

POTENSI EKSTRAK AIR DAUN GAHARU (*Gyneros versteegii*) DALAM MENURUNKAN KADAR KOLESTEROL TOTAL PADA TIKUS WISTAR HIPERKOLESTEROLEMIA

I M. O. A. Parwata, I. A. R. A. Asih, dan I W. A. Kartika

Program Studi Kimia FMIPA Universitas Udayana, Bukit Jimbaran, Bali

Email: okaadiparwata@unud.ac.id

ABSTRAK

Radikal bebas berlebih dalam tubuh dapat menimbulkan berbagai macam penyakit degenerative yang berbahaya, salah satunya dapat menyebabkan hiperkolesterolemia. Senyawa yang memiliki aktivitas antioksidan dapat meredam radikal bebas yang merusak sel dalam tubuh. Gaharu (*Gyneros versteegii*) banyak dimanfaatkan sebagai obat tradisional karena aktivitasnya sebagai senyawa antioksidan. Penelitian ini bertujuan untuk menentukan potensi ekstrak air daun gaharu (*Gyneros versteegii*) dalam menurunkan kadar kolesterol total dalam darah tikus wistar yang hiperkolesterolemia. Metode penelitian yang digunakan adalah *One-group Pretest-Posttest Design*, untuk mengetahui penurunan kadar kolesterol total pada darah tikus. Hasil penelitian menunjukkan bahwa ekstrak air daun gaharu dengan dosis 50, 100 dan 200 mg/kgBB dapat menurunkan kadar kolesterol total dalam darah tikus wistar yang hiperkolesterolemia dengan nilai rata-rata secara berturut-turut yaitu: 34,6 ; 43 ; dan 72,2 mg/dL.

Kata kunci: *Gyneros versteegii*, hiperkolesterolemia, kolesterol total.

ABSTRACT

Excessive free radicals in the body can cause various kinds of dangerous degenerative diseases, which one of them is hypercholesterolemia. Compounds having antioxidant activity can reduce free radicals that damage cells in the body. Agarwood (*Gyneros versteegii*) is widely used as traditional medicine because of its activity as an antioxidant compound. The purpose of this study was to determine the potential of water extract of agarwood (*Gyneros versteegii*) leaves in reducing the total cholesterol in the blood of hypercholesterolemic wistar rats. The research method used was *One-group Pretest-Posttest Design*, to determine clearly the decrease in total cholesterol in the blood of rats. The results of the study after treatment showed that the water extract of agarwood leaves at a dose of 50, 100, and 200 mg/kg BW could reduce the total cholesterol levels in the blood of hypercholesterolemic wistar rats by an average value of 34.6; 43; and 72.2 mg/dL, respectively.

Keywords: *Gyneros versteegii*, hypercholesterolemia, total cholesterol.

PEDAHULUAN

Penyakit degeneratif kini menjadi salah satu penyakit yang ditakuti oleh masyarakat dunia. Makanan yang tinggi lemak dan minim serat menyebabkan jumlah kolesterol dalam tubuh meningkat, sehingga dapat memacu timbulnya berbagai penyakit degeneratif. Kadar kolesterol total yang tinggi pada darah dapat memicu timbulnya penyakit yang menyebabkan kematian, seperti iskemia pada jantung, stroke, dan lainnya (Naoki Nago, et. al., 2010).

Hiperkolesterolemia merupakan istilah untuk konsentrasi atau kadar kolesterol dalam darah melebihi angka 200 mg/dL pada tubuh orang dewasa (Ratna, 2010). Tingginya konsentrasi LDL pada hiperkolesterolemia dapat berakibat fatal karena akan menyebabkan

aterosklerosis atau penimbunan plak pada intima arteri yaitu lapisan arteri paling dalam. Bila penimbunan plak ini semakin besar maka akan menyebabkan luas penampang arteri mengecil dan pembuluh darah tidak lagi elastis sehingga terjadi pecahnya pembuluh darah pada otak dan menyebabkan jantung koroner (Suhatri, et. al., 2014).

Aterosklerosis dipicu oleh meningkatnya jumlah lipid peroksida melalui oksidasi LDL yang dirangsang oleh radikal bebas (Liga, 2008). Peroksidasi (*auto-oxidation*) adalah reaksi berantai yang membentuk radikal bebas (ROO•, RO•, OH•) secara terus menerus. Peroksidasi menyebabkan kerusakan jaringan secara *in vivo*. Peroksidasi juga merupakan penyebab utama kerusakan sel (Murray, et. al., 2009).

Peroksidasi diawali dengan reaksi antara PUFA (*Poly Unsaturated Fatty Acid*) dengan radikal hidroksil. Reaksi ini menghasilkan radikal karbon pada gugus alkil. Bila radikal karbon ini bereaksi dengan oksigen, maka terbentuklah radikal peroksi ($\text{ROO}\cdot$). Tahap selanjutnya yaitu propagasi, yaitu radikal peroksid menarik gugus H lain dari molekul lipid yang lain sehingga terjadilah reaksi rantai autokatalik dengan proses oksidasi lipid. Radikal peroksid dapat berkombinasi dengan gugus H dimana gugus ini membentuk lipid peroksid dan peroksid siklik. Tahap berikutnya adalah tahap terminasi. Pada tahap ini, radikal bebas memberikan dampak buruk terhadap protein. Radikal bebas dapat bergabung satu sama lain, atau bergabung dengan molekul-molekul protein sehingga menyebabkan *cross-linking* dan kerusakan berat pada protein. Untuk mencegah radikal bebas bereaksi dengan molekul-molekul yang berperan penting terhadap sel tubuh, maka diperlukan antioksidan untuk menangkap radikal bebas (Baynes and Dominiczak, 2014).

Flavonoid yang berperan sebagai antioksidan memiliki pengaruh besar terhadap jumlah kolesterol di dalam tubuh. Radikal bebas merupakan penghubung antara flavonoid dengan jumlah kolesterol. Radikal bebas berperan dalam peningkatan jumlah kolesterol dalam tubuh. Adanya flavonoid yang berperan sebagai antioksidan dapat mengikat radikal bebas dengan menyumbangkan atom hidrogen kepada radikal bebas, sehingga radikal bebas tidak reaktif lagi (Kumar, 2011).

Tanaman yang memiliki kandungan flavonoid yang keberadaannya tersebar di Indonesia cukup banyak, salah satunya adalah tanaman gaharu (*Gyrinops versteegii*). Secara tradisional Cina tanaman gaharu dipergunakan sebagai obat: penghilang stress, gangguan ginjal, hepatitis, sirosis, pembengkakan hati dan ginjal, bahan antibiotik untuk TBC (*tuberculosis*), reumatik, kanker, malaria dan tukak lambung (Mega, 2010).

Ekstrak air daun gaharu (*Gyrinops versteegii*) positif mengandung metabolit sekunder, yaitu flavonoid, steroid, dan senyawa fenolik. Senyawa metabolit sekunder ini memiliki aktivitas sebagai radikal bebas, karena adanya gugus OH dalam pemecahan heterolitiknya, sehingga menghasilkan radikal $\text{O}\cdot$ dan radikal $\text{H}\cdot$. Pada uji dengan metode DPPH, radikal ini dapat meredam panjang gelombang DPPH (Adi Parwata, et. al., 2016).

Kandungan senyawa fenolik/flavonoid dapat menangkap dan menetralkan radikal bebas superoksida, hidroksil dan peroksininitrit sehingga disfungsi endotel dan stres oksidatif dapat dicegah melalui mekanisme pengurangan aktivitas enzim MDA dan 8-OHdG dan SOD dan peningkatan katalase (Adi Parwata, et. al., 2016). Selain itu, aktivitas antioksidan yang kuat pada ekstrak air daun gaharu dapat menurunkan kadar glukosa darah pada tikus wistar yang hiperglikemik (Adi Parwata, et. al., 2018). Penelitian dari Adi Parwata (2018) menunjukkan isolat flavonoid dari ekstrak air daun *Gyrinops versteegii* adalah 5-hidroksi-flavonol yang memiliki bioaktivitas sebagai antioksidan alami.

MATERI DAN METODE

Bahan

Bahan yang digunakan pada penelitian ini yakni daun gaharu (*Gyrinops versteegii*) tua yang diperoleh dari daerah Tabanan, Bali. Bahan lain yang digunakan yaitu aquades, NaOH, NaCO_3 , AlCl_3 , DPPH, H_2SO_4 , HCl, Mg, reagen *Folin-Clocaften*, Na_2CO_3 , NaNO_2 , AlCl_3 , etanol, kloroform, n-heksan, kuarsetin, asam galat, pakan standar, kuning telur, ekstrak hati, standar kolesterol, dan 25 ekor tikus Wistar.

Peralatan

Alat yang digunakan meliputi blender, gunting, kertas saring, corong plastik, saringan, neraca analitik, penangas air, oven, tabung maserasi berbahan kaca, gelas beker, kertas saring, aluminium foil, batang pengaduk, labu ukur, gelas ukur, corong gelas, penguap putar vakum (*rotary vacuum evaporator*), *freeze dryer*, pipet tetes, pipet ukur, pipet mikro, pengayak, *vortex mixer*, sentrifus, tabung reaksi, spuit, kandang hewan uji, alat pengukur kolesterol merk *Nesco model N*, spektrofotometer UV-vis.

Cara Kerja

Penyiapan bahan

Sampel segar daun gaharu yang telah diinokulasi dicuci bersih dengan air kemudian dikeringkan dengan cara diangin-anginkan di udara terbuka tanpa terkena sinar matahari langsung. Setelah kering, daun dipotong kecil-kecil lalu digerus sampai menjadi serbuk menggunakan *blender*. Kemudian serbuk diayak hingga didapatkan ukuran serbuk 300-400 mesh.

Ekstraksi daun gaharu dan uji fitokimia

Seribu gram daun gaharu dimaserasi pada tabung kaca menggunakan pelarut akuades dengan suhu 70 °C. Campuran diaduk selama ±10 menit, kemudian tabung ditutup dan campuran dibiarkan pada ruangan yang terhindar dari cahaya matahari selama 24 jam. Kemudian campuran disaring untuk mendapatkan filtrat atau ekstrak cair, lalu filtrat yang diperoleh dipekatkan dengan *vacum rotary evaporator* yang selanjutnya dikeringkan dengan *freeze dryer*. Ekstrak yang diperoleh diuji kandungan flavonoid dengan pereaksi *Wilstater, Bate Smite-Metcalfe*, NaOH 10%, dan uji kandungan fenol dengan pereaksi FeCl₃.

Penentuan kadar total fenol

Sejumlah sampel dimasukkan ke dalam tabung reaksi dan diekstrak dengan 5 mL metanol 85%, di-*vortex* hingga homogen dan disentrifus 3000 rpm selama 15 menit kemudian supernatannya disaring. Selanjutnya sebanyak 0,4 mL filtrat dimasukkan dalam tabung reaksi dan ditambahkan 0,4 mL reagen *Folin-Clocaften*, di-*vortex* hingga homogen dan dibiarkan selama 6 menit. Selanjutnya ditambahkan 4,2 mL 5% larutan Na₂CO₃, di-*vortex* dan diinkubasi selama 90 menit pada suhu ruang sebelum dibaca pada $\lambda_{max} = 760$ nm. Kurva standar dibuat dengan melarutkan asam galat dalam metanol 85% dengan berbagai konsentrasi 0 - 100 mg/L. Kadar total fenol menggunakan rumus persamaan regresi linier dari asam galat $y = ax+b$ (Almey, 2010).

Penentuan kadar total flavonoid

Analisis total flavonoid ditentukan secara spektrofotometri UV-vis sesuai dengan Zou, *et. al.* (2004). Sejumlah sampel diekstrak dengan 5 mL etanol 50% lalu dihomogenkan dan disentrifus 3000 rpm selama 15 menit kemudian supernatan disaring. Selanjutnya dipipet 0,5 mL filtrat dan 0,5 mL etanol dan ditempatkan dalam tabung reaksi. Setelah itu larutan ditambah dengan 1,0 mL AlCl₃ 2% dan dibiarkan selama 30 menit. Pengukuran absorbansi dilakukan pada panjang gelombang 415 nm. Kuarsetin dibuat dengan konsentrasi 0 – 50 mg/L sebagai kurva kalibrasi standar. Absorbansi sampel diinterpolasi ke dalam persamaan regresi linear pada kurva standar.

Perlakuan hewan uji

Hewan uji yang digunakan adalah tikus wistar (*Rattus novergicus*) dengan jenis kelamin

jantan. Tikus wistar berusia tiga bulan dengan berat badan rata-rata 200 mg. 25 ekor tikus dibagi menjadi 5 kelompok, yaitu kelompok kontrol negatif, kelompok dosis 50 mg/kg BB, 100 mg/kg BB, 200 mg/kg BB, dan kontrol positif (*simvastatin*). Hewan uji diaklimatisasi selama 7 hari dengan diberikan pelet babi 551 sebagai pakan standar dan minum sekenyangnya. Setelah aklimatisasi hewan uji diberikan pakan tinggi kolesterol selama 28 hari, yakni kuning telur ayam boiler mentah, hati ayam yang sudah direbus, dan minyak babi yang dicampur pada pakan standar. *Pretest* kadar kolesterol total dilakukan pada hari ke-28, dengan mengambil sampel darah pada ekor tikus wistar. Perlakuan terhadap masing-masing kelompok dilakukan selama 14 hari, dan *posttest* dilakukan di hari ke-42.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Ekstraksi Daun Gaharu dan Uji Fitokimia

Serbuk daun gaharu diekstraksi dengan metode maserasi menggunakan pelarut akuades yang dipanaskan hingga suhu 70°C. Suhu ini dapat meningkatkan kelarutan senyawa aktif dari tanaman dalam pelarut pengestraksi karena perusakan dinding sel *vacuola* tempat bahan aktif tersebut (Jain, *et al.*, 2009).

Campuran disaring sehingga diperoleh filtrat dari proses maserasi daun gaharu. Filtrat kemudian dipekatkan dengan *vacum rotary evaporator*. Ekstrak pekat lalu dikeringkan dengan *freeze dryer*, sehingga diperoleh ekstrak air padat. Ekstrak air yang diperoleh seberat 34,60 gram. Rendemen dari maserasi daun gaharu adalah sebesar 3,46% (b/b).

Ekstrak yang diperoleh diuji kandungan flavonoid dan fenol menggunakan analisa fitokimia yang bertujuan untuk mengetahui komponen bioaktif atau metabolit sekunder pada ekstrak tanaman secara kualitatif (Zulkifli, 2017). Hasil uji fitokimia flavonoid dan fenol ekstrak air daun gaharu terdapat dalam Tabel 1 berikut ini.

Tabel 1. Hasil Uji Fitokimia

Pereaksi	Hasil	Keterangan
Wilstater	Kuning	(+) Flavonoid
Bate Smite-Metcalfe	Merah	(+) Flavonoid
NaOH 10%	Kuning	(+) Flavonoid
FeCl ₃	Hitam	(+) Fenol

Keterangan :

(+) = mengandung flavonoid dan fenol

Penentuan Kadar Total Fenol

Kadar total fenol yang diperoleh dihitung berdasarkan persamaan regresi linier kurva standar asam galat. Asam galat direkomendasikan sebagai standar untuk mendapatkan hasil yang reliabel karena asam galat mempunyai reaktivitas yang cukup tinggi terhadap reagen *Folin-Ciocalteu* (Prior, *et. al.*, 2005). Adapun persamaan regresi liniernya $y=0,0332x-0,0244$ dan $r^2= 0,9978$. Hasil pengukuran kadar total fenol ekstrak air daun gaharu ditunjukkan pada Tabel 2 berikut ini.

Tabel 2. Kandungan Total Fenol pada Ekstrak Air Daun Gaharu

Ulang-an	Berat (gram)	Abs.	Kons. (mg/mL)	Kadar Fenol mgGAE/100 g
I	0,0122	0,128	0,0046	752,20
II	0,0115	0,114	0,0042	728,30
III	0,0102	0,100	0,0037	732,90
Rerata Kadar Fenol ± SD				737,80±12,68

Keterangan

GAE : *Gallic Acid Equivalen*

SD : Standar deviasi

Reaksi yang terjadi antara reagen *Folin-Ciocalteu* dengan senyawa fenolik hanya terjadi dalam suasana basa membentuk ion fenolat dengan penambahan larutan Na_2CO_3 (Apsari dan Susanti, 2011). Suasana basa menyebabkan terjadinya disosiasi proton pada senyawa fenolik menjadi ion fenolat. Ion fenolat yang terbentuk akan mereduksi asam fosfomolibdat-fosfotungsat dalam reagen *Folin-Ciocalteu*. Pada saat reaksi berlangsung terjadi reduksi ion molybdenum (Mo^{6+}) menjadi Mo^{3+} yang menyebabkan warna larutan dari kuning menjadi biru (Tursiman, 2012). Kandungan fenol yang semakin tinggi pada suatu sampel akan diikuti oleh meningkatnya molekul kromagen (berwarna biru), hal ini ditandai dengan tingginya nilai absorbansi dan ion fenolat pada sampel tersebut (Ukieyanna, 2012).

Penentuan Kadar Total Flavonoid

Kadar total flavonoid yang diperoleh dihitung berdasarkan persamaan regresi linier kurva standar quersetin. Persamaan regresi linier yang diperoleh $y = 0,0022x - 0,0001$. Hasil pengukuran kandungan total flavonoid pada ekstrak air daun gaharu ditunjukkan pada Tabel 3 berikut ini.

Tabel 3. Kandungan Total Flavonoid pada Ekstrak Air Daun Gaharu

Ulang-an	Berat (gram)	Abs.	Kons. (mg/mL)	Kadar Flavonoid mgQE/100 g
I	0,0153	0,003	0,0013	41,10
II	0,0150	0,004	0,0016	52,40
III	0,0117	0,003	0,0011	47,80
Rerata Kadar Flavonoid ± SD				47,10±5,68

Keterangan

QE : *Quarsetin Equivalen*

SD : Standar deviasi

Dalam hal ini, flavonoid yang terdeteksi hanya flavonoid yang memiliki struktur yang mirip dengan quersetin. Tidak menutup kemungkinan flavonoid dengan struktur yang berbeda dengan quersetin terkandung dalam ekstrak air daun gaharu.

Perlakuan Hewan Uji

Perubahan kadar kolesterol total yang diamati pada hewan uji adalah selisih kadar kolesterol total di hari *pretest* dengan *posttest* dengan satuan mg/dL. Perubahan kadar kolesterol total pada hewan uji dapat diperhatikan pada Tabel 4.

Tabel 4. Penurunan Kadar Kolesterol Total pada Darah Tikus Wistar

Per-lakuan	Penurunan kadar kolesterol total/tikus (mg/dL)					Rerata ±SD (mg/dL)
	1	2	3	4	5	
P ₁	36	32	31	40	34	34,6±3,58
P ₂	50	42	44	39	40	43±4,36
P ₃	80	61	78	68	74	72,2±7,76
K(+)	55	60	49	62	51	55,4±5,59

Keterangan

P₁ : Percobaan kelompok dosis 50 mg/kg BB

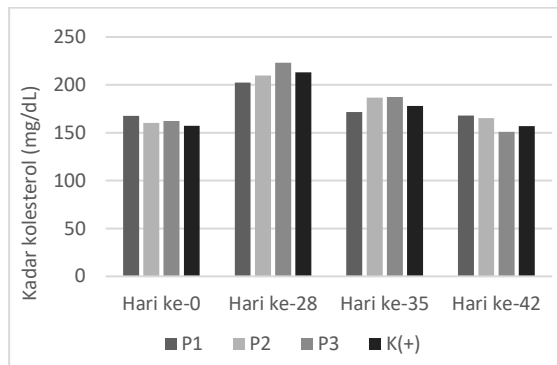
P₂ : Percobaan kelompok dosis 100 mg/kg BB

P₃ : Percobaan kelompok dosis 200 mg/kg BB

K(+): Percobaan kelompok kontrol positif

Tabel 4 menunjukkan adanya penurunan yang bermakna pada kelompok uji dosis 50, 100, 200 mg/KgBB dan kontrol positif sehingga dapat dinyatakan bahwa ekstrak air daun gaharu pada ketiga kelompok dosis mampu mempengaruhi penurunan kadar kolesterol darah hewan uji. Hal ini ditunjukkan oleh kelompok kontrol positif dan kelompok uji dosis 50, 100, dan 200 mg/KgBB mengalami penurunan kadar kolesterol total darah yang

signifikan. Sedangkan, pada kontrol negatif mengalami kenaikan kadar kolesterol total pada darah hewan uji dengan nilai rata-rata sebesar 33 mg/dL. Hal ini karena pada kontrol negatif tidak diberikan ekstrak air daun gaharu maupun obat penurun kolesterol. Sehingga dengan pakan tinggi lemak, kolesterol tetap meningkat dari waktu ke waktu selama 42 hari. Kadar kolesterol total pada tikus di setiap kelompok perlakuan ditunjukkan pada Gambar 1.



Gambar 1. Kadar Kolesterol Total Darah Tikus pada Setiap Kelompok Perlakuan

Ekstrak air daun gaharu mengandung flavonoid yang dapat menurunkan sintesis kolesterol dengan cara menghambat kerja dari HMGKoA (Hidroksimetilglutaril koenzim A) reduktase, yang merupakan enzim yang berperan dalam pembentukan kolesterol di hati. Selain itu, flavonoid juga dapat menurunkan aktivitas enzim *acyl-coA cholesterol acyltransferase* (ACAT), yang merupakan enzim yang berperan dalam pengaturan absorpsi kolesterol di usus dan produksi lipoprotein di hati (Maryani, 2016).

Flavonoid juga berperan sebagai penghambat metabolisme kolesterol LDL. Flavonoid mempengaruhi proses metabolisme kolesterol LDL dengan meningkatkan kemampuan LDL untuk terikat pada reseptornya. LDL yang terikat pada reseptor akan termetabolisme menjadi kolesterol ester di jaringan. Kolesterol ester ini akan diikat oleh HDL di dalam jaringan yang kemudian diekskresikan ke usus halus. (Wilcox, *et. al.*, 2001) Selain itu, flavonoid juga memiliki kemampuan untuk menurunkan LDL oksidase. Flavonoid dapat mengurangi LDL peroksidasi lipid, mengurangi stres oksidatif makrofag dengan menghambat oksigenase seluler dan mengaktifkan antioksidan seluler. Dengan

demikian, flavonoid merupakan antioksidan alami yang mampu melindungi terhadap peroksidasi lipid dalam arteri dan lipoprotein. Dengan menurunnya LDL oksidase maka pembentukan sel busa akan terhambat sehingga menurunkan resiko terjadinya aterosklerosis (B. Furman dan M. Aviram, 2001).

SIMPULAN DAN SARAN

Simpulan

Pemberian ekstrak air daun gaharu dengan dosis 50 mg/KgBB, 100 mg/KgBB dan 200 mg/KgBB dapat menurunkan kadar kolesterol total pada darah tikus wistar yang hiperkolesterolemia secara signifikan. Ekstrak air daun gaharu memiliki kandungan total fenol pada ekstrak air daun gaharu yaitu sebesar 737,80 mg GAE/100 g, sedangkan total flavonoid ekstrak air daun gaharu yaitu sebesar 47,10 mg QE/100 g.

Saran

Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai isolasi dan identifikasi senyawa aktif pada ekstrak air daun gaharu sehingga dapat menentukan golongan flavonoid yang terkandung di dalam ekstrak air daun gaharu.

DAFTAR PUSTAKA

- Almey, A., Khan, A. J., Zahir S., Suleiman M., Rahim K. A. 2010, Total phenolic content and primary antioxidant activity of methanolic and ethanolic extract of aromatic plants'leaves. *International Food Research*. 17: 1077-1088.
- Apsari, P. D., & Susanti, H. 2011, Penetapan kadar fenolik total ekstrak metanol kelopak bunga rosella merah (*Hibiscus sabdariffa* Linn) dengan variasi tempat tumbuh secara spektrofotometri. *Jurnal Ilmiah Kefarmasian*. 2(1): 73-80.
- Baynes, J. W. & Dominiczak, M. H. 2014. *Medical Biochemistry Edition 4*. Elsevier Saunders. St. Louis
- Bianca Fuhrman and Michael Aviram. 2001. Flavonoids Protect LDL from Oxidation and Attenuate Atherosclerosis. *National Library of Medicine*. 2(1):41-8.
- Giri, L. N. 2008. Potensi Antioksidasi Daun Salam: Kajian In Vivo pada Tikus Hiperkolesterolemia dan Hiperglikemia. Institut Pertanian Bogor.

- Jain, T., Jain, V., Pandey, R., Vyas, A., and Shukla, S. S. 2009. Microwave Assisted Extraction for Phytoconstituents – An Overview. *Asian Journal Research Chemistry*. 1(2): 19-25.
- Kumar Bimlesh, Harleen Kaur S., Sunil P., Prashant T., Manoj S., Pardeep S., 2011, A Review of Phytochemistry and Pharmacology of Flavonoids, *International Pharmaceutica Scientia*. 1(1); 25-42.
- Maryani, P. E., Evi U. U., dan Ema R. 2016. Pengaruh Ekstrak Metanol Daun Kayu Kuning (*Arcangelisia flava* (L.) Merr.) terhadap Kadar Kolesterol Total dan Trigliserida Tikus Hiperlipidemia. Fakultas Farmasi Universitas Jember.
- Mega dan Swastini. 2010. Screening Fitokimia dan Aktivitas Antiradikal Bebas Ekstrak Metanol Daun Gaharu (*Gyrinops versteegii*). *Jurnal Kimia* 4 (2): 187-192
- Murray, R. K., Granner, D. K., dan Rodwell, V. W. 2009. Biokimia Harper (27 ed.). Buku Kedokteran EGC. Jakarta
- Mustika, R. 2010. Khasiat Ekstrak Kulit Kayu Mahoni (*Swietenia macrophylla* King.) sebagai Pencegah Hiperkolesterolemia pada Tikus Putih, repository.ipb.ac.id, Institut Pertanian Bogor, Bogor.
- Nago, N., Ishikawa, S., Goto, T. dan Kayaba, K. 2011. Low Cholesterol is Associated With Mortality from Stroke, Heart Disease, and Cancer: The Jichi Medical School Cohort Study. *Journal of Epidemiology*;21(1): 67-74.
- Paputungan, Z., Wonggo, D., Kaseger, B. E. 2017, Uji Fitokimia dan Aktivitas Antioksidan Buah Mangrove *Sonneratia Alba* di Desa Nunuk Kecamatan Pinolosian Kabupaten Bolaang Mongondow Selatan. *Jurnal Media Teknologi Hasil Perikanan*. 5(3): 190-195.
- Parwata, A., Manuaba, P., Yasa, S. and Bidura, I G. N. G. 2016. Characteristics and Antioxidant Activities of Gaharu (*Gyrinops versteegii*) Leaves. *Biomedical and Pharmacology Journal*. 11(3); 1543-1552.
- Parwata, A., Manuaba, P., Yasa, S. and Wita. 2016. Gaharu Leaf Water Extract Reduce MDA and 8-OHdG levels and Increase Activities SOD dan Catalase in Wistar Rats Provided Maximum Physical Activity. *Bali Medical Journal*. 5(3): 79-83
- Parwata, A., Manuaba, P., Yasa, S. 2018. The Potency of Flavonoid Compounds in water Extract *Gyrinops versteegii* Leaves as Natural Antioxidants Sources. *Biomedical and Pharmacology Journal*. 11(3); 1501-1511.
- Parwata, A., Laksmiwati, Sudiarta, Dina, M. N, Yasa, S. 2018. The Contents Phenol and Flavonoid Compounds in Water Extract of *Gyrinops versteegii* Leaves have Potential as Natural Antioxidants and Hypoglycemic in Hyperglycemic Wistar Rats. *Biomedical and Pharmacology Journal*. 11(3); 1543-1552.
- Ronald L. P., Wu, X. dan Schaich, K. 2005. Standardized Methods for the Determination of Antioxidant Capacity and Phenolics in Foods and Dietary Supplements. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. New Jersey
- Santosa, A., Asih, R. A. dan Laksmiwati, M. 2013. Isolasi dan Identifikasi Senyawa Toksik pada Ekstrak Metanol Daun Gaharu (*Gyrinops versteegii*). *Jurnal Kimia*. 7(2): 163-171.
- Suhatri, Putra, D. Z., Elisna. 2014. Pengaruh Pemberian Ekstrak Daun Gaharu (*Alquilaria malaccensis* Lam.) terhadap Aterosklerosis pada Burung Puyuh Jantan (*Cotunix-coturnic japonica*). *Jurnal Farmasi Higea*. 6(2).
- Tursiman, Ardiningsih P., dan Nofiani R. 2012. Total Fenol Fraksi Etil Asetat Dari Buah Asam Kandis. *JKK*. 1(1):45-48.
- Ukieyanna, E. 2012. Aktivitas Antioksidan, Kadar Fenolik, dan Flavonoid Total Tumbuhan *Peperomia pellucida* L. Kunth). *Skripsi*. Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Institut Pertanian Bogor. Jawa Barat.
- Wilcox, L. J., Borradaile, N. M., de Dreu, L. E. and Huff, M. W. 2001. Secretion of hepatocyte apoB inhibited by the flavonoids, naringenin and hesperetin, via reduced activity and expression of ACAT2 and MTP. *Journal of Lipid Research*. 42(5): 725-734.
- Zou, Y., Lu, Y., and Wei, D. 2004. Antioxidant activity of Flavonoid-rich extract of *Hypericum perforatum* L in vitro, *Journal of Agriculture and Food Chemistry*. 52: 5032-5039.