



## Uji Efek Teratogenik Infusa Bunga Lawang (*Illicium verum* Hook.f) Pada Mencit Putih

Hilmarni

<sup>1</sup>Akademi Farmasi Imam Bonjol Bukittinggi Sumatera Barat

email: [hilmarniafzan@gmail.com](mailto:hilmarniafzan@gmail.com)

### Abstrak

Pemanfaatan *Illicium verum* sebagai obat-obatan di negara Asia telah banyak digunakan untuk mengurangi rasa sakit, flu, kolik, muntah, nyeri punggung, mengobati kecemasan dan pengobatan emesis. Pengujian ini dilakukan untuk melihat pengaruh infusa Bunga Lawang pada mencit putih betina yang diberikan selama masa organogenesis. Variasi dosis yang digunakan adalah 10, 20, dan 30 % infusa. Pada hari ke 17 kehamilan, mencit dibunuh dengan cara dislokasi leher, kemudian dilakukan laparaktomi. Sepertiga dari jumlah fetus direndam dalam larutan merah alizarin dan sisanya dalam larutan bouin's. Hasil penelitian menunjukkan bahwa pemberian infusa bunga lawang yang digunakan tidak mempengaruhi berat badan induk mencit secara nyata. Pengamatan secara makroskopis menunjukkan adanya 2 tapak resorpsi, 1 fetus lahir mati dan 1 fetus mengalami kelainan pertumbuhan pada ekor saat laparaktomi pada kelompok infusa 10 %, 1 tapak resorpsi, 3 fetus lahir mati dan 2 ekor induk aborsi spontan pada hari ke 17 kehamilan pada kelompok infusa 30 %. Namun demikian, potensi teratogen dari infus bunga lawang ini masih belum dapat dipastikan karena adanya kerentanan antar spesies.

**Keywords : Teratogenik, Bunga lawang, *Illicium verum* Hook.f, Mencit putih.**

### PENDAHULUAN

*Illicium verum* Hook.f merupakan tumbuhan yang telah banyak digunakan sebagai rempah maupun untuk pengobatan.

Di Indonesia dikenal dengan nama bunga lawang, Adas Cina, peka yang digunakan sebagai rempah yang memiliki rasa yang sangat mirip dengan adas, diperoleh dari

pericarp berbentuk bintang. Bunga lawang berasal dari Cina selatan dan Vietnam utara dan tumbuh hampir secara eksklusif di Cina selatan dan Jepang (Orwa, Mutua, Kindt, Jamnadass, & Anthony, 2009).

Pemanfaatan *I. verum* sebagai obat-obatan di negara Asia telah banyak digunakan. Buah matang yang dikeringkan dapat digunakan untuk mengurangi rasa sakit, flu, kolik, muntah dan nyeri punggung. Buah mentah atau bubuknya juga digunakan dalam teh tradisional untuk mengobati kecemasan dan sebagai obat penenang. Penggunaan buah dan daun juga dapat untuk pengobatan emesis dan rasa sakit (Yunnan Drug Material., 1993). Di Jepang, penggunaan minyak esensial digunakan untuk pengobatan karminatif dan rematik. Di India, penggunaan adas bintang dikunyah untuk sakit perut dan karminatif (Namba et al., 1993). Di Indonesia, penggunaan obat-obatan dari *I. verum* untuk pengobatan insomnia, dan dalam aplikasi eksternal setelah melahirkan (Kasahara et al., 1995).

Kandungan fitokimia pada ekstrak bunga lawang menunjukkan adanya triterpenoid, steroid, flavanoid, fenol, saponin, alkaloid dan minyak essential (Chouksey, Upmanyu, & Pawar, 2013; Wang, Hu, Huang, & Qin, 2011). Asam shikimat merupakan salah satu kandungan flavonoid yang terdapat pada bunga lawang

memiliki aktivitas sebagai anti-inflamasi, analgesik dan antioksidan (Sun, You, Dong, You, & Xing, 2016), serta merupakan bahan utama dalam obat anti flu (Tami flu) (Wang et al., 2011).

Penelitian yang telah dilakukan oleh Chouksey dkk (2013) ekstrak bunga lawang memiliki potensi depresan terhadap sistem saraf pusat dan memberikan efek ansiolitik, sebagai agen kemopreventif terhadap kanker (Itoigawa, Ito, Tokuda, & Enjo, 2004). Minyak atsiri hasil isolasi, ekstrak etanol, fraksi n-heksan, fraksi etil asetat mempunyai aktivitas antibakteri terhadap bakteri *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Bacillus cereus* dan *Salmonella thypi* (Nainggolan & Aminah, 2014). Studi farmakologi modern menunjukkan bahwa ekstrak kasar dan senyawa aktifnya memiliki aktifitas farmakologis yang luas, antioksidan, insektisida, analgesik, sedatif dan kejang (Wang et al., 2011).

Penggunaan obat tradisional di Indonesia merupakan bagian dari budaya bangsa dan telah dimanfaatkan oleh masyarakat sejak berabad-abad yang lalu, peningkatan apresiasi masyarakat dunia pun juga terlihat. Di Asia, pengobatan semacam ini meliputi obat tradisional Cina (TCM), obat Jepang-Cina (kampo), obat Korea-Cina, obat tradisional Indonesia

(jamu), dan obat tradisional India (ayurveda). Namun demikian, secara umum efektifitas dan keamanannya belum sepenuhnya didukung hasil penelitian yang memadai (Depkes R.I., 2007). Penggunaan obat-obatan sangat perlu diperhatikan, terutama pada masa kehamilan. Banyak obat yang dapat melintasi plasenta sehingga dapat mempengaruhi perkembangan janin terutama penggunaan obat pada masa organogenesis (Depkes R.I., 2006).

Berdasarkan uraian di atas, penelitian ini dilakukan untuk mengetahui efek teratogen infusa bunga lawang terhadap mencit putih selama masa organogenesis dan diharapkan penelitian ini dapat memberikan informasi keamanan infusa bunga lawang pada penggunaan selama kehamilan.

## **METODE PENELITIAN**

### **Waktu dan Tempat Penelitian**

Penelitian ini dilaksanakan pada bulan Februari 2019 di Laboratorium Farmakologi dan Farmakognosi Akademi Farmasi Imam Bonjol Bukittinggi.

### **Alat dan Bahan**

Alat-alat yang digunakan adalah timbangan hewan, timbangan analitis, kandang mencit, alat-alat bedah, jarum oral, spuit, wadah perendaman fetus, kaca pembesar, gelas ukur, spatel, batang pengaduk, pipet tetes, cawan infusa, kain flannel dan kertas tissue. Bahan yang

digunakan yaitu : Bunga lawang, larutan Bouin's (formaldehid 14 %, asam asetat glasial, asam pikrat jenuh), larutan merah alizarin (KOH 1 %, merah alizarin 6 mg/L), alkohol 70 %, aqua destillata, kloroform, amoniak, asam sulfat 2N, reagen meyer, FeCl<sub>3</sub>, asam asetat anhidrat, asam sulfat pekat, serbuk Mg, asam klorida pekat.

### **Cara Kerja**

#### **Pengambilan sampel**

Sampel yang digunakan adalah bunga lawang (Star Anise) yang diperoleh dari salah satu toko rempah di Pasar Lereng Bukittinggi.

#### **Skrining Fitokimia**

##### **Pemeriksaan alkaloid**

Sebanyak 2 gram sampel segar dirajang halus, digerus dengan bantuan sedikit pasir steril di dalam lumpang, tambahkan 10 mL Kloroform Amoniak 0,05 N, lalu digerus dan disaring ke dalam tabung reaksi, ditambahkan 0,5 mL asam sulfat 2 N, dikocok selama 1 menit, dibiarkan sampai terjadi pemisahan. Diambil lapisan asam, dipindahkan kedalam tabung reaksi lain, kemudian ditambahkan beberapa tetes reagen mayer. Reaksi positif ditandai dengan adanya kabut putih hingga gumpalan putih atau endapan putih

##### **Pemeriksaan steroid, terpenoid, saponin dan senyawa fenolik**

Sampel segar sebanyak 2 gram dipotong kecil, dididihkan dengan 25 mL aguadest

selama 15 menit, disaring panas dan filtratnya dikeringkan diatas penangas air. Ekstrak kering ditambahkan dengan air suling dan kloroform masing-masing 5 mL, lalu dikocok dan dibiarkan sampai terbentuk dua lapisan. Lapisan air digunakan untuk uji fenolik dan saponin. Uji fenolik dilakukan dengan cara menambahkan beberapa tetes  $\text{FeCl}_3$  pada larutan air. Reaksi positif bila terbentuk warna biru kehitaman. Uji saponin dilakukan dengan mengambil 3 mL lapisan air kemudian dikocok kuat didalam tabung reaksi lain, terbentuk busa yang menetap selama 15 menit, berarti positif adanya saponin. Lapisan kloroform disaring dengan norit dalam pipet tetes, kemudian diteteskan pada plat tetes dan dibiarkan mengering. Setelah kering ditambahkan asam asetat anhidrat dan asam sulfat pekat. Terbentuk warna merah menunjukkan reaksi positif terpenoid, sedangkan terbentuk warna biru atau hijau berarti positif steroid.

### **Pemeriksaan flavonoid**

Sebanyak 2 gram sampel segar dipotong halus, dididihkan dengan 25 mL aquadest dan disaring selagi panas. Filtrat diuapkan sampai setengahnya. Diambilkan filtratnya dan diteteskan pada plat tetes lalu ditambahkan serbuk Mg dan beberapa tetes HCl pekat, terbentuknya warna kuning

sampai merah menunjukkan adanya flavonoid.

### **Pembuatan Infusa Bunga Lawang**

Bunga lawang kering yang telah dihaluskan, diambil sebanyak 30 gram, kemudian tambahkan 100 mL aqua destillata kemudian dimasukan kedalam cawan infusa lalu ditutup, panaskan diatas penangas air selama 15 menit terhitung mulai suhu mencapai  $90^\circ\text{C}$  sambil sekali-kali diaduk, serkai selagi panas melalui kain flannel lalu ditambahkan air panas secukupnya melalui ampas hingga volume 100 mL. Konsentrasi pemberian infusa yang digunakan dalam penelitian ini adalah 10, 20, dan 30 % b/v.

### **Persiapan Hewan Percobaan**

Mencit yang digunakan adalah mencit betina berumur lebih kurang 2 bulan, sehat, belum pernah punya anak, memiliki daur estrus yang teratur yaitu 4 – 5 hari dan berat badan berkisar 20 – 30 gram (Almahdy.A., 2004). Sebelum digunakan hewan di aklimatisasi terlebih dahulu. Aklimatisasi hewan bertujuan untuk membiasakan hewan berada dalam lingkungan percobaan. Aklimatisasi dilakukan selama 10 sampai 15 hari. Selama aklimatisasi dilakukan penentuan daur estrus mencit betina secara visual. Mencit dalam masa estrus ditandai dengan vagina berwarna merah dan bergetah. Hewan yang dianggap sehat apabila perubahan bobot badan tidak

lebih dari 10%, secara visual menunjukkan perilaku yang normal dan memiliki daur estrus yang teratur (Almahdy.A., 2004).

### **Pengawinan Hewan**

Pengawinan hewan dilakukan pada masa estrus dengan perbandingan hewan jantan dan betina ialah 1:4. Mencit jantan dimasukkan ke kandang mencit betina dalam masa estrus pada pukul empat sore dan dipisahkan lagi besok paginya. Bila ditemukan sumbat vagina berarti mencit telah mengalami kopulasi dan berada pada kehamilan ke nol. Mencit yang telah hamil dipisahkan dan yang belum kawin dicampur kembali dengan mencit jantan (Almahdy.A., 2004).

### **Pemberian sediaan uji**

Pengujian ini menggunakan 4 kelompok mencit, yang masing-masing kelompok terdiri dari 5 ekor mencit. Untuk kelompok kontrol hanya diberikan aqua dest saja. Pemberian sediaan uji dilakukan dengan bantuan jarum sonde secara oral masing-masing kelompok dengan konsentrasi 10, 20, dan 30% infusa bunga lawang tanpa memuaskan hewan. Pemberian hanya dilakukan sekali dalam satu hari, pada jam yang sama dengan hari sebelumnya. Selama pemberian senyawa ini dilakukan penimbangan berat badan mencit. Pada hari ke 17 kehamilan, mencit dibunuh dengan cara dislokasi leher, kemudian dilakukan laparaktomi untuk mengeluarkan

fetus dengan membedah pada bagian abdomen kearah atas sampai terlihat uterus yang berisi fetus. Fetus yang sudah dikeluarkan ditekan hati-hati, untuk mengetahui hidup atau matinya fetus tersebut. Fetus yang hidup akan memberikan respon gerakan bila ditekan, sedangkan fetus yang mati tidak memberikan respon yang demikian. Hitunglah jumlah fetus yang terdapat pada masing-masing bagian tanduk uterus kanan dan kiri. Hitung pula jumlah fetus yang hidup dan yang mati pada masing-masing uterus. Setelah fetus dikeringkan dengan kertas tisu, timbang berat masing-masing fetus untuk mengetahui berat rata-rata kelahiran. Ada tidaknya kelainan secara visual diamati misalnya bentuk ekor, daun telinga, kelopak mata, jumlah jari kaki depan dan belakang (Almahdy.A.,2004).  
Fiksasi dan Pengamatan Cacat Morfologi  
Sepertiga jumlah fetus dari satu induk difiksasi dengan larutan Bouin's selama empat belas hari sampai berwarna kuning dan keras, kemudian fetus dikeringkan, diperiksa bagian luar fetus meliputi telinga, mata, kaki, dan ekor. Selanjutnya diamati ada tidaknya celah pada langit-langit dengan cara menyelipkan pisau bedah pada geraham, sayat kepalanya menurut bidang datar tepat di bagian tengah daun telinga. Sisanya dua pertiga bagian lagi direndam dengan larutan merah alizarin, biarkan

selama dua sampai tiga hari, sambil sekali-kali digoyang sampai fetus menjadi transparan dan akan terlihat tulang yang berwarna merah, amati kelainan tulang dan hitung jumlahnya, kemudian fetus dikeluarkan dan disimpan dalam larutan yang terdiri dari etanol 70%, gliserin, dan formaldehid 14%. Pengamatan dilakukan terhadap tulang dada, tulang kaki, dan jari-jari kaki, semua hasil pengamatan dibandingkan dengan kontrol.

### **Analisa Data**

Dari pengamatan yang dilakukan akan diambil data sebagai berikut:

1. Peningkatan berat badan mencit selama kehamilan sampai laparaktomi.
2. Jumlah fetus
3. Berat badan fetus
4. Jenis cacat
5. Jumlah fetus yang cacat
6. Pengamatan terhadap hasil fiksasi larutan merah alizarin dan larutan Bouin's.

Data yang diperoleh diolah secara deskriptif dan analisis statistik untuk peningkatan berat badan selama kehamilan dan berat badan fetus dengan

### **Hasil dan Pembahasan**

Pengujian efek farmakologi terhadap bunga lawang telah banyak dilakukan diantaranya ekstrak bunga lawang diketahui memiliki potensi sebagai antidepresan terhadap sistem saraf pusat,

memberikan efek ansiolitik, sebagai agen kemopreventif terhadap kanker (Itoigawa, Ito, Tokuda, & Enjo, 2004). Minyak atsiri hasil isolasi, ekstrak etanol, fraksi n-heksan, fraksi etil asetat memiliki aktivitas antibakteri terhadap bakteri *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Eschericia coli*, *Bacillus cereus* dan *Salmonella thypi* (Nainggolan & Aminah, 2014). Ekstrak Bunga lawang diketahui memiliki aktifitas farmakologis sebagai antioksidan, insektisida, analgesik, sedatif dan kejang (Wang et al., 2011).

Susut pengeringan yang didapatkan dari serbuk bunga lawang 0.02%. Hasil uji pendahuluan skrining fitokimia serbuk bunga lawang positif fenolik, flavonoid dan saponin. Menurut Nainggolan dkk (2014) Bunga lawang juga mengandung senyawa kimia minyak atsiri (anetol 85-90%), tanin dan flavonoida yang memiliki aktifitas farmakologis.

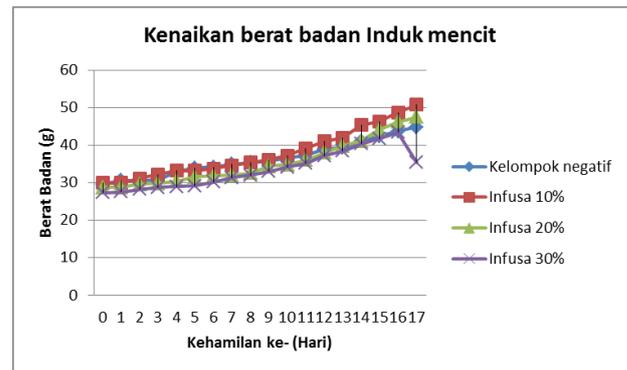
Metoda dalam pengujian ini dilakukan dengan metoda in vivo. Dimana Sediaan uji langsung disuntikan pada hewan percobaan yang hamil pada masa organogenesis. Hewan percobaan digunakan dapat berupa rodensia atau primata. Kelebihan metoda ini yaitu proses yang terjadi dapat dianalogkan dengan proses yang terjadi pada manusia, sedangkan kekurangannya

adalah memakan waktu yang lama (Lu, F.C., 1995)..

Pemberian Infusa Bunga lawang terhadap mencit dilakukan secara oral selama periode organogenes, yaitu hari ke-6 hingga ke-15 kehamilan. Periode ini merupakan periode yang sangat sensitif terhadap agen teratogen karena tidak adanya diferensiasi jaringan yang sangat cepat tapi juga karena kerusakan yang terjadi tidak dapat diperbaiki lagi. Paparan agen teratogen pada masa ini kemungkinan besar menyebabkan kelainan struktural. Karena senyawa teratogen mampu mempengaruhi banyak sistem organ maka pola kelainan yang dihasilkan tergantung pada sistem mana yang sedang berdiferensiasi ketika paparan terjadi (Lu, F.C., 1995).

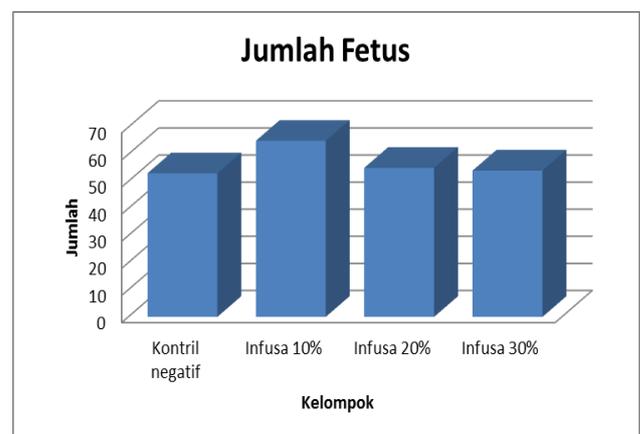
Pada periode ini juga terjadi peningkatan berat badan induk mencit yang terlihat pada grafik kenaikan berat badan induk mencit (Gambar 1). Kenaikan berat badan mencit disebabkan karena berkembangnya fetus dan bertambahnya volume cairan amnion, plasenta serta selaput amnion (Almahdy, A et al., 2007). Pada konsentrasi 30% terjadi penurunan berat badan yang cukup drastis pada hari ke-17 kehamilan, hal ini disebabkan karena terjadinya aborsi spontan pada satu ekor induk mencit. Kerentanan genetik pada

individu mencit dapat menjadi faktor terjadinya aborsi spontan (Loomis, 1978).



**Gambar 1. Grafik kenaikan rata-rata berat badan induk mencit selama kehamilan pada tiap kelompok**

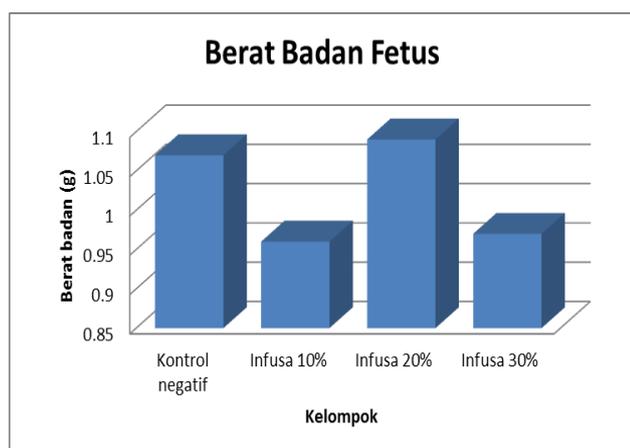
Pengamatan terhadap rata-rata jumlah fetus mencit pada kelompok konsentrasi 10% terjadi peningkatan jumlah fetus bila dibandingkan dengan kelompok kontrol. Dari hasil perhitungan statistik menunjukkan pemberian infusa bunga lawang tidak mempengaruhi jumlah fetus mencit secara bermakna ( $p > 0,05$ ).



**Gambar 2. Grafik jumlah fetus rata-rata**

Pengamatan terhadap kelompok konsentrasi 10% berat rata-rata fetus adalah 0,96 gram, pada kelompok konsentrasi 20%

adalah 1,09 gram, pada kelompok konsentrasi 30% adalah 0,97 gram serta pada kelompok kontrol negatif adalah 1,07 gram. Dari data tersebut terlihat perbedaan berat badan anak mencit kelompok konsentrasi 10% dan konsentrasi 30% terhadap kelompok kontrol negatif. Berdasarkan perhitungan statistik pemberian infusa bunga lawang mempengaruhi berat rata-rata secara bermakna ( $p < 0,05$ ). Terjadinya perbedaan berat badan fetus dari masing-masing kelompok disebabkan karena pada kelompok kontrol negatif, infusa 10% dan 30% ditemukan adanya fetus lahir mati pada saat laparaktomi. Hal ini dapat disebabkan karena adanya gangguan pada plasenta, kekurangan pasokan oksigen dalam darah pada saat kehamilan.



**Gambar 3. Grafik berat badan rata-rata fetus mencit**

Pengamatan secara makroskopis menunjukkan adanya 2 tapak resorpsi, 1 fetus lahir mati dan 1 fetus mengalami kelainan pertumbuhan pada ekor saat

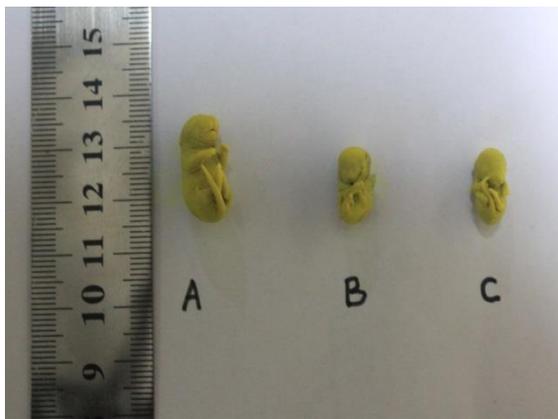
laparaktomi pada kelompok infusa 10 %, 1 tapak resorpsi dan 3 fetus lahir mati pada kelompok infusa 30%. Sedangkan Pada infusa 20% tidak ditemukan adanya tapak resorpsi dan lahir mati pada fetus.

Larutan Bouin's yang digunakan pada saat fiksasi bertujuan agar fetus menjadi keras dan berwarna kuning serta dapat digunakan untuk mengamati tubuh bagian luar dan visceral. Formaldehid dan asam asetat yang terdapat didalam larutan Bouin's ditujukan untuk mengawetkan jaringan embrio. Sedangkan asam pikrat akan mewarnai fetus mencit sehingga berwarna kuning dan lebih mudah diamati.

Pengamatan terhadap satu ekor fetus pada kelompok infusa 10% terdapat kelainan pada pertumbuhan ekornya. Hal ini dapat terjadi karena pemberian senyawa uji pada periode pertumbuhan tersebut mempengaruhi pertumbuhan ekor, karena pada masa periode pertumbuhan tidak semua organ sensitif terhadap suatu senyawa dari suatu kehamilan. Periode ini umumnya berlangsung pada hari ke-8 sampai hari ke-12 kehamilan (Almahdy, 2010; Manson 1982).

Lambat pertumbuhan pada fetus diduga adanya faktor kerentanan genetik (kepekaan) dari fetus tersebut sebagai individu terhadap senyawa yang terkandung pada infusa bunga lawang. Adanya tapak resorpsi berupa gumpalan

merah yang tertanam pada uterus disebabkan pengaruh pemberian infusa bunga lawang pada masa organogenesis. Bila terjadi pemaparan suatu senyawa yang dapat merusak sel pada masa ini, maka sel tidak bisa memperbaiki kerusakan jaringan dan tidak bisa berkembang sehingga fetus mati (Almahdy, A et al., 2007).



**Gambar 4. Fetus setelah direndam dengan larutan Bouin's. A: Fetus normal, B: Fetus dengan kelainan pada ekor, C: fetus lahir mati.**

#### KESIMPULAN

Dari uji teratogenitas infusa bunga lawang yang dilakukan dapat diambil kesimpulan bahwa efek teratogenik yang ditemukan pada sejumlah fetus berupa tidak resorpsi, lahir mati pada fetus dan 1 fetus terdapat kelainan pertumbuhan pada ekornya. Namun demikian, potensi teratogenik infusa bunga lawang ini masih belum dapat dipastikan karena adanya kerentanan antar spesies.

#### SARAN

Bagi peneliti selanjutnya, disarankan untuk melakukan penelitian lebih lanjut

tentang potensi teratogen infusa Bunga lawang pada spesies hewan selain mencit karena adanya sifat kerentanan antar spesies.

#### UCAPAN TERIMA KASIH

Terima kasih kami ucapkan kepada Akademi Farmasi Imam bonjol yang telah memberikan dukungan untuk terlaksananya penelitian ini, kemudian ucapan terima kasih kepada pihak Laboratorium Farmakologi dan kimia Akademi Farmasi Imam Bonjol Bukittinggi dan mahasiswa yang sangat membantu dalam penelitian ini.

#### DAFTAR PUSTAKA

- Almahdy, A.,(2004). Uji Aktivitas Teratogenitas Ekstrak Etanol Daun Inggu (*Ruta graveolens* L) Pada Mencit Putih, *Jurnal Sains dan Teknologi Farmasi*, 9 (2), 2, pp 82-87.
- Chouksey, D., Upmanyu, N., & Pawar, R. S. (2013). Central nervous system activity of *Illicium verum* fruit extracts. *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine*, 6(11), 869–875. [https://doi.org/10.1016/S1995-7645\(13\)60155-8](https://doi.org/10.1016/S1995-7645(13)60155-8)
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia, (1979). *Farmakope Indonesia*, Edisi III.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia, (2006). *Pedoman Pelayanan Farmasi Untuk Ibu Hamil Dan Menyusui*, Direktorat Jendral Bina kefarmasian Dan Alat Kesehatan.

- Departemen Kesehatan Republik Indonesia, (2007). Kebijakan Obat Tradisional Nasional
- Djamal, R., (2010). *Prinsip-prinsip Dasar Isolasi dan Identifikasi*, Universitas Baiturrahmah, Padang
- Chempakam, B., & Balaji, S. (2008). *Chemistry of Spices. chemistry of Spices*
- Chouksey, D., Upmanyu, N., & Pawar, R. S. (2013). Central nervous system activity of *Illicium verum* fruit extracts. *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine*, 6(11), 869–875. [https://doi.org/10.1016/S1995-7645\(13\)60155-8](https://doi.org/10.1016/S1995-7645(13)60155-8)
- Itoigawa, M., Ito, C., Tokuda, H., & Enjo, F. (2004). Cancer chemopreventive activity of phenylpropanoids and phytoquinoids from *Illicium* plants, 214, 165–169. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2004.05.005>
- Kasahara, S., Hemmi, S. (1995). *Medicinal Herb Index in Indonesia*, 2<sup>nd</sup> ed. PT Eisei Indonesia, Jakarta, pp.10.
- Loomis. T. A., Toksikologi Dasar, Edisi III, Alih Bahasa oleh Imuno A. D., Penerbit IKIP Semarang Press, Yogyakarta, 1978.
- Lu, F. C., *Toksikologi Dasar, Asas, Organ Sasaran dan Penilaian Resiko*, edisi II, Alih Bahasa oleh Edi Nugroho, Penerbit Universitas Indonesia press, Jakarta, 1995.
- Nainggolan, M., & Aminah, F. (2014). Identifikasi Kandungan Kimia Minyak Atsiri dan Ekstrak Bunga Lawang (*Illicium verum* Hook.f) serta Uji efektifitas Antibakteri
- Namba, T., Tuda, Y. (1993). *Outline of Pharmacognosy. A Textbook*, Nankodo, Tokyo, pp.257-309
- Orwa, C., Mutua, A., Kindt, R., Jamnadass, R., & Anthony, S. (2009). Agroforestry Database; a tree reference and selection guide version 4.0, 1–5.
- Sun, J., You, C., Dong, K., You, H., & Xing, J. (2016). Anti-inflammatory , analgesic and antioxidant activities of 3 , 4-oxo-isopropylidene-shikimic acid, 209, 3–9. <https://doi.org/10.3109/13880209.2016.115366>
- Wang, G., Hu, W., Huang, B., & Qin, L. (2011). *Illicium verum* : A review on its botany , traditional use , chemistry and pharmacology. *Journal of Ethnopharmacology*, 136(1), 10–20. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2011.04.051>
- Yunnan Drug Material Co.(1993). *Yunnan Medicinal Plants List*, Science Publishing House, Beijing, pp. 150-151