

**PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK DAUN GAHARU (*Aquilaria malaccensis* Lam.)
TERHADAP ATEROSKLEROSIS PADA BURUNG PUYUH JANTAN
(*Coturnix-coturnix japonica*)**

Suhatri¹⁾, Dian Zaini Putra²⁾ dan Elisma²⁾

¹⁾Fakultas Farmasi Universitas Andalas (UNAND) Padang

²⁾Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi (STIFARM) Padang

ABSTRACT

Study about the influence of agarwood leave's extract (*Aquilaria malaccensis* Lam.) on the formation of atherosclerosis in male quail (*coturnic-coturnix japonica*) induced high fat feeding and prophylthiourasil. Animal experiments were grouped into 5 consisting of Group I as a negative control only given food strander, group II as a positive control and PTU given MLT groups III, IV, V given leaf extract of aloes with a dose of 100 mg / kg BW, 300 mg / kg BW, 900 mg / kg BW and, along with the MLT and PTU the extract was given orally once a day for 60 day. The doses used were 100, 300, 900 mg/kg body weight respectively. Control groups was given food standar. Result showed that the administration of the agarwood leaf extract could prevent formation of atherosclerosis in male quail significantly ($P < 0.05$). The optimal effect showed doses 100 mg/kg BW.

Keywords: leaf extracts agarwood, atherosclerosis, MLT (high fat food) and PTU (propilthiourasil)

ABSTRAK

Telah dilakukan penelitian mengenai pengaruh pemberian ekstrak daun gaharu (*Aquilaria malaccensis* Lam) terhadap pembentukan aterosklerosis pada burung puyuh jantan (*Coturnix – coturnix japonica*) yang diinduksi makanan lemak tinggi (MLT) dan propilthiourasil (PTU). Hewan percobaan dikelompokkan menjadi 5 yang terdiri dari kelompok I sebagai kontrol negatif hanya diberikan makanan standar, kelompok II sebagai control positif diberikan MLT dan PTU kelompok III, IV,V diberikan ekstrak daun gaharu dengan dosis 100 mg/kg Bb, 300 mg/kg BB, 900 mg/kg BB dan disertai dengan pemberian MLT dan PTU pemberian ekstrak diberikan secara oral selama 60 hari. Dosis yang digunakan adalah 100, 300, 900 mg/kg BB. Grup kontrol hanya diberikan makanan standar. Hasil penelitian menunjukkan pemberian ekstrak daun gaharu dapat mencegah terjadinya aterosklerosis pada burung puyuh jantan dengan signifikan ($P < 0,05$). Dosis 100 mg/kg BB menunjukkan efek pencegahan yang optimal.

Kata kunci: ekstrak daun gaharu, aterosklerosis,MLT (makanan lemak tinggi) dan PTU (propilthiourasil)

PENDAHULUAN

Aquilaria malaccensis dalam pengobatan tradisional di Asia bagian timur digunakan untuk menghilangkan rasa sakit sebagai obat mual dan muntah, penghangat perut, dan meringankan penyakit asma (Lemens & Bungaphatsura, 2003). Gaharu juga dikenal memiliki beberapa khasiat dalam pengobatan tradisional di India membantu menyembuhkan luka. Dalam pengobatan di Cina gaharu digunakan untuk mengobati gangguan pada sistem pernafasan, perut dan ginjal. Gaharu juga dibuat sebagai kosmetik, obat gosok, penyembuh perut kembung dan juga obat sakit jantung. (Setyowati & Wardah, 2007).

Kandungan fitokimia dari daun gaharu adalah khusunol, jinkoh-eremol, jinkohol II, α -agarofuran, (-)-10-epi- γ -eudesmol dan okso-agarospirol, 10-epi- γ -eudesmol (Yoneda, *et al.*, 1984) dan senyawa chromone (Konishi, *et al.*, 2002) daun *A. malaccensis* mengandung alkohol seskuiterpen. ekstrak heksan, etil asetat dan metanol dari daun gaharu mempunyai aktivitas antioksidan kuat. Dari skrining fitokimia didapatkan ekstrak daun gaharu mengandung alkaloid, streoid, triterpenoid, dan flavonoid. Flavonoid yang di temukan di dalam daun gaharu ini berpotensi menghambat radikal bebas (Havsteen, 1983).

Aterosklerosis dimulai dari teroksidasinya LDL (low density lipoprotein) yang terdapat pada permukaan lapisan endotel oleh radikal bebas yang kemudian bermigrasi bersama monosit kedalam lapisan sub endotel. Di lapisan sub endotel monosit akan mengalami perubahan menjadi makrofag juga yang kemudian akan memfagosit LDL teroksidasi dan akan membentuk sel busa. Makrofag menyebabkan pelepasan hormon pertumbuhan, hormon pertumbuhan akan menyebabkan proliferasi sel otot polos pembuluh darah, hal ini menyebabkan terjadinya penebalan lapisan intima dinding pembuluh darah dalam jumlah besar sehingga memperparah plak aterosklerosis yang terbentuk (Price & Wilson, 2006).

Aterosklerosis merupakan suatu penyakit yang terjadi pada dinding pembuluh darah. Aterosklerosis juga dapat diartikan sebagai kekakuan arteri karena timbunan lemak (plak) di dalam lapisan tunika intima pembuluh darah. Plak ini dapat menyebabkan lumen pembuluh darah menjadi sempit sehingga aliran darah kurang lancar. Plak pada dinding pembuluh darah bersifat rapuh dan mudah pecah dan meninggalkan bekas luka pada dinding pembuluh darah yang dapat memudahkan pembentukan bekuan darah. Bekuan darah ini akan menyumbat pembuluh darah secara total dan akan menyebabkan infark miokardium dan stroke (Price & Wilson, 2006).

Hiperlipidemia merupakan salah satu faktor resiko penyebab penyakit jantung koroner. Hiperlipidemia adalah suatu keadaan terjadinya peningkatan kolesterol dan atau trigliserida serum di atas batas normal. Peningkatan kolesterol serum terjadi terutama peningkatan kolesterol LDL (Low Density Lipoprotein). Low Density Lipoprotein merupakan lipoprotein yang memiliki kandungan kolesterol tertinggi dibandingkan lipoprotein lainnya. Low

Density Lipoprotein yang teroksidasi dapat menyebabkan lesi pada dinding pembuluh darah yang dapat berlanjut menjadi penyakit aterosklerosis (Price & Wilson, 2006). Bila LDL darah dalam darah tinggi akan teroksidasi oleh radikal bebas, oleh sebab itu perlu diberikan antioksidan. Jika sel endotel terpapar radikal bebas, maka akan mengalami disfungsi pada dinding pembuluh darah, sehingga terjadi arterosklerosis (Price & Wilson, 2006).

Antioksidan

Antioksidan adalah senyawa yang dapat menunda, memperlambat dan mencegah proses oksidasi lipid. Dalam arti khusus, antioksidan adalah zat yang dapat menunda atau mencegah terjadinya reaksi oksidasi oleh radikal bebas dalam oksidasi lipid.

Berdasarkan sumbernya, antioksidan dibagi menjadi dua jenis yaitu (Winarsi, 2007):

1. Antioksidan alami, yaitu antioksidan yang diperoleh dari hasil ekstraksi bahan alami. Senyawa antioksidan alami kebanyakan diisolasi dari tumbuhan umumnya adalah senyawa fenolik atau polifenolik berupa golongan flavanoid, turunan asam sinamat, kumarin dan tokoferol.
2. Antioksidan sintetik, yaitu antioksidan yang diperoleh dari hasil sintesa reaksi kimia. Beberapa contoh antioksidan sintetik yang sering digunakan yaitu butil hidroksi anisol, butil hidroksi toluen, propil galat, tert-butil hidroksi quinon dan tokoferol.

METODE PENELITIAN

Alat

Alat-alat yang digunakan adalah botol maserasi, seperangkat alat destilasi vakum, destilasi vakum, *rotary evaporator*, timbangan analitik, timbangan hewan, kandang hewan, lumpang dan stamper,

jarum oral, spatel, beaker glass, gelas ukur, pipet tetes, alat-alat bedah (gunting, pinset, kapas), kaca arloji, cover glass, kaca objek, inkubator, *rotary microtom*, mikroskop (Olympus BX 51. DP2 – BSW (DP 20).

Bahan

Bahan yang digunakan adalah daun gaharu, etanol 70%, aquadest, natrium carboxy methyl cellulosa (Na CMC), NaCl fisiologis 0,9 %, makanan standar burung puyuh, makanan lemak tinggi (MLT), Proplthiourasil (PTU), formalin buffer 10 %, zat warna HE (Haematoxyllin Eosin), xylol, mayer's albumin (putih telur dan gliserin), aseton, paraffin cair, paraffin keras (murni) dan perekat etellan.

Prosedur Kerja

Identifikasi tanaman gaharu

Identifikasi tanaman dilakukan di Herbarium ANDA jurusan Biologi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Andalas Padang.

Pengambilan sampel daun gaharu

Sampel yang digunakan pada penelitian ini adalah daun gaharu (*Aquilaria malaccensis* Lam.) segar sebanyak 2 kg yang diperoleh dari Solok, Kecamatan Bukit Sundi, Kabupaten Solok, Sumatera Barat.

Pembuatan simplisia

Daun gaharu yang telah ditiriskan kemudian dipotong-potong dan selanjutnya daun dikering anginkan dengan alas kertas koran atau alas lain yang berlubang-lubang sampai kering (kadar air kurang dari 10%). Setelah daun tersebut disimpan dalam kemasan bertutup kedap (Departemen Kesehatan Republik Indonesia, 1985).

Pembuatan Ekstrak

Sejumlah 200 gram daun kering yang sudah dirajang dimasukkan ke dalam maserator, ditambahkan 2 liter etanol 70%.

Direndam selama 6 jam pertama sambil sekali-sekali diaduk, kemudian didiamkan selama 18 jam. Maserat dipisahkan dengan cara filtrasi (penyaringan), proses penyarian diulangi 2 kali dengan menggunakan jenis dan jumlah pelarut yang sama. Semua maserat dikumpulkan, kemudian diuapkan dengan penguap vakum atau penguap tekanan rendah hingga diperoleh ekstrak kental. Rendemen yang diperoleh ditimbang dan dicatat (Badan Pengawas Obat dan Makanan RI, 2004).

Hewan

Hewan uji dibagi atas 5 kelompok. Setiap kelompok terdiri dari 5 ekor. Sebelum perlakuan, hewan percobaan terlebih dahulu diaklimatisasi selama 1 minggu dengan diberi makanan standar yang cukup. Hewan percobaan dalam penelitian ini adalah burung puyuh jantan dengan berat 100 – 150 gram yang berumur 2 – 3 bulan, sehat dan tidak mengalami penurunan berat badan lebih dari 10 % (Vogel,2002).

Pembuatan suspensi ekstrak daun gaharu.

Siapkan larutan Na CMC 0,5 % 0,5 gram

Pembuatan makanan lemak tinggi

Pembuatan 5 kg MLT terdiri dari lemak sapi 1 kg, makanan standar 4 kg, kuning telur ayam 4 butir.

Pembuatan suspensi PTU

Dosis PTU untuk manusia dewasa 100 mg, untuk burung puyuh $100 \times 0,018 = 1,8$ mg / 200 gram BB. Diberikan setiap hari secara oral.

Perencanaan dosis

Dosis ekstrak daun gaharu yang diberikan kepada hewan percobaan secara per oral adalah 100 mg/Kg BB, 300 mg/Kg BB, 900 mg/Kg BB.

Uji aterosklerosis pada arteri koroner burung puyuh

Tabel 1. Pengelompokan burung puyuh berdasarkan perlakuan yang diberikan:

Kelompok	Perlakuan
Kontrol negatif	Makanan standar
Kontrol positif	MLT + PTU
Hewan uji I	MLT + PTU + ekstrak daun gaharu dengan dosis 100 mg/kg BB
Hewan uji II	MLT + PTU + ekstrak daun gaharu dengan dosis 300 mg/kg BB
Hewan Uji III	MLT + PTU + ekstrak daun gaharu dengan dosis 900 mg/kg BB

Pemeriksaan lesi aterosklerosis pada arteri jantung burung puyuh

a. Pembuatan preparat histopatologi (Leeson *et al*, 1989 ; Kiernan,1990)

a. Pewarnaan preparat dengan zat warna Haematoxyllin-Eosin (Leeson *et al*, 1989 ; Kiernan, 1990)

b. Pemeriksaan lesi aterosklerosis

1. Tebal dinding arteri koroner

Tebal dinding Arteri Koroner diukur pada 6 titik yang dapat mewakili tebal dinding arteri koroner secara keseluruhan kemudian di rata-ratakan.

2. Pemeriksaan diameter lumen arteri koroner

Diameter arteri koroner diukur pada 3 titik yang dapat mewakili diameter arteri koroner secara keseluruhan kemudian dirata-ratakan.

3. Penilaian tingkat kerusakan sel endotelia arteri koroner

Penilaian dilakukan dengan mengamati kerusakan pada sel endotelia dan terjadi atau tidaknya proliferasi sel otot polos arteri koroner. Kemudian diberi skor sesuai dengan tingkat keparahannya.

1. Skor 1 untuk tingkat keparahan kecil (sel endotelia sedikit mengalami kerusakan, tapi masih tetap teratur).
2. Skor 2 untuk tingkat keparahan sedang (sel endotelia mengalami kerusakan, bentuknya tidak teratur dan mulai terjadi penumpukan lemak serta terjadi proliferasi dari sel otot polos).
3. Skor 3 untuk tingkat keparahan besar (terjadi kerusakan sel endotelia, bentuknya tidak teratur, terjadi penumpukan lemak serta terjadi proliferasi dari sel otot polos). Kemudian hitung rata-ratanya pada tiap perlakuan.

Analisa Data

Semua data diolah dengan menggunakan SPSS Statistics 17.0. Sedangkan tebal dinding arteri, luas lumen dianalisa secara statistik dengan ANOVA 1 Arah dan dilanjutkan dengan uji DUNCAN kebermaknaan diambil pada $P < 0,05$ (Jhones, 2010). Sedangkan besarnya kerusakan sel endotelia arteri koroner di uji dengan uji Kruskall – wellis.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Setelah dilakukan penelitian mengenai pengaruh pemberian ekstrak daun gaharu terhadap aterosklerosis pada burung puyuh jantan, maka diperoleh hasil Dari 1000 g daun gaharu (*aquilaria malaccensis* Lam.). diperoleh ekstrak kental sebanyak 110,28 g dengan rendemen (11,02 %).

Kemudian dilakukan karakterisasi ekstrak wortel, Karakteristik non spesifik meliputi susut pengeringan 9,703 %, kadar abu total 4,616 % (Departemen Kesehatan RI, 2000). Pola kromatografi lapis tipis, pada plat sampel nilai R_f yang diperoleh yaitu = 0.75 dan nilai R_f pembanding = 0,71

Pembahasan

Parameter yang diamati adalah perubahan struktur pada arteri koroner yang ditandai dengan terbentuknya plak atau ateroma pada dinding pembuluh darah terjadinya penumpukan lemak, proliferasi sel-sel otot polos pembuluh darah, dan kerusakan sel endotel. Pada penelitian ini tidak dilakukan pemeriksaan plak ateroma karena plak yang terbentuk tidak dapat diukur sebab lemak yang menumpuk pada daerah tunica intima terlarut dalam alkohol dan hilang selama proses pembuatan preparat.

Metoda yang digunakan pada pemeriksaan lesi aterosklerosis adalah metoda histopatologi dengan menggunakan media paraffin dan dilanjutkan dengan proses pewarnaan hematoxyllin. Alasan pemilihan metoda paraffin selain mudah dan

cepat dalam pengerjaan, dengan metoda ini semua jaringan dapat terpotong dengan baik.

Hasil penelitian pada tebal dinding pembuluh arteri hewan kontrol positif lebih tebal di bandingkan pembuluh arteri kontrol negatif $P < 0,05$ disimpulkan pemberian MLT dan PTU dapat menimbulkan aterosklerosis.

Tebal dinding arteri setelah di beri ekstrak daun gaharu dengan dosis 100 mg/kg BB, 300 mg/kg BB, 900 mg/kg BB lebih tipis di bandingkan kontrol positif artinya pemberian ekstrak daun gaharu dapat mencegah terbentuknya aterosklerosis dan jika dibandingkan dengan kontrol negatif ketebalan dinding arteri yang diberikan dosis 300 mg/kg BB, 900 mg/kg BB berdeda nyata jika di bandingkan dengan kontrol positif tebal dinding arteri koroner lebih tipis artinya dosis ini telah memberikan efek tetapi belum sebaik dosis 100 mg/kg BB.

Pemberian dosis 100 mg/kg BB tebal dinding arteri tidak berbeda dengan kontrol negatif $P < 0,05$ pemberian dosis 100 mg/kg BB memberi efek terbaik dalam pencegahan terbentuknya aterosklerosis

Pada kelompok hewan kontrol negatif terlihat tunica intima yang utuh, tidak terdapat sumur-sumur dan tidak terjadi proliferasi sel otot polos. Pada kelompok hewan kontrol positif, terlihat lumen yang sempit akibat penebalan dinding arteri koroner, terdapat banyak sumur-sumur karena terjadi kerusakan tunica intima, dan proliferasi sel otot polos.

Tabel II. Pengaruh ekstrak daun gaharu terhadap tebal dinding arteri

Hewan	Tebal Dinding arteri				
	Kontrol Positif	Kontrol Negatif	Dosis 100 mg/Kg BB	Dosis 300 mg/Kg BB	Dosis 900 mg/Kg BB
1	18,74	11,73	12,31	13,64	11,74
2	18,73	11,40	12,42	17,19	15,70
3	18,74	11,55	14,20	14,93	18,52
Jumlah	56,21	34,68	38,93	45,76	45,96
Rata-rata± SD	18,73 ^c µm ± 0,005	11,56 ^a µm ± 1,16	12,97 ^{ab} µm ± 1,06	15,25 ^b µm ± 1,79	15,32 ^b µm ± 3,40

Luas lumen pembuluh darah arteri hewan kontrol positif lebih kecil dari hewan kontrol negatif. Penyempitan lumen pembuluh arteri disebabkan oleh penumpukan lemak pada dinding pembuluh arteri. Pada kelompok dosis 100 mg / kg BB memberikan hasil yang lebih baik dibandingkan dengan kelompok dosis 300 mg /kg BB dan dosis 900 mg/kg BB, karena kelompok dosis 100 mg /kg BB memberikan hasil yang lebih

mendekati kontrol negatif namun secara statistik variasi dosis dari ekstrak daun gaharu berbeda nyata dengan kelompok kontrol positif.

Tabel III. Pengaruh ekstrak daun gaharu terhadap luas lumen arteri koroner

Hewan	Luas lumen				
	Kontrol Positif	Kontrol Negatif	Dosis 100 mg/Kg BB	Dosis 300 mg/Kg BB	Dosis 900 mg/Kg BB
1	22,46	54,54	42,40	21,07	33,85
2	27,88	36,08	48,12	25,80	25,12
3	25,28	45,86	45,04	31,93	29,51
Jumlah	75,62	136,48	135,56	78,26	88,48
Rata-rata± SD	25,20 ^a µm ± 9,23	45,49 ^b µm ± 2,71	45,18 ^b µm ± 2,86	26,26 ^a µm ± 5,44	29,49 ^a µm ± 4,36

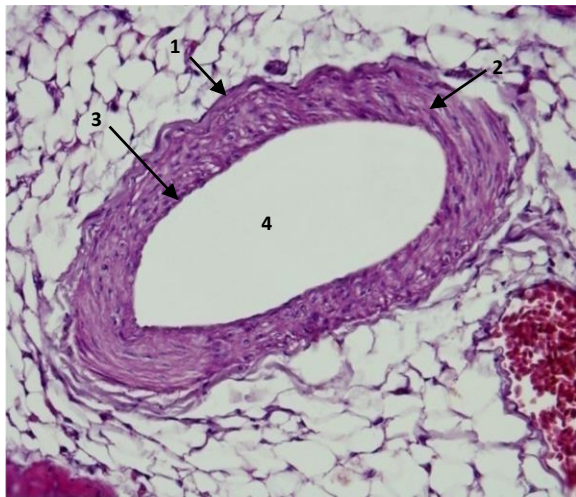
Dari hasil Uji Kruskal - Wallis memperlihatkan skor tingkat kerusakan sel endotel setelah diberikan ekstrak daun gaharu dengan dosis 100 mg/kg BB, 300 mg/kg BB, 900 mg/kg BB kerusakan sel endotel nya lebih sedikit di bandingkan dengan kontrol positif. pemberian dosis 100 mg/kg BB tingkat kerusakan sel endotel tidak berbeda dengan kontrol negatif P > 0,05 pemberian dosis 100 mg/kg BB memberikan efek terbaik dalam pencegahan kerusakan sel endotel. Pada pembuluh darah hewan kontrol positif terjadi kerusakan sel endotelia dan proliferasi otot polos arteri koroner yang lebih tinggi. Hal ini

disebabkan oleh LDL yang teroksidasi difagosit oleh makrofag menghasilkan faktor pertumbuhan, sehingga menyebabkan proliferasi otot polos. Sel otot polos mensintesa kolagen dan proteinglikon dalam jumlah besar sehingga memperparah plak atheroma yang sudah terbentuk. Keadaan ini menyebabkan kerusakan endotelia (Prince & Wilson, 2006). Pemberian ekstrak daun gaharu dapat memperbaiki kerusakan sel endotel dan sel otot polos pembuluh arteri, perbaikan kerusakan sel endotelia ini mungkin disebabkan oleh kandungan flavonoid.

Tabel IV. Pengaruh ekstrak daun gaharu terhadap kerusakan sel endotel

Hewan	Luas lumen				
	Kontrol Positif	Kontrol Negatif	Dosis 100 mg/Kg BB	Dosis 300 mg/Kg BB	Dosis 900 mg/Kg BB
1	2	1	1	1	2
2	2	0	1	2	2
3	2	1	1	1	1
Jumlah	6	2	3	4	5
Rata-rata± SD	2 ± 0	0,666 ± 0,577	1 ± 0	1,333 ± 0,577	1,667 ± 0,578

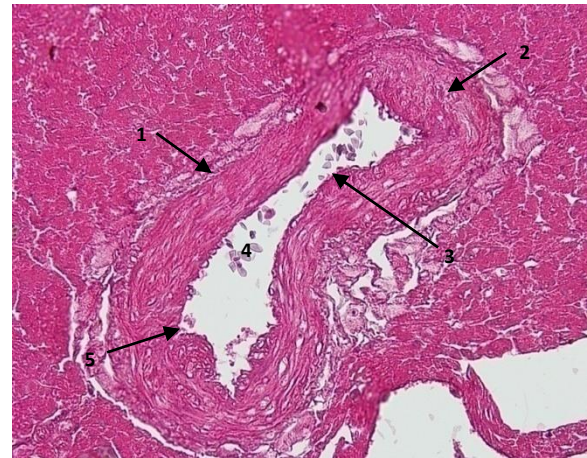
Adanya kandungan flavonoid dengan aktivitas antioksidannya yang tinggi, bekerja menangkap radikal bebas yang dapat digunakan untuk memperbaiki /mengembalikan fungsi endotel pembuluh darah. Akan tetapi perbaikan yang terjadi dalam percobaan ini belum mendekati hewan kontrol negatif.



Keterangan : 1. Tunica adventisia
2. Tunica media
3. Tunica intima
4. Lumen

Gambar 1. Gambar pembuluh darah burung puyuh kontrol negatif dengan 400 x pembesaran.

Terlihat tunica intima yang utuh,tidak terdapat sumur-sumur dan tidak terjadi proliferasi sel otot polos.



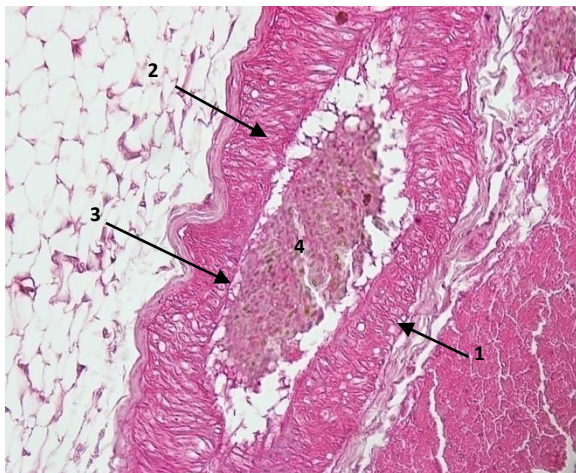
Keterangan : 1. Tunica adventisia.
2 Tunica media.
3 Tunica intima.
4 Lumen yang menyempit akibat adanya bekuan darah.
5 kontinuitas sel endotel terputus

Gambar 2. Gambar pembuluh darah burung puyuh kontrol positif dengan 400 x pembesaran



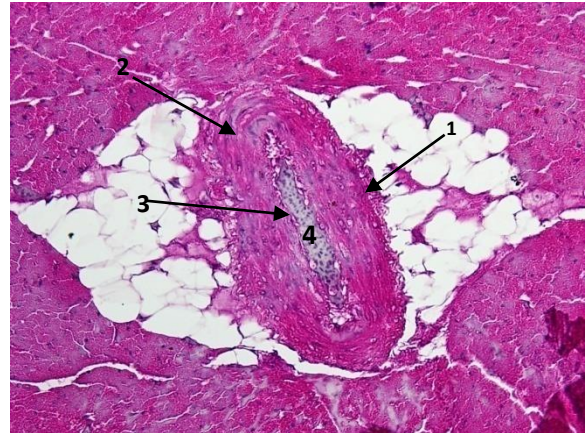
Keterangan : 1. Tunica adventisia.
2 Tunica media.
3 Tunica intima
4 Lumen

Gambar 3. Pembuluh darah burung puyuh dosis 100 mg / kg BB dengan 400 x pembesaran



Keterangan : 1 Tunica adventisia.
2 Tunica media.
3 Tunica intima.
4 Lumen.

Gambar 4. Pembuluh darah burung puyuh dosis 300 mg / kg BB dengan 400 x pembesaran



Keterangan : 1.Tunica adventisia.
2. Tunica media.
3.Tunica intima.
4. Lumen.

Gambar 5. pembuluh darah burung puyuh dosis 900 mg / kg BB dengan perbesaran 400 x

KESIMPULAN

Dari penelitian yang telah dilakukan dapat disimpulkan bahwa :

1. Dengan pemberian makanan lemak tinggi dan propilthiourasil dapat membentuk terjadinya aterosklerosis.
2. Pemberian ekstrak daun gaharu dosis 100, 300, 900 mg/kg BB dapat mencegah terjadinya aterosklerosis pada burung puyuh jantan dengan signifikan ($P < 0,05$) Pemberian ekstrak daun gaharu dosis 100mg/kg BB memberikan efek yang optimal untuk mencegah terjadinya aterosklerosis.

DAFTAR PUSTAKA

- Badan Pengawas Obat dan Makanan RI. (2004). *Monografi Ekstrak Tumbuhan Obat Indonesia*. Volume 1. Jakarta:Badan Pemeriksa Obat dan Makanan RI.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. (1985). *Cara pembuatan simplisia*. Jakarta : Departemen Kesehatan Republik Indonesia.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. (2000). *Parameter standar umum ekstrak tumbuhan obat*. (Edisi I). Jakarta: Direktorat Jendral Pengawasan Obat dan Makanan, Direktorat Pengawasan Obat Tradisional.
- Havsteen B. (1983). Flavanoids, a class of natural products of high pharmacological potency. *Biochem Pharmacol.* 32 : 1141-1148.
- Jhones, D. S. (2010). *Statistik farmasi*. Penerjemah: Harrizul Rivai, Jakarta: Penerbit EGC.
- Kiernan, J. A. (1990). *Farmakologi dan histochemical methods : Theory and Practice*. New York: Pergamon press, oxford.
- Konishi, T., Konoshima, T., Shimeda, Y & Kiyosawa, S. (2002). Six New 2-(2-Phenyleth-yl) chromones from Agarwood, *J. Pharmacognosy resc.* 50 (3) : 419-422.
- Leeson, C. R., Leeson, T. S., & Paparo, A. A. (1989). *Buku ajar histologi*. (Edisi V). Penerjemah: Staf ahli Histologi FKUI, Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran.
- Lemens, R. H. M. J. & Bungaphatsura, M. (2003). *Plant resources of south east asia*. Jilid 12. (Edisi 3). Medicinal and Poisonous Plants 3. Leiden : Backuys Publisher.
- Price, S.A. & Wilson, N. L. (2006). *Patofisiologi konsep klinis proses-proses penyakit*. (Edisi 6). Penerjemah: H. Hartanto dkk. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC.
- Setyowati, F. M. & Wardah. (2007). *Keanekaragaman tumbuhan obat masyarakat talang mamak di sekitar taman nasional bukit tigapuluh, Riau*. Biodiversitas. 8 (3) : 228 - 232.
- Vogel. (2002). *Drug discovery and evaluation pharmacological assays*. German. Springer.
- Winarsi, H. (2007). *Antioksidan alami dan radikal bebas, potensi dan aplikasinya dalam kesehatan*. Yogyakarta: PT. Kanisius.
- Yoneda, K., Nakanishi, T., Yamagata, E., Nagashima, T., Kawasaki, I., Yoshida, T., Mori, H & Miura, I. (1984). Three fragrant sesquiterpenes of Agarwood, *Phytochemistry*, 23(11) : 2066-2067.

