

CHARACTERIZATION AND ANTICANCER ACTIVITY FROM GAHARU (*Aquilaria malaccensis*) STEM BARK EXTRACT

Tarso Rudiana^{1,2*}, Elda Suci Yala Merru², Hendrawati², Dede Sukandar²

¹ Program Studi Kimia Fakultas Sains, Farmasi dan Kesehatan Universitas Mathla'ul Anwar Jalan Raya Labuan KM. 23, Pandelgang 42273-Indonesia

² Program Studi Kimia, Fakultas Sains dan Teknologi UIN Syarif Hidayatullah Jakarta. Jalan Ir. H. Juanda No. 95, Tangerang Selatan 15412-Indonesia

E-mail: *tarso.rudiana@gmail.com

Received: 06 April 2021. Accepted: 20 Desember 2021. Published: 31 Desember 2021

DOI: 10.30870/educhemia.v6i1.10983

Abstract: *Aquilaria malaccensis* is a plant species from the Thymeleaceae family. *A. malaccensis* contains secondary metabolites of phenolic groups, namely benzophenone, chromone, coumarin, xanthone, and flavonoids with various biological activities such as antioxidants and anticancer. This study aims to determine the potential of *A. malaccensis* stem bark extract as an anticancer and to determine the characteristics of secondary metabolite compounds contained in *A. malaccensis* stem bark extract. Extraction of the stem bark of *A. malaccensis* by maceration method in stages using *n*-hexane, ethyl acetate and methanol as solvents. The anticancer activity test used the microculture tetrazolium (MTT) assay against Murine Leukemia P-388 cells. Compound separation using thin layer chromatograph (TLC) and gravity column chromatography (CC) methods. Determination of chemical compounds using liquid chromatography mass spectroscopy/mass spectroscopy (LCMS/MS). The extracts of *n*-hexane, ethyl acetate, and methanol each had anticancer activity which was classified as active with an IC₅₀ value of 20.64, 26.61, and 14.49 µg/mL. Based on the results of separation and identification of compounds in methanol extract with TLC, CC, and LCMS/MS, methanol extract contains acetaminophen, aminosamptoesin, isophorone, diethyl phthalate, 3-hydroxy-6H-benzochromen-6-one, isolongifolenic, 2-(2-phenethyl) chromone, 4',7-dihydroxy-2',5-dimethoxyisoflavone, 4-hydroxy-3-(1-phenylpropyl)-2H-chromone-2-one; 6-methylchromone-2-carboxylic acid; 3,4-dimethyl-2-phenylmorpholine; and β-calacoren compounds.

Keywords: extraction; gaharu; cancer; chromatography; methanol

Abstrak: *Aquilaria malaccensis* merupakan salah satu spesies tanaman dari famili thymeleaceae. *A. malaccensis* memiliki kandungan senyawa metabolit sekunder golongan fenolik yaitu benzofenon, kromon, kumarin, xanton, dan flavonoid dengan aktivitas biologis yang beragam seperti antioksidan dan antikanker. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui potensi ekstrak kulit batang *A. malaccensis* sebagai antikanker dan mengetahui karakteristik senyawa metabolit sekunder yang terkandung pada ekstrak kulit batang *A. malaccensis*. Ekstraksi kulit batang *A. malaccensis* dengan metode maserasi secara bertingkat

menggunakan pelarut *n*-heksana, etil asetat dan metanol. Uji aktivitas antikanker menggunakan metode *microculture tetrazolium* (MTT) *assay* terhadap sel Murine Leukemia P-388. Pemisahan senyawa menggunakan metode kromatografi lapis tipis (KLT) dan kromatografi kolom gravitasi (KKG). Penentuan senyawa kimia menggunakan *liquid chromatography mass spectroscopy/mass spectroscopy* (LCMS/MS). Ekstrak *n*-heksana, etil asetat, dan metanol masing-masing memiliki aktivitas antikanker yang tergolong aktif dengan nilai IC₅₀ sebesar 20,64; 26,61; and 14,49 µg/mL. Berdasarkan hasil pemisahan dan identifikasi senyawa pada ekstrak metanol dengan KLT, KKG, dan LCMS/MS, ekstrak metanol mengandung senyawa asetaminofen, aminosamptotesin, isophoron, dietil ftalat, 3-hidroksi-6H-benzochromen-6-on, isolongifolen, 2-(2-fenetil)kromon, 4',7-dihidroksi-2',5-dimetoksiisoflavan, 4-hidroksi-3-(1-fenilpropil)-2Hkromon-2-on; 6-metil-kromon-2-asam karboksilat; 3,4-dimetil-2-fenilmorfolin; dan senyawa β-calacoren.

Kata kunci: ekstraksi; gaharu; kanker; kromatografi; metanol

PENDAHULUAN

Kanker merupakan salah satu penyakit yang menjadi penyebab kematian kedua di dunia setelah serangan jantung. Jenis kanker yang umum terjadi antara lain kanker paru, kanker payudara, kanker hati, kanker perut, kanker serviks, dan kanker darah (leukemia). Secara umum, dari beberapa jenis kanker, satu diantaranya menjadi penyakit kanker paling ganas yang menyerang anak-anak yakni kanker darah (leukemia). Selama tahun 2010-2013, leukemia menjadi kasus yang menyebabkan jumlah kematian terbanyak dan kasus kematian akibat leukemia terus meningkat setiap tahunnya (Kementerian Kesehatan RI, 2018). Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) 2018 menunjukkan adanya prevalensi penyakit kanker naik dari 1,4% (Kementerian Kesehatan RI, 2013)

menjadi 1,8% (Kementerian Kesehatan RI, 2018).

Upaya yang dilakukan untuk mengatasi penyakit kanker salah satunya adalah eksplorasi senyawa metabolit sekunder yang beraktivitas sebagai antikanker dari tumbuhan. Salah satu tumbuhan yang dimanfaatkan sebagai sumber senyawa antikanker yaitu gaharu (*Aquilaria malaccensis*). *A. malaccensis* merupakan salah satu komoditi kehutanan yang memiliki nilai ekonomi tinggi dan digunakan sebagai komoditi ekspor dari Indonesia. *A. malaccensis* telah banyak dimanfaatkan dalam berbagai aspek kehidupan yaitu sebagai bahan produk industri, kosmetik, dan obat-obatan (Amalina, 2015).

Penelitian sebelumnya menyebutkan bahwa *A. malaccensis* mengandung senyawa golongan alkaloid, antrakuinon, flavonoid, saponin, steroid, triterpenoid,

dan tannin (Harfinda et al., 2017). Gunasekara et al. (1981) melaporkan bahwa, ekstrak kloroform kulit batang *A. malaccensis* memiliki aktivitas antikanker terhadap sel *lymphocytic* dengan hasil ED₅₀ sebesar 0,35 µg/mL. Sejalan dengan itu, Ibrahim et al. (2011) menyebutkan bahwa ekstrak *A. malaccensis* memiliki aktivitas antikanker usus besar manusia HCT-116 dengan nilai IC₅₀ sebesar 4 µg/mL. Senyawa aquilanol B, dapnauranol D, camaejasmon E dan aquilacallane A serta 8 senyawa turunan kromon telah berhasil diisolasi dari tumbuhan *A. malaccensis* (Wang et al., 2018). Besarnya potensi tanaman *A. malaccensis* sebagai sumber senyawa antikanker perlu dieksplorasi dan dikaji lebih lanjut terutama terhadap sel kanker Leukemia P-388.

BAHAN DAN METODE

Bahan. Kulit batang *A. malaccensis* (Barabai, Kalimantan Selatan), berbagai pelarut organik grade teknis terdestilasi seperti *n*-heksana, metanol, etil asetat, dan aseton, kloroform (Merck), akuades, silika gel G 60 (35-70 mesh), sel Murine Leukemia P-388, 2% *Fetal Bovine Serum* (FBS), larutan *Microculture Tetrazolium Technique* (MTT) dan 10% *Sodium Dodecyl Sulfate* (SDS), asam klorida, PBS (Larutan Buffer Posfat) dan media

Roswell Park Memorial Institute 1640 (RPMI 1640), silika gel G 60 (35-70 mesh ASTM, Merck), plat KLT berlapis silika gel GF254 (Merck).

Alat. Berbagai alat gelas, botol vial, *vacuum rotary evaporator* (Heidolph), lampu ultraviolet (UV) dengan λ 254 dan 366 nm, Spektrofotometer UV-Vis (Shimadzu) dan seperangkat alat spektrofotometer LCMS/MS (Acquaty UPLC®H-Class System, BEH C18, Xevo G2-S QTof).

Metode Penelitian

Ekstraksi

Serbuk kering kulit batang *A. malaccensis* (1,3 kg) dimaserasi dengan *n*-heksana selama 3x24 jam. Maserat ditampung dan dipekatkan dengan menggunakan *vacuum rotary evaporator* (T = 40°C) hingga diperoleh ekstrak pekat *n*-heksana. Residu sampel dimaserasi kembali dengan etil asetat dan dilanjutkan dengan metanol hingga diperoleh ekstrak pekat etil asetat dan metanol. Ekstrak pekat digunakan untuk uji aktivitas antikanker. Ekstrak dengan aktivitas terbaik dipisahkan lebih lanjut dengan kromatografi.

Uji Sitotoksik

Stok sel murine leukemia P-388 yang telah ditambahkan 1 mL 5% *Fetal Bovine Serum* (FBS) dan 100 µL DMSO dan

disimpan dalam *freezer* (-80°C) selama 24 jam. Sel dengan pertumbuhan pada fase logaritma dikultur dalam inkubator CO₂ (Alley et al., 1988).

Ekstrak sebanyak 10 mg ditambahkan dengan 10 mL DMSO sampai larut hingga diperoleh konsentrasi 1000 µg/mL sebagai larutan stok untuk membuat variasi konsentrasi 0,1; 0,3; 1; 3; 10; 30; dan 100 µg/mL. Proses selanjutnya dilakukan dengan penambahan reagen *Microculture Tetrazolium Technique (MTT)* sebanyak 20 µL ditambahkan pada larutan uji. Setelah 4 jam kemudian diberi 100 µL 10% SDS (*Sodium Dodecyl Sulfate*) HCl 0,01 N sebagai *stop solution*. Larutan uji disimpan kembali dalam inkubator selama 24 jam (Alley et al., 1988).

Pengukuran absorbansi dilakukan dengan mengamati perubahan warna kuning menjadi formazan ungu di dalam mitokondria sel yang masih hidup, dikuantifikasi pada panjang gelombang $\lambda = 540$ nm dengan spektrofotometer.

Fraksinasi

Ekstrak metanol (11 g) di kromatografi kolom dengan fasa diam yang digunakan adalah silika gel G 60 (35-70 mesh) dan fasa gerak yaitu eluen *n*-heksana:etil asetat:metanol yang ditingkatkan kepolarannya secara gradien

sehingga diperoleh 5 fraksi (F1-F5). Fraksi F1 (400 mg) dipisahkan kembali dengan KKG dengan fasa gerak *n*-heksana : etil asetat (8:2) secara gradien sehingga didapatkan 5 fraksi (F1.1-F1.5). Fraksi F1.3 (127,5 mg) dipisahkan kembali dengan KKG dengan fasa gerak *n*-heksana:etil asetat (8:2) secara isokratik menghasilkan 4 fraksi (F.1.3.1-F.1.3.4). Fraksi F.1.3.3 (15,7 mg) dan F.1.3.4 (22,7mg) dikarakterisasi dengan menggunakan instrumen LCMS/MS.

Karakterisasi Fraksi dengan LCMS/MS

Masing-masing fraksi F.1.3.3 dan F.1.3.4 sebanyak 5 mg dilarutkan dalam metanol kemudian dipipet 20 µL dan disuntikkan pada LCMS (Waters, USA) sistem *Electrospray Ionisation (ESI)* model ion positif, kolom C18 (RP18) superco, panjang kolom 50 mm, diameter dalam kolom 2,1 mm, ukuran partikel 1,8 µm dengan kecepatan alir diatur 0,3 mL/menit. Metanol:air (9:1) sebagai fasa gerak dengan kecepatan alir 0,3 mL/menit (Rudiana et al., 2019).

HASIL DAN PEMBAHASAN

Ekstraksi dan Aktivitas Antikanker

Kulit batang *A. malaccensis* yang dimaserasi secara bertingkat dengan tingkat kepolaran pelarut yang berbeda sehingga senyawa yang terkandung

dalam sampel dapat diklasifikasikan berdasarkan kepolarannya (Rudiana et al., 2018). Ekstrak yang diperoleh disajikan pada Tabel 1.

Tabel 1. Data rendemen ekstrak kulit batang *A. malaccensis*

No.	Ekstrak	Bobot Ekstrak (g)	Rendemen Ekstrak (%)
1.	<i>n</i> -heksana	11,27	0,88
2.	etil asetat	24,87	1,91
3.	metanol	11,20	0,85

Berdasarkan % rendemennya ekstrak etil asetat menunjukkan nilai % rendemen yang paling besar (Tabel 1). Hal tersebut menandakan bahwa senyawa yang terkandung pada ekstrak etil asetat mengandung komponen yang lebih banyak dibandingkan dengan fraksi lainnya. Etil asetat bersifat semipolar yang dapat melarutkan senyawa-senyawa dengan sifat kepolaran diantara polar dan nonpolar. Beberapa senyawa yang dapat larut dalam pelarut etil asetat adalah flavonoid, turunan kumarin, kromon, tanin dan beberapa alkaloid (Rudiana et al., 2018). Kandungan senyawa nonpolar juga mendominasi pada sampel *A. malaccensis*, hal tersebut dapat dilihat pada % rendemen ekstrak *n*-heksana memiliki % rendemen yang cukup tinggi (Tabel 1). *A. malaccensis* mengandung banyak senyawa minyak atsiri yang bersifat semipolar seperti α -panasinsen, gurjunen, α -farnesen, estragol, guaïen, α -

guaïen, verucurool, aromadendrin, valence, kariopilen, α -kariopilen, spathulenol, (-)-spathulenol, β -selinen, α -cubeben, cislimonen oksida, α -vatiren, α -pelandren, (+)-epi-bisikloesquiphelandren, gernasren, citronelil propionate, β -cadiden, sitronelal, skualen, humulen-1,6-dien-3-ol, c-elemen, dan arisolen (Radzi dan Kasim, 2020). Kandungan senyawa polar seperti flavonoid glikosida, tanin, dan alkaloid lebih sedikit terkandung pada kulit batang *A. malaccensis*.

Aktivitas antikanker dari ekstrak *n*-heksana, etil asetat, dan metanol dianalisis terhadap sel Murine Leukimia P-388 dengan metode MTT *assay*. Data hasil aktivitas antikanker disajikan pada Tabel 2.

Tabel 2. Aktivitas antikanker Leukimia P-388 dari ekstrak *A. malaccensis*

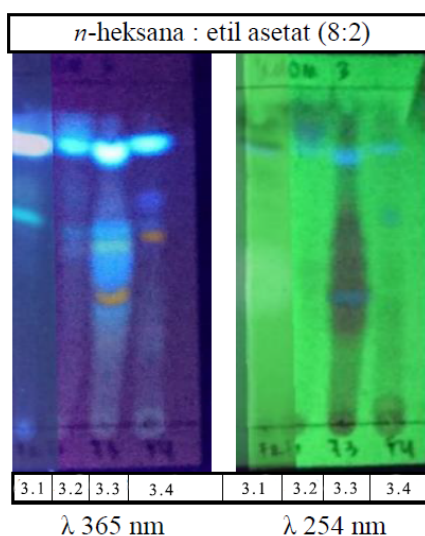
No.	Ekstrak	Nilai IC ₅₀ (μ g/mL)
1.	<i>n</i> -heksana	20,64
2.	etil asetat	26,61
3.	metanol	14,49

Ekstrak *n*-heksana dan etil asetat *A. malaccensis* memiliki nilai aktivitas antikanker yang tergolong sedang (moderat aktif) dengan nilai aktivitas antara 20-200 μ g/mL (Ito et al., 2003). Aktivitas antikanker ekstrak metanol *A. malaccensis* tergolong aktif karena nilai IC₅₀ yang dihasilkan yakni <20 μ g/mL (Ito et al., 2003). Ekstrak metanol

memiliki aktivitas antikanker tinggi terhadap sel Murine Leukemia P-388. Hal ini dikarenakan senyawa polar yang terkandung dalam ekstrak diduga merupakan senyawa golongan metabolit sekunder seperti fenolik, saponin, dan flavonoid yang berpotensi sebagai antikanker. Menurut Abdillah (2006) senyawa fenolik, saponin, dan flavonoid memiliki peran dalam menghambat proliferasi sel kanker.

Fraaksinasi Ekstrak Teraktif

Ekstrak metanol memiliki nilai aktivitas antikanker paling baik (Tabel 1) dipisahkan dengan metode kromatografi. Setiap proses pemisahan dilakukan berdasarkan massa sampel yang dominan dengan pola pemisahan yang lebih sederhana. Berikut adalah profil KLT fraksi F.1.1.3.1 - F.1.1.3.4



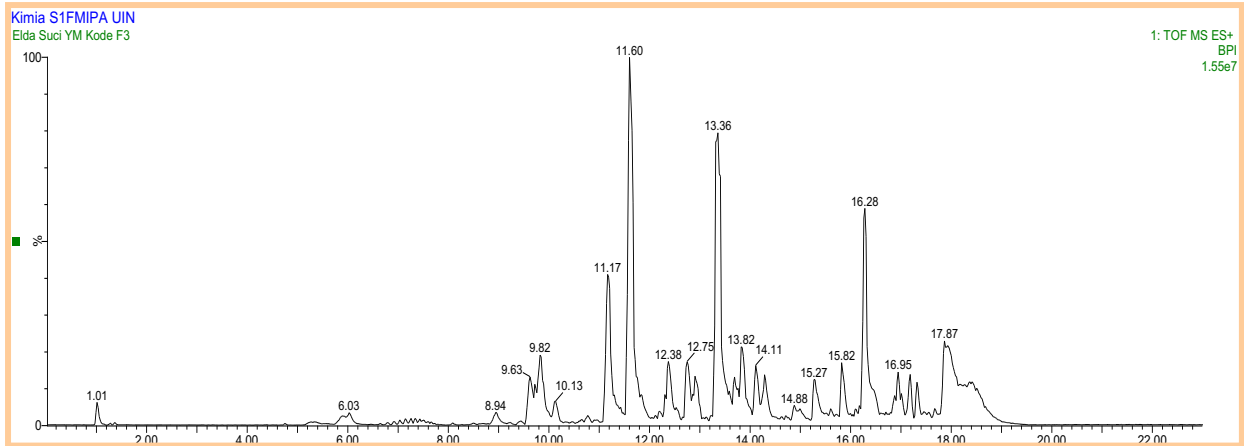
Gambar 1. Hasil uji KLT 4 fraksi gabungan (F.1.1.3.1 – F.1.1.3.4)

Fraksi F.1.1.3.3 dan F.1.1.3.4 dipilih untuk diidentifikasi senyawanya menggunakan LCMS/MS, hal ini dikarenakan kedua fraksi tersebut memiliki pola pemisahan terbaik (Gambar 1) dengan bobot fraksi yang mencukupi dan diduga kedua fraksi tersebut mengandung senyawa polar yang mampu menghambat senyawa antikanker.

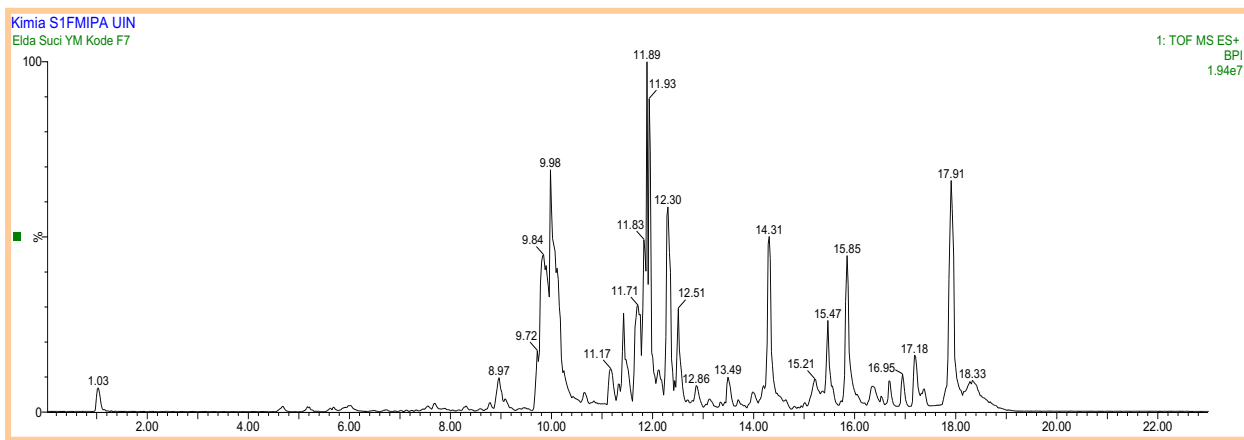
Karakterisasi fraksi dengan LCMS/MS

Identifikasi komponen senyawa kimia menggunakan LCMS/MS menghasilkan beberapa puncak kromatogram yang memiliki waktu retensi berbeda-beda. Banyaknya puncak kromatogram yang dihasilkan menunjukkan jumlah senyawa yang teridentifikasi dalam fraksi F.1.1.3.3 (Gambar 2a) dan F.1.1.3.4 (Gambar 2b). Kromatogram kedua fraksi tersebut disajikan pada Gambar 2.

Kromatogram LC dianalisis menggunakan software Mass Lynx versi 4.1 kemudian dibandingkan dengan *data base online Mass Bank*, HMDB, *Mass Bank of North America* (MoNA) (Fathoni, 2021). Hasil puncak kromatogram dari senyawa pada F.1.1.3.3 (Gambar 2a) terlihat bahwa terdapat 8 puncak area senyawa yang berhasil diidentifikasi.

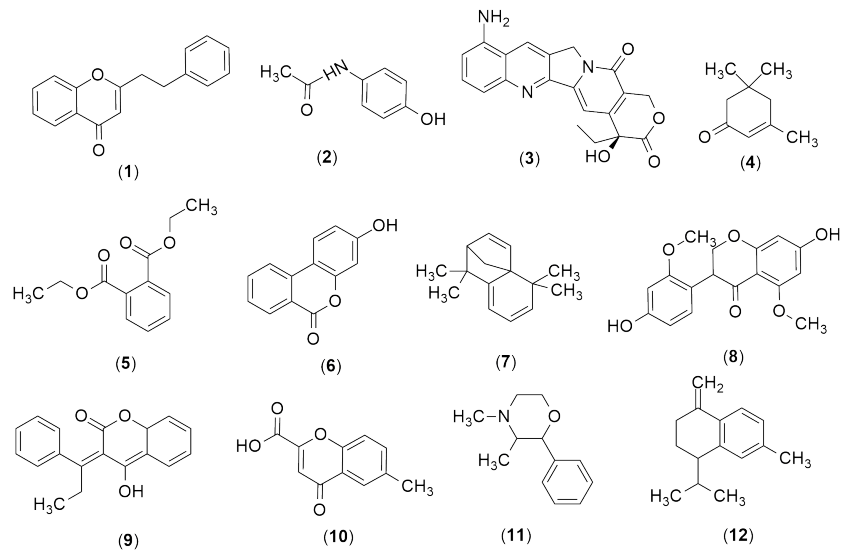


(a)



(b)

Gambar 2. Kromatograf fraksi (a) F.1.1.3.3 dan (b) F.1.1.3.4



Gambar 3. Struktur senyawa fraksi metanol

Tabel 3. Senyawa hasil analisis LCMS/MS fraksi metanol

Fraksi	RT (menit)	Massa	Rumus Molekul	Nama Senyawa	
F.1.1.3.3	1,01	251,1063	C ₁₇ H ₁₄ O ₂	2-(2-feniletil)kromon (1)	
	6,03	151,0388	C ₈ H ₉ NO ₂	asetaminofen (2)	
	8,94	364,1258	C ₂₀ H ₁₇ N ₃ O ₄	9-amino kamtotesin (3)	
	9,63	139,1125	C ₉ H ₁₄ O	isoforon (4)	
	10,13	223,0934	C ₁₂ H ₁₄ O ₄	dietil ftalat (5)	
	11,17	213,0572	C ₁₃ H ₈ O ₃	3-hidroksi-6H-benzokromon-6-on (6)	
	11,69	201,1637	C ₁₅ H ₂₀	isolongifolen (7)	
	13,36	317,1017	C ₁₇ H ₁₆ O ₆	4',7-dihidroksi-2',5-dimetoksi isoflavon (8)	
	F.1.1.3.4	9,72	281,1178	C ₁₈ H ₁₆ O ₃	4-hidroksi-3-(1-fenilpropil)-2H-kromon-2-on (9)
		9,98	205,0865	C ₁₁ H ₈ O ₄	6-metilkromon-2-asam karboksilat (10)
11,17		192,1388	C ₁₈ H ₁₆ O ₃	3,4-dimetil-2-fenilmorfolin (11)	
11,89		201,1643	C ₁₅ H ₂₀	β-calacoren (12)	

Beberapa senyawa yang telah berhasil diisolasi dari tanaman *A. malaccensis* diantaranya Huo et al.

(2015) telah berhasil mengisolasi senyawa **1** dari kulit batang *A. malaccensis*. Senyawa asetofenon (**2**) berhasil diisolasi dari ekstrak metanol kulit batang *A. malaccensis* (Afiffudien et al., 2015). Senyawa β-calacoren (**12**) berhasil diisolasi pada *A. malaccensis* (Ismail et al., 2013).

Senyawa **1** diduga merupakan senyawa yang bertindak sebagai antikanker. Hal ini sesuai dengan penelitian dari Yang et al. (2012) yang berhasil mengisolasi senyawa **1** dari batang *A. sinensis* dan memiliki aktivitas antitumor pada sel tumor SMMC-7721 dengan nilai IC₅₀ sebesar 37,95 µg/mL. Wang et al. (2018) juga menemukan senyawa **1** pada daun *A. malaccensis* yang memiliki aktivitas antikanker payudara pada sel MCF-7 dengan IC₅₀ sebesar 19 µg/mL.

Penghambatan sel kanker Murine Leukemia P-388 senyawa **1** dapat melalui dua mekanisme yaitu adanya penghambatan melalui apoptosis dan *growth factor*. Apoptosis merupakan mekanisme dalam sel yang berfungsi menjaga keseimbangan jumlah sel hidup dan sel mati dengan menghancurkan sel yang rusak atau abnormal, sedangkan *growth factor* merupakan suatu protein yang dapat mengaktifkan sistem proliferasi sel atau diferensiasi sel yang berikatan

dengan suatu reseptor pada permukaan sel (Alison, 2001). Menurut Jiang et al. (2004) senyawa kromon merupakan senyawa golongan flavonoid yang dapat mengembalikan keseimbangan apoptosis pada sel karena dapat menurunkan ekspresi penekan apoptosis seperti Bcl-2 dan Bcl-XL. Selain itu, kematian sel kanker dapat diakibatkan oleh adanya reseptor *growth factor* yang diblokir oleh senyawa flavonoid sehingga tidak dapat berikatan dengan protein di dalam sel kanker dan menyebabkan tidak terjadinya proliferasi sel kanker (Alison, 2001).

KESIMPULAN

Ekstrak *n*-heksana, etil asetat, dan metanol kulit batang *A. malaccensis* memiliki aktivitas antikanker Leukimia P-388 dengan nilai IC₅₀ sebesar 20,64; 26,61; dan 14,49 µg/mL. Senyawa yang terkandung pada ekstrak metanol kulit batang *A. malaccensis* adalah 2-(2-

feniletil) kromon; asetaminofen; 9-amino kamptotesin; isoforon; dietil ftalat; 3-hidroksi-6Hbenzo kromon-6-on; isolongifolen; 4',7-dihidroksi-2',5-dimetoksi isoflavan dari fraksi FA.3.3 dan senyawa 4-hidroksi-3-(1-fenilpropil)-2Hkromon-2-on; 6-metilkromon-2-asam karboksilat; 3,4-dimetil-2- fenilmorfolin; dan senyawa β-calacoren. Perlu dikaji lebih lanjut senyawa yang terdeteksi melalui pemurnian dan penentuan struktur kimia serta menentukan aktivitas antikanker dari senyawa murninya.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada analis di Laboratorium Kimia Bahan Alam ITB dan Azhar, S.Si di Pusat Laboratorium Forensik MABES POLRI yang telah membantu dalam analisis antikanker dan LCMS/MS.

DAFTAR RUJUKAN

- Abdillah, A. (2006). *Aktivitas antiproliferasi ekstrak air daun sisik naga (Pyrrosia nummularifolia (Sw.) Ching) terhadap sel lestari tumor hela secara in vitro*. [Skripsi]. IPB, Bogor.
- Afiffudden, S. K., Alwi, H., & Hamid, K. H. (2015). *Determination of 4'-hydroxyacetanilide in leaves extract of Aquilaria malaccensis by high pressure liquid chromatography*. Malaysia: Universitas Teknologi Mara.
- Alison, M. (2001). Encyclopedia of Life Sciences. In *Cancer Journal Nature Publishing Group* (4th ed.).

- Alley, M. C., Scudiero, D. A., Monks, A., & Hursey, M. (1988). Feasibility of Drug Screening with Panels of Human Tumor Cell Lines Using a Feasibility of Drug Screening with Panels of Human Tumor Cell Lines Using a Microculture Tetrazolium Assay. *Cancer Research Journal*, 48(5), 589–601.
- Amalina, Y. (2015). *Penetapan kadar flavonoid total dan uji aktivitas antioksidan secara in vitro ekstrak etanol daun gaharu (Aquilaria microcarpa Baill)*. [Skripsi]. Universitas Lambung Mangkurat, Banjarbaru.
- Fathoni, A. (2021). Characterization of Phytochemicals and Chemical Compounds of Patat Leaves (*Phrynium capitatum*) As Wrapping Materials for Pesor Doclang. *EduChemia (Jurnal Kimia Dan Pendidikan)*, 6(1), 13–25.
- Gunasekara, S., Kinghorn, A., Cordell, G., & Farnsworth, S. (1981). Plan anti cancer agent xix. *Constituent of Aquilaria malaccensis*, *Journal Nat. Prod*, 44(5), 569–572.
- Harfinda, E. M., Normagiat, S., & Hardiansyah, G. (2017). Potensi senyawa metabolit sekunder daun *Aquilaria* Sp asal kalimantan barat untuk pembuatan teh herbal. *Ilmu Pengetahuan dan Teknologi*.
- Huo, H., Zhu, Z., Pang, D., Li, Y., & Huang, Z. (2015). Sesquiterpen anti neuroinflamasi dari kayu gaharu cina. *Fitoterapia*, 10(6), 115–121.
- Ibrahim, A. H., Al-Rawi, S., Majid, A. M. S., Rahman, N. N. A., Salah, K. M. A., & Kadir, M. O. A. (2011). Separation and fractionation of *Aquilaria malaccensis* oil using supercritical fluid extraction and the cytotoxic properties of the extracted oil. *Procedia Food Science*, 1(11), 1953–1959.
- Ismail, N., Ali, N. A. Z., Jamil, M., Rahiman, M. H. F., Tajuddin, S., & Taib, M. (2013). *Differentiating agarwood oil quality using artificial neural network*. Malaysia: Universitas Teknologi Mara.
- Ito, C., Itoigawa, M., Takakura, T., Ruangrunsi, N., Enjo, F., Tokuda, H., Nishino, H., & Furukawa, H. (2003). Chemical Constituents of *Garcinia fusca*: Structure Elucidation of Eight New Xanthenes and Their Cancer Chemopreventive Activity. *The Journal of Natural Products*, 66, 200–205.
- Jiang, Z., Reddy, D., Ackerman, S. K., Salvesen, J., Li, C., Li, Y., & Sun, X. (2004). Novel Lapachone Compounds and Methods of Use

- Thereof (Patent No. WO 2004/045557 A2). In *United States Patent Application* (WO 2004/045557 A2).
- Kementrian Kesehatan RI. (2013). *Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS): Perkembangan Kanker Indonesia*. Jakarta: Badan Litbang Kemenkes RI.
- Kementrian Kesehatan RI. (2018). *Riset Kesehatan Dasar (RISKEDAS): Kanker Leukimia*. Jakarta: Badan Litbang Kemenkes RI.
- Radzi, N. C., & Kasim, F. A. (2020). Effect of microwave pretreatment oh gaharu essential oil using hydrodistillation method. *Indones. J. Chem*, 20(4), 960–966.
- Rudiana, T., Fitriyanti, F., & Adawiah, A. (2018). Aktivitas Antioksidan dari Batang Gandaria (*Bouea macrophylla* Griff). *EduChemia (Jurnal Kimia Dan Pendidikan)*, 3(2), 195.
- Rudiana, T., Suryani, N., Indriatmoko, D. D., Yusransyah, Amelia, A., Noviany, & Hadi, S. (2019). Characterization of antioxidative fraction of plant stem *Bouea macrophylla* Griff. *Journal of Physics: Conference Series*, 1341.
- Wang, S., Yu, Z., Wang, C., Wu, C., Guo, P., & Wei, J. (2018). Chemical Constituents and Pharmacological Activity of Agarwood and Aquilaria Plants. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 23(2).
- Yang, L., Qiao, L., Xie, D., Yuan, Y., Chen, N., Dai, J., & Guo, S. (2012). 2-(2-Phenylethyl)chromones from Chinese eaglewood. *Phytochemistry*, 76, 92–97.