

POTENSI SIRIH (*PIPER BETEL L.*) SEBAGAI ANTI-ASMA

THE POTENTIAL OF BETEL (*PIPER BETEL L.*) AS ANTI-ASTHMATIC

Luh Putri Dianti Laksmi^{a,1}, Ni Luh Gede Erica Fridayana^{a,2}, Anak Agung Vivi Noviyanti^{a,3} Ni Putu Arie Leony Kertita^{a,4}, Ni Kadek Jessica Agustin^{a,5}, Maria Malida Vernandes Sasadara^{a,6*}

^a Program Studi Sarjana Farmasi, Fakultas Farmasi Universitas Mahasaraswati Denpasar, Jalan Kamboja Nomor 11A, Denpasar 80233, Indonesia

¹ diantilaksmi@gmail.com; ² ericafridayanaa02@gmail.com; ³ gungvivi28@gmail.com; ⁴ arieleony8@gmail.com; ⁵ jejes010108@gmail.com; ⁶ mariasasadara@unmas.ac.id*

* Corresponding author

Abstrak

Asma merupakan peradangan saluran napas kronik dengan indikasi adanya mengi, batuk, dan rasa sesak yang timbul berulang. Studi epidemiologi menunjukkan hubungan yang kuat antara asma dan infeksi dengan patogen pernapasan, termasuk virus pernapasan umum seperti *rhinovirus*, *human respiratory syncytial virus*, *adenovirus*, *coronavirus* dan *virus influenza*, serta bakteri dan jamur. Salah satu upaya dalam pengobatan asma dapat menggunakan tanaman obat seperti tanaman sirih (*Piper betel L.*). Sirih menunjukkan beberapa aktivitas farmakologis seperti antioksidan, antibakteri dan antihistamin sehingga berpotensi untuk digunakan dalam terapi asma. Tujuan penulisan artikel review ini untuk mempelajari aktivitas tanaman sirih sebagai tanaman obat dalam terapi asma. Metode yang digunakan dalam penyusunan artikel review ini yaitu studi literatur melalui beberapa basis data yang kemudian diskriminasi dengan beberapa kriteria. Hasil review menunjukkan bahwa kejadian asma berkaitan erat dengan stress oksidatif yang terbentuk karena tingginya radikal bebas. Kandungan senyawa fenolik seperti catechol dan allylpyrocatechol pada tanaman sirih berperan sebagai antioksidan yang menghambat timbulnya stress oksidatif. Selain itu tanaman sirih juga menunjukkan aktivitas antibakteri terhadap bakteri pneumonia. Ekstrak etanolik dan minyak atsiri daun sirih juga secara signifikan menunjukkan aktivitas penghambatan bronkospasme yang diinduksi histamine. Berdasarkan hasil dapat disimpulkan bahwa tanaman sirih dapat digunakan sebagai kandidat alternatif untuk pengembangan obat dalam penatalaksanaan asma.

Kata Kunci: asma, *evidence based herbal-medicine*, sirih (*Piper betel* Linn), tanaman obat

Abstract

Asthma is a chronic inflammation of the airways with indications of recurrent wheezing, coughing, and shortness of breath. Epidemiological studies have shown a strong association between asthma and infection with respiratory pathogens, including common respiratory viruses such as *rhinovirus*, *human respiratory syncytial virus*, *adenovirus*, *coronavirus* and *influenza viruses*, as well as bacteria and fungi. The medicinal plant is often used to treat various health conditions. Betel (*Piper betel L.*) is a medicinal plant with numerous pharmacological activities. Betel has shown several pharmacological activities such as antioxidant, antibacterial and antihistamine so that it has the potential to be used in asthma therapy. The purpose of writing this review article is to study the activity of the betel as a medicinal plant in asthma therapy. The method used to prepare this review article is a literature study through several databases, which are then screened against several criteria. The review results show that the incidence of asthma is closely related to oxidative stress caused by high levels of free radicals. The content of phenolic compounds such as catechol and allyl pyrocatechol in betel plants acts as an antioxidant that inhibits oxidative stress. In addition, betel plants also showed antibacterial activity against pneumonia bacteria. The ethanolic extract and essential oil of betel leaf also significantly exhibited histamine-induced bronchospasm inhibition activity. Based on the results, it can be concluded that the betel plant can be used as an alternative candidate for drug development in asthma management.

Keywords: asthma, betel (*Piper betel* Linn.), *evidence based herbal-medicine*, medicinal plant

⁶ email korespondensi : mariasasadara@unmas.ac.id

PENDAHULUAN

Asma berasal dari bahasa Yunani yaitu *asthma* yang artinya sulit bernapas. Penyakit asma adalah peradangan saluran napas kronik dengan indikasi adanya mengi, batuk, dan rasa sesak yang timbul berulang terutama saat malam atau menjelang pagi karena adanya penyumbatan pada saluran pernapasan [1]. Asma merupakan penyakit kronis yang mengganggu jalan napas akibat adanya inflamasi dan pembengkakan dinding dalam saluran napas sehingga menjadi sangat sensitif terhadap masuknya benda asing yang menimbulkan reaksi berlebihan. Akibatnya saluran nafas menyempit dan jumlah udara yang masuk dalam paru-paru berkurang. Hal ini menyebabkan timbulnya napas berbunyi (*wheezing*), batuk-batuk, dada sesak dan gangguan bernapas terutama pada malam hari dan dini hari [2-4]. Selain itu, studi epidemiologi menunjukkan hubungan yang kuat antara asma dan infeksi dengan patogen pernapasan, termasuk virus pernapasan umum seperti *rhinovirus*, *human respiratory syncytial virus*, *adenovirus*, *coronavirus* dan virus influenza, serta bakteri (termasuk bakteri atipikal) dan jamur [5]. Hasil riset tahun 2013, di Indonesia pasien asma mencapai 4,5 persen per mil dengan angka kejadian terbesar pada pasien dengan usia 15-44 tahun [6].

Masyarakat di Indonesia secara turun temurun mempercayai pengobatan tradisional menggunakan bahan alam dalam mengatasi berbagai penyakit [7]. Tanaman dapat menghasilkan metabolit sekunder yang memiliki banyak khasiat dalam mengatasi berbagai penyakit [8]. Kemampuan tanaman dalam mengatasi berbagai penyakit disebabkan adanya efek sinergisme antar senyawa metabolit sekunder. Selain itu, senyawa metabolit sekunder memiliki aktivitas polivalen sehingga memungkinkan mengatasi berbagai penyakit [9]. Salah satu tanaman yang digunakan masyarakat untuk mengobati asma adalah daun sirih (*Piper betel* L.). Sirih memiliki efek antioksidan yang berkhasiat untuk mengurangi kejadian asma. Ekstrak daun sirih mengandung minyak atsiri, tanin, saponin, dan flavonoid. Flavonoid bekerja menghambat fase

penting dalam biosintesis prostaglandin, yaitu pada jalur siklooksigenase. Flavonoid juga menghambat fosfodiesterase, aldoreduktase, monoamine oksidase, protein kinase, DNA polymerase dan lipooksigenase. Tannin diketahui mempunyai aktifitas antiinflamasi, astringen, antidiare, dieuretik dan antiseptik. Sedangkan aktivitas farmakologi saponin yang telah dilaporkan antara lain sebagai antiinflamasi, antibiotik, antifungi, antivirus, hepatoprotektor dan antiulcer [10-12]. Dari hal tersebut maka perlu ada pembuktian lebih lanjut terkait efek anti asma yang di miliki oleh tanaman sirih.

METODE PENELITIAN

Metode yang digunakan dalam penyusunan artikel review ini adalah studi literatur dengan menggunakan berbagai sumber data sekunder berupa artikel hasil penelitian yang terpublikasi pada jurnal nasional maupun internasional yaitu *ScienceDirect*, *PubMed*, dan *Google scholar*. Kata kunci yang digunakan dalam pencarian adalah *asthma treatment*, *betel*, *Piper betel*, *betel phytochemical*, *mechanism of betel phytochemical as asthma therapy*, *in vivo and in vitro assay of betel as asthma therapy*, *evidence based of betel as asthma therapy*. Artikel diseleksi berdasarkan beberapa kriteria yaitu tahun publikasi (2011 – 2021), relevansi, dan kelengkapan artikel.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Kandungan metabolit pada sirih (*Piper betel* L.)

Sirih (*Piper betel* L.) merupakan tanaman merambat berdaun hijau, seringkali tumbuh dengan menutup permukaan tanah atau tumbuh merambat meninggi. Pertumbuhan tanaman sirih mirip dengan pertumbuhan pada tanaman lada. Sirih dapat merambat hingga mencapai ketinggian 10-15 kaki (sekitar 300 – 450 cm). Sirih tumbuh pada kondisi lembab namun dapat mentoleransi pertumbuhannya pada kondisi kekeringan. Secara tradisional, sirih telah digunakan untuk mengatasi berbagai kondisi seperti sakit perut, infeksi dan sebagai tonik. Sirih umum dikonsumsi dengan cara dikunyah bersama dengan pinang (*Areca catechu*).

Beberapa penelitian ilmiah menunjukkan aktivitas daun sirih sebagai antikanker [13]

Sirih (*Piper betel* L.) mengandung berbagai fitokimia yang tergantung pada asal botani dan pelarut yang digunakan pada proses ekstraksi. Analisis fitokimia awal pada air daun sirih dari Malaysia menunjukkan keberadaan beberapa senyawa fitokimia seperti alkaloid, tanin, glikosida, gula pereduksi, dan saponin [14]. Penelitian lain juga mengkuantifikasi total kandungan fenol, flavonoid, dan tanin dalam air, etanol, etil asetat, aseton, dan ekstrak diklorometana daun sirih dari Mauritius [15]. Fenol total tertinggi, flavonoid, dan tanin ditemukan dalam ekstrak aseton, diklorometana, dan etanol. Sampel daun sirih yang berasal dari Tamilnadu, India diketahui mengandung steroid, tanin, protein, asam amino, flavonoid, terpenoid, mucilage, volatile minyak, saponin, karbohidrat, dan minyak tetap, tetapi tidak adanya alkaloid [16]. Beberapa senyawa bioaktif juga telah diidentifikasi dari ekstrak dan minyak atsiri daun sirih seperti fitol, alkohol diterpen asiklik, 4-kromanol, hidroksikavikol atau 4-alilpirokatekol, dan allylpyrocatechols 1 [17-20].

Konstituen pada daun sirih dan bagian-bagian tanaman lainnya diantaranya adalah betalphenol (chavibetol), chaviol, eugenol, allyl pyrocathecin, terpenem cineol, caryophyllene, cadinene, menthone, piperbetol, methylpiperbetol, piperol A dan piperol B. Kandungan minyak esensial pada daun yang lebih muda lebih tinggi dibandingkan pada daun yang lebih tua. Daun sirih juga mengandung alkaloid arkeno dengan karakteristik yang mirip dengan kokain. Chavibetol umumnya merupakan konstituen terbesar pada sirih [15].

Aktivitas dan keamanan sirih (*Piper betel* L.) sebagai anti-asmatik

Dalam memberikan aktivitas farmakologis terhadap asma, sirih dapat berperan sebagai antibakteri, antioksidan, maupun antihistamin. Secara tradisional, sirih juga telah digunakan untuk meringankan kondisi kesulitan bernapas pada penderita asma, terutama dengan mengoleskan minyak mustard pada daun sirih,

memanaskannya dan meletakkannya di dada untuk membantu meringankan sesak napas [15]. Ekstrak, isolat, dan minyak atsiri daun sirih dapat menghambat pertumbuhan mikroba dan membunuh berbagai bakteri Gram-negatif dan Gram-positif serta spesies jamur, termasuk yang resisten terhadap berbagai obat dan menyebabkan penyakit menular yang serius. Daun sirih menunjukkan efisiensi tinggi pada bakteri Gram-negatif [21]. Bakteri patogen *Streptococcus pneumonia* menyebabkan infeksi pneumokokus invasif yang dikaitkan dengan kejadian asma. Infeksi *S. pneumokokus* terbukti lebih banyak dialami oleh orang dewasa dengan asma [5, 22]. Tanaman *Piper betel* L. memiliki nilai MBC (*Minimum bactericidal concentration*) terhadap bakteri pneumonia sebesar 1250 atau 0,125% [23-25].

Selain sebagai antibakteri, aktivitas sirih terhadap asma juga dapat berasal dari aktivitas antioksidan. Beberapa publikasi menyatakan keterkaitan antara aktivitas antioksidan dengan perbaikan gejala asma. Rendahnya asupan antioksidan dapat memicu terjadinya inflamasi karena minimnya pertahanan terhadap radikal bebas. Senyawa merupakan senyawa yang berfungsi menghambat radikal bebas. Kandungan senyawa fenolik pada tumbuhan banyak dihubungkan dengan aktivitas antioksidan. Kandungan senyawa fenolik pada sirih berbanding lurus dengan aktivitas antioksidannya [22].

Aktivitas antioksidan dan antiinflamasi yang dihasilkan oleh sirih dapat memberikan efek terhadap berbagai kondisi penyakit. Aktivitas anti-asma dari sirih pernah dievaluasi pada marmot. Asma merupakan respon berlebih otot halus trakeobronkial terhadap berbagai stimulus. Asma merupakan kondisi inflamasi. Radikal bebas dan superoksida kemungkinan berkaitan erat dengan kejadian asma. Histamin dapat menyebabkan bronkokonstriksi. Efek pada asma dapat direduksi secara signifikan oleh ekstrak sirih meskipun aktivitas yang dihasilkan masih lebih lemah dibandingkan dengan difenhidramin [26-17].

Kandungan senyawa fenolik sirih sangat dipengaruhi oleh pelarut yang digunakan untuk

ekstraksi. Ekstrak etil asetat daun sirih mengandung fenolik yang lebih tinggi dibanding dengan air, metanol dan heksana oleh karena itu memiliki aktivitas lebih tinggi dibandingkan dengan yang lainnya [22]. Radikal bebas dapat menimbulkan kerusakan oksidatif pada membrane biologis yang menyerang rantai asam lemak lipid membran. Radikal bebas yang memiliki energi yang cukup untuk mengabstraksikan hidrogen dari karbon metilen dari asam lemak tak jenuh ganda dapat memulai proses peroksidatif yang menyebabkan stress oksidatif yang menyebabkan terjadinya asma. Adanya senyawa polifenol seperti chatecol, allylpyrocatecol dll dalam ekstrak daun sirih menghambat proses peroksidasi lipid [28]

Sirih juga menunjukkan aktivitas sebagai antihistamin sehingga berpotensi sebagai anti-asmatik. Histamin dilepaskan dari sel mast dan basofil oleh stimulasi antigen yang menyebabkan kontraksi otot polos, peningkatan permeabilitas pembuluh darah dan mukus. Histamin dapat memprovokasi timbulnya bronkokonstriksi, yang bertanggung jawab dalam menimbulkan hipersensitivitas bronchial yang merupakan ciri umum asma. Sel mast dengan mediator-mediatornya dapat dianggap sebagai pusat inisiasi dan mediasi fase awal reaksi alergi dan bertanggung jawab untuk inisiasi reaksi alergi kronis. Kontraksi trakea secara *in vitro* sering digunakan untuk mempelajari respons kontraktif agonis serta antagonis. Spasmogen seperti histamin menghasilkan kontraksi trakea pada marmot dimana kondisi ini bergantung pada dosis yang digunakan. Otot trakea marmot memiliki reseptor H1. Stimulasi reseptor H1 menyebabkan

kontraksi trakea pada marmot. Ekstrak etanolik dan minyak atsiri sirih (100 dan 200 mg/kg) secara signifikan melindungi marmot terhadap bronkospasme yang diinduksi histamin [25].

Studi toksisitas akut pada tikus ICR jantan dan betina menunjukkan keamanan ekstrak metanol daun sirih secara oral. Dosis mematikan rata-rata (LD₅₀) dari ekstrak lebih dari 5.000 mg/kg berat badan sehingga ekstrak metanol masih dinyatakan aman [29]. Studi lain mengevaluasi toksisitas akut dan sub-akut formula herbal yang mengandung ekstrak etanol daun sirih terhadap tikus yang diberikan secara oral. Hasil menunjukkan tidak adanya reaksi toksisitas atau reaksi merugikan lainnya [30]. Studi menunjukkan keamanan daun sirih yang dievaluasi melalui studi hematotoksitas, hepatotoksitas, genotoksitas, parameter bobot organ, morfologi kasar, stres, atau perilaku agresif yang muncul pada tikus [31]. Studi lain juga menunjukkan tidak adanya efek toksik ekstrak etanol daun sirih pada fibroblas dermal manusia normal [23].

Aktivitas anti-asmatik dari sirih telah banyak dipublikasikan. Meski demikian, aktivitas anti-asma yang dihasilkan oleh senyawa-senyawa yang terkandung pada sirih masih perlu dievaluasi lebih jauh terutama pada senyawa Chavibetol yang merupakan senyawa dominan pada sirih sehingga diharapkan dapat memberikan aktivitas yang lebih potensial. Toksisitas Chavibetol juga perlu dievaluasi untuk mengkaji aspek keamanan dari penggunaan senyawa tersebut sebagai terapi anti-asma.

aktivitas anti-asmatik yang berasal dari aktivitas antioksidan dan antihistamin yang telah dievaluasi secara *in vivo*. Selain itu, beberapa studi toksisitas menunjukkan bahwa sirih aman untuk digunakan. Meskidemikian, perlu adanya penelitian lebih lanjut untuk mengevaluasi isolat senyawa murni pada sirih seperti Chavibetol.

SIMPULAN

Sirih memiliki potensi untuk digunakan sebagai anti-asma, yang dihasilkan melalui berbagai aktivitas farmakologis yang dihasilkan terutama antioksidan, antibakteri, dan antihistamin. Beberapa penelitian menunjukkan efektivitas sirih dapat memberikan aktivitas-aktivitas tersebut. Sirih menunjukkan aktivitas antibakteri pada bakteri pneumonia yang dikaitkan dengan kejadian asma. Sirih juga menunjukkan

DAFTAR PUSTAKA

- [1] Global Initiative For Asthma (GINA). Global Strategy for Asthma Management for Prevention; 2011
- [2] Soedarto. Alergi dan penyakit sistem imun. Jakarta: Sagung Set; 2012
- [3] Maciag MC, Phipatanakul W. Preventing the development of asthma: Stopping the allergic march. *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* 2019 Apr;19(2):161-168.
- [4] Rodríguez-Santos O, Olea-Zapata R, Vite-Juárez NE, Gonzales-Saravia CA, Rojas-Galarza RAI, Laurrabaquio-Miranda AM, Díaz-Zúñiga JA. Sensitization to penicillin allergens in patients suffering from allergic diseases. *VacciMonitor.* 2018; 27 (1) :16–21
- [5] Edward MR, Bartlett NW, Hussell T, Openshaw P, Johnston SL. The Microbiology Of Asthma. *Nat Rev Microbiol.* 2012 Jun 6; 10(7):459-71
- [6] Depkes RI. Riset Kesehatan Dasar 2013, Badan Penelitian Dan Pengembangan Kesehatan. Jakarta : Kementerian Kesehatan RI; 2012
- [7] Elfahmi, Woerdenbag H, Kayser O. Jamu: Indonesian traditional herbal medicine towards rational phytopharmacological use. *J. Herb. Med.* 2014 Jun; 4 (2): 51–73.
- [8] Heinrich M, Barnes J, Gibbons S, Williamson E. *Fundamentals of Pharmacognosy and Phytotherapy.* New York : Churchill Livingstone Elsevier; 2012
- [9] Bone K, Mills S. *Principles and Practice of Phytotherapy, Second Edition.* New York : Churchill Livingstone Elsevier; 2013
- [10] Noventi W, Novita C. Potensi Ekstrak Daun Sirih Hijau (*Piper betel* L.) sebagai Alternatif Terapi Acne Vulgaris. *Majority.* 2016; 5(1): 141- 142
- [11] Salehi B, Zakaria ZA, Gyawali R, et al. Piper Species: A Comprehensive Review on Their Phytochemistry, Biological Activities and Applications. *Molecules.* 2019 Apr 7; 24(7):1364.
- [12] Duce-Gracia F, Sebastián-Ariño .A. Medicines and additives whose use may involve risk in the asthmatic patient. *Med. Respir.* 2013
- [13] Kaveti B, Tan L, Sarnnia, Kuan S, et al. Antibacterial Activity Of *Piper betel* Leaves. *IJTP.* 2011 Jan; 2(3): 129-132.
- [14] Taukoorah U, Lall N, Mahomoodally F. Piper Betle L. (Betel Quid) Shows Bacteriostatic, Additive, and Synergistic Antimicrobial Action When Combined with Conventional Antibiotics. *S. Afr. J. Bot.* 2016 Jul; 105:133-140
- [15] Shah SK, Garg G, Jhade D, Patel N. Piper Betle: Phytochemical, Pharmacological and Nutritional Value in Health Management. *Int. J. Pharm. Sci. Rev. Res.* 2016 May-Jun; 38(2):181-189
- [16] Periyamayagam K, Jagadeesan M, Kavimani S, Vetrivelvan T. Pharmacognostical and Phyto-Physicochemical Profile of the Leaves of Piper Betle L. Var Pachaikodi (Piperaceae). *Asian Pac. J. Trop. Biomed.* 2012 Feb; 2(2): S506-S510
- [17] Ali A, Lim XY, Wahida PF. The Fundamental Study of Antimicrobial Activity of Piper Betle Extract in Commercial Toothpastes. *J. Herb. Med.* 2018 Dec; 14:29-34
- [18] Kurnia D, Hutabarat GS, Windaryanti D, Herlina T, Herdiyati Y, Satari MH. Potential Allylpyrocatechol Derivatives as Antibacterial Agent Against Oral Pathogen of *S. Sanguinis* ATCC 10,556 and as Inhibitor of MurA Enzymes: In Vitro and in Silico Study. *Drug Des Devel Ther.* 2020 Jul 27; 14:2977-2985
- [19] Srinivasan R, Devi KR, Kannappan A, Pandian SK, Ravi AV. Piper Betle and Its Bioactive Metabolite Phytol Mitigates Quorum Sensing Mediated Virulence Factors and Biofilm of Nosocomial Pathogen *Serratia Marcescens* in Vitro. *J. Pubmed.* 2016. Dec 4;193:592-603.
- [20] Teanpaisan R, Kawsud P, Pahumunto N, Puripattanavong J. Screening for Antibacterial and Antibiofilm Activity in Thai Medicinal Plant Extracts against Oral Microorganisms. *J. ScienceDirect.* 2017 Apr; 7(2):172-177
- [21] Nayaka NMDMW, Sasadara MMV, Sanjaya DA, Yuda PESK, Dewi NLKAA, Cahyaningsih E, Hartati R. Piper betle (L): Recent Review of Antibacterial and Antifungal Properties, Safety Profiles, and Commercial

- Applications. *Molecules*. 2021 Apr 16;26(8):2321.
- [22] Abraham NN, Kanthimathi MS, Abdul-Aziz A. Piper betle shows antioxidant activities, inhibits MCF-7 cell proliferation and increases activities of catalase and superoxide dismutase. *BMC Complement Altern Med*. 2012 Nov 15;12:220
- [23] Valle DL, Cabrera EC, Puzon JJM, Rivera WL. Antimicrobial Activities of Methanol, Ethanol and Supercritical CO₂ Extracts of Philippine Piper Betle L. on Clinical Isolates of Gram Positive and Gram Negative Bacteria with Transferable Multiple Drug Resistance. *PLoS One*. 2016 Jan 7;11(1):e0146349.
- [24] Valle DL, Andrade JI, Puzon JJM, Cabrera EC, Rivera WL. Antibacterial Activities of Ethanol Extracts of Philippine Medicinal Plants against Multidrug-Resistant Bacteria. *Asian Pac. J. Trop. Biomed*. 2015 Jul; 5(7):532-540
- [25] Hajare R, Darvhekar VM, Shewale A, Patil V. Evaluation of antihistaminic activity of *Piper betel* leaf in guinea pig. *Afr. J. Pharmacy Pharmacol*. 2011 Mar; 5(2):113-117
- [26] Misra KH, Kodanda RB, Ranjita N, Bandyopadhyay M. Evaluation of antiasthmatic effect of ethanol Extract of *Piper betle* linn. Against histamine induced Bronchospasm in guinea pigs. *International Int. j. basic appl. sci*. 2014 Jan-Mar; 4 (1):67-73
- [27] Rekha VPB, Kollipara M, Gupta BRSSS, Bharath Y, Pulicherla KK. A Review on Piper betle L.: Nature's Promising Medicinal Reservoir. *Am. j. ethnomed*. 2014 : 1(5): 276-289
- [28] Pradhan D, Sun KA, Pradhan DK, Biswasroy P. Golden Heart of the Nature: Piper betle L. *J. pharmacogn. phytochem*. 2013; 1(6) : 147-167
- [29] Al-Adhroey AH, Nor ZM, Al-Mekhlafi HM, Amran AA, Mahmud R. Antimalarial Activity of Methanolic Leaf Extract of Piper Betle L. *Molecules*. 2011 Jan; 16(1):107-118
- [30] Sengupta K, Mishra AT, Rao MK, Sarma KV, Krishnaraju AV, Trimurtulu G. Efficacy of an Herbal Formulation LI10903 Containing *Dolichos Biflorus* and Piper Betle Extracts on Weight Management. *Lipids Health Dis*. 2012 Dec 27; 11 : 176
- [31] Arambewela LSR, Arawwawala LDAM, Kumaratunga KG, Dissanayake DS, Ratnasooriya WD, Kumarasingha SP. Investigations on Piper Betle Grown in Sri Lanka. *Pharmacogn Rev*. 2011 Jul; 5(10):159-163