, Aremu OJ, Oyagbemi AA. Anti-oxidant, anti-inflammatory and antinociceptive properties of the acetone leaf extract of *Vernonia amygdalina* in some laboratory animals. *Adv Pharm Bull.* 2014;4(Suppl 2):591-598.
63. Bestari R, Ichwan M, Mustofa M, Satria D. Anticancer Activity of *Vernonia amygdalina* Del. Extract on WiDr Colon Cancer Cell Line. In: *2nd Public Health International Conference (PHICo 2017)*. Atlantis Press; 2017:172-176.
64. Yedjou CG, Sims JN, Njiki S, Tsabang N, Ogungbe I V, Tchounwou PB. VERNONIA AMYGDALINA DELILE EXHIBITS A POTENTIAL FOR THE TREATMENT OF ACUTE PROMYELOCYTIC LEUKEMIA. *Glob J Adv Eng Technol Sci.* 2018;5(8):1-9.
65. Opata MM, Izevbogie EB. Aqueous *Vernonia amygdalina* extracts alter MCF-7 cell membrane permeability and efflux. *Int J Environ Res Public Health.* 2006;3(2):174-179.
66. Wong FC, Woo CC, Hsu A, Tan BKH. The anti-cancer activities of *Vernonia amygdalina* extract in human breast cancer cell lines are mediated through caspase-dependent and p53-independent pathways. *PLoS One.* 2013;8(10).
67. Ghamba PE, Balla H, Goje LJ, Halidu A, Dauda MD. In vitro antimicrobial activities of *Vernonia amygdalina* on selected clinical isolates. *Int J Curr Microbiol Appl Sci.* 2014;3(4):1103-1113.
68. Alo MN, Anyim C, Igwe JC, Elom M, Uchenna DS. Antibacterial activity of water, ethanol and methanol extracts of *Ocimum gratissimum*, *Vernonia amygdalina* and *Aframomum melegueta*. *Adv Appl Sci Res.* 2012;3(2):844-848.
69. Adetunji CO, Olaniyi OO, Ogunkunle ATJ. Bacterial activity of crude extracts of *Vernonia amygdalina* on clinical isolates. *J Microbiol Antimicrob.* 2013;5(6):60-64.
70. Akinpelu DA. Antimicrobial activity of *Vernonia amygdalina* leaves. *Fitoterapia.* 1999;70(4):432-434.
71. Anibijuwon II, Oladejo BO, Adetitun DO, Kolawole OM. Antimicrobial Activities of *Vernonia amygdalina* Against Oral Microbes. *Glob J Pharmacol.* 2012;6(3):178-185.
72. Akinyele BJ, Oladejo BO, Akinyemi AI, Ezem LO. Comparative study of the antibacterial effect of mouth washes and *Vernonia amygdalina* (del.) on some tooth decay causing bacteria. *Microbiol Res J Int.* 2014:749-758.
73. Bihonegn T, Giday M, Yimer G, Animut A, Sisay M. Antimalarial activity of hydromethanolic extract and its solvent fractions of *Vernonia amygdalina* leaves in mice infected with *Plasmodium berghei*. *SAGE open Med.* 2019;7:1-10.
74. Abay SM, Lucantoni L, Dahiya N, et al. Plasmodium transmission blocking activities of *Vernonia amygdalina* extracts and isolated compounds. *Malar J.* 2015;14(1):1-19.
75. Iwalokun BA. Enhanced antimalarial effects of chloroquine by aqueous *Vernonia amygdalina* leaf extract in mice infected with chloroquine resistant and sensitive *Plasmodium berghei* strains. *Afr Health Sci.* 2008;8(1):25-35.
76. Inusa A, Sanusi SB, Linatoc AC, Mainassara MM, Awawu JJ. Phytochemical analysis and antimicrobial activity of bitter leaf (*Vernonia amygdalina*) collected from Lapai, Niger State, Nigeria on some selected pathogenic microorganisms. *Sci World J.* 2018;13(3):15-18.
77. Barrero AF, Oltra JE, Álvarez M, Raslan DS, Saúde DA, Akssira M. New sources and antifungal activity of sesquiterpene lactones. *Fitoterapia.* 2000;71(1):60-64.
78. Wedge DE, Galindo JCG, Macías FA. Fungicidal activity of natural and synthetic sesquiterpene lactone analogs. *Phytochemistry.* 2000;53(7):747-757.

79. Owoyale ADM, Galadimma M, Daniyan SY, Adabara N. Antifungal Activities of Vernonia amygdalina Crude Extracts and Fractions against Strain1161, P37005 and RM1000. *Microbiol Res J Int.* 2020;30(9):78-93.
80. Clement E, Erharuyi O, Vincent I, et al. Significance of bitter leaf (Vernonia amagdalina) in tropical diseases and beyond: A review. *Malar Chemoth Cont.* 2014;3(1):2-10.
81. Ekenjoku JA, Airaodion AI, Okoroukwu VN, Ogbuagu EO, Ogbuagu U. Oral Administration of Ethanolic Leaf Extract of Vernonia amygdalina May Impact Negatively on Fertility in Male Wistar Rats. *Asian J Med Princ Clin Pract.* 2019;2(3):1-8.
82. Owen OJ, Amakiri AO, Karibi-Botoye TA. Sugar-lowering effects of bitter leaf (Vernonia amygdalina) in experimental broiler finisher chickens. *Asian J Pharm Clin Res.* 2011;4(1):19-21.
83. Adiukwu PC, Amon A, Nambatya G, et al. Acute toxicity, antipyretic and antinociceptive study of the crude saponin from an edible vegetable: Vernonia amygdalina leaf. *Int J Biol Chem Sci.* 2012;6(3):1019-1028.
84. Audu BS, Omirinde JO, Gosomji IJ, Wazhi PE. Histopathological changes in the gill and liver of Clarias gariepinus exposed to acute concentrations of Vernonia amygdalina. *Anim Res Int.* 2017;14(1):2576-2587.