

Dr. Ir. Hery Winarsi, M.S.



D. Antioksidan Rimpang Kapulaga

***Berpotensi Sebagai
Ingredien Pangan Fungsional***



ANTIOKSIDAN RIMPANG KAPULAGA BERPOTENSI SEBAGAI INGREDIEN PANGAN FUNGSIONAL

**Oleh:
Dr. Ir. Hery Winarsi, MS**

**PENERBIT
UNIVERSITAS JENDERAL SOEDIRMAN
PURWOKERTO
2016**

Perpustakaan Nasional RI: Katalog Dalam Terbitan
**ANTIOKSIDAN RIMPANG KAPULAGA BERPOTENSI SEBAGAI
INGREDIEN PANGAN FUNGSIONAL**

© 2016 Universitas Jenderal Soedirman

Cetakan Pertama, Juli 2016

Hak Cipta dilindungi Undang-undang
All Right Reserved

Penulis:

Dr. Ir. Hery Winarsi, M.S.

Disain cover & isi:

Tim BPU Percetakan dan Penerbitan Unsoed

Editor isi:

Prof. Dr. Rifda Naufalin, M.Si.

Editor Bahasa:

Drs. Subandi, M.Pd.

Diterbitkan oleh:

UNIVERSITAS JENDERAL SOEDIRMAN

Jalan Prof. Dr. H.R. Boenyamin 708 Purwokerto

Kode Pos 53122 Kotak Pos 115

Telepon 635292 (Hunting) 638337, 638795

Faksimile 631802

www.unsoed.ac.id

Dicetak oleh:

Tim BPU Percetakan dan Penerbitan

Universitas Jenderal Soedirman

ix + 94 hal., 15,5 x 23 cm

*Dilarang mengutip dan memperbanyak tanpa izin tertulis dari penerbit,
sebagian atau seluruhnya dalam bentuk apapun, baik cetak, photoprint,
microfilm dan sebagainya.*

ISBN : 978-602-1004-20-3

KATA PENGANTAR

Rasa syukur penulis panjatkan kepada Tuhan Yang Maha Kuasa atas diterbitkannya buku yang berjudul “Antioksidan Rimpang Kapulaga Berpotensi sebagai Ingredien Pangan Fungsional”. Buku edisi perdana ini, terinspirasi oleh beberapa ibu di daerah tertentu yang sering merebus tanaman kapulaga, lalu airnya diminum untuk penyembuh batuk, masuk angin, dan lain-lain, atau sederhananya untuk menyehatkan tubuh. Dari pandangan sekilas, ibu-ibu yang sering minum rebusan tanaman tersebut tampak sehat dan tidak pernah mengkonsumsi obat. Apakah benar sehatnya ibu-ibu tersebut karena air rebusan tanaman kapulaga? Untuk menjawab *curiosity* tersebut, penulis menyusun proposal dengan judul: “Antioksidan Ekstrak Rimpang Kapulaga (*Amomum Cardomomum*) sebagai Ingredien Minuman Fungsional yang Berpotensi Antiaterosklerosis yang Terekspresi dalam Biomarker IL-6, C-RP, dan LDL-ox” untuk berkompetisi di tingkat nasional di KemenristekDikti, dengan skim Hibah Kompetensi tahun 2014. Proposal tersebut diberi dana penuh pada tahun 2015 sehingga dapat dimanfaatkan untuk meneliti potensi rimpang kapulaga yang selama ini dibuang tanpa dimanfaatkan. Rimpang kapulaga lebih kaya antioksidan flavonoid, dibandingkan daun maupun batang kapulaga. Secara *in vivo* antioksidan rimpang kapulaga terbukti menghambat perkembangan aterosklerosis pada tikus *Sprague Dawley*. Oleh sebab itu sangat dimungkinkan rimpang kapulaga dapat menjadi ingredien pangan fungsional.

Penulisan buku ini juga didasarkan pada survei yang kenyataannya belum ditemukan buku sejenis di toko-toko buku, baik secara *on-line* maupun *off-line*. Terbitnya buku ini diharapkan dapat memacu pembaca, baik sebagai mahasiswa, pemerintah daerah, ataupun petani kapulaga untuk melakukan tindakan lebih baik terhadap rimpang kapulaga. Bagi mahasiswa dapat melakukan penelitian lanjutan rimpang kapulaga; pemerintah daerah dapat menggalakkan petani untuk membudidayakan tanaman kapulaga secara intensif; dan bagi petani ada titik terang kemungkinan meningkatnya pendapatan dari rimpang kapulaga.

Buku ini dapat digunakan sebagai pengayaan materi kuliah bagi mahasiswa Fakultas Ilmu-ilmu Kesehatan, khususnya dalam mata kuliah Suplemen dan Pangan Fungsional, Teknologi Pengolahan Pangan, Imunologi, dan lain-lain. Buku ini juga layak dibaca oleh para pecinta tanaman rempah, industri obat herbal, tanaman obat, dan industri pangan. Ke depannya, rimpang kapulaga akan diformulasikan sebagai komponen minuman fungsional. Harapannya, minuman berbasis rimpang kapulaga ini akan dapat memperbaiki status antioksidan dan menghambat perkembangan beberapa penyakit degeneratif.

Pada kesempatan ini penulis mengucapkan terima kasih dan penghargaan setinggi-tingginya kepada Kementerian Riset Teknologi dan Pendidikan Tinggi Republik Indonesia melalui Direktur DP2M Dikti, khususnya bidang penelitian skim Hibah Kompetensi yang telah memberikan dana penelitian dan hasilnya dapat disusun menjadi buku Monograf ini. Penulis mengucapkan terima kasih kepada Rektor Universitas Jenderal Soedirman dan Ketua Lembaga Penelitian dan Pengabdian Kepada Masyarakat Unsoed yang telah memfasilitasi dengan sarana dan prasarana penelitian hingga tersusun buku ini. Kepada Ir. Alice Yuniaty, M.Sc. Ph.D, dan Indah Nuraeni, STp., MSc., serta beberapa mahasiswa yang telah membantu jalannya penelitian, penulis mengucapkan terima kasih.

Semoga buku ini bermanfaat bagi setiap pembaca. Penulis menyadari bahwa penyusunan buku ini masih jauh dari sempurna. Untuk itu, saran, kritik, pendapat, dan masukan demi perbaikan di masa mendatang sangat diharapkan.

Purwokerto, Maret 2016

Dr. Ir. Hery Winarsi, MS.

DAFTAR ISI

	Hal
KATA PENGANTAR.....	iii
DAFTAR ISI	v
DAFTAR TABEL.....	vii
DAFTAR GAMBAR.....	ix
I. PENDAHULUAN.....	1
A. Landasan Teori	1
B. Permasalahan.....	4
C. Metode Pemecahan Masalah.....	4
D. Temuan/Kebaruan.....	6
II. SENYAWA KIMIA DALAM RIMPANG KAPULAGA.....	7
A. Pendahuluan.....	7
B. Rimpang Kapulaga dan Senyawa Kimianya.....	7
1. Flavonoid	9
2. Asam sinamat.....	10
3. Kumarin	10
4. Tokoferol.....	11
5. Vitamin C.....	12
6. Minyak Atsiri	14
a. α -pinena	14
b. β -pinena	14
c. P-cymene.....	15
d. 1,8-sineol	15
e. α -terpineol	15
III. MEKANISME KERJA ANTIOKSIDAN FLAVONOID	
RIMPANG KAPULAGA	17
A. Pendahuluan.....	17
B. Mekanisme Kerja Antioksidan Flavonoid Rimpang Kapulaga.....	19

IV. MEKANISME ASAM ASKORBAT RIMPANG KAPULAGA SEBAGAI ANTIOKSIDAN	21
A. Pendahuluan	21
B. Antioksidan Vitamin C dalam Tubuh	23
C. Mekanisme Kerja Antioksidan Vitamin C	26
V. MANFAAT MINYAK ATSIRI RIMPANG KAPULAGA	29
A. Pendahuluan	29
B. Senyawa dalam Minyak Atsiri Rimpang Kapulaga	30
C. Manfaat Minyak Atsiri Kapulaga bagi Kesehatan	31
VI. RIMPANG KAPULAGA POTENSIAL SEBAGAI INGREDIEN PANGAN FUNGSIONAL	35
A. Pendahuluan	35
B. Senyawa Bioaktif Rimpang Kapulaga dan Klaim Kesehatan	37
1. Flavonoid Rimpang Kapulaga dan Manfaatnya bagi Kesehatan	38
2. Minyak Atsiri Rimpang Kapulaga dan Sifatnya	39
3. Vitamin C Rimpang Kapulaga dan Manfaatnya bagi Kesehatan	40
VII. Uji <i>in vivo</i> Rimpang Kapulaga	43
A. Pendahuluan	43
B. Efek rimpang kapulaga terhadap status antioksidan dan status imun tikus aterosklerosis	43
KESIMPULAN	55
DAFTAR PUSTAKA	57
GLOSARIUM	73
INDEKS	89

DAFTAR TABEL

	Hal
Tabel 1. Komponen Bioaktif Rimpang Kapulaga dan Klaim Kesehatan	37

DAFTAR GAMBAR

	Hal
Gambar 1. Rimpang Kapulaga	3
Gambar 2. Tanaman Kapulaga	8
Gambar 3. Biji Kapulaga.....	9
Gambar 4. Struktur Flavonoid	19
Gambar 5. Struktur Vitamin C	24
Gambar 6. Radikal fenil	25
Gambar 7. Radikal askorbil	25
Gambar 8. Aktivitas SOD Tikus Aterosklerosis yang diberi Ekstrak Rimpang Kapulaga	44
Gambar 9. Kadar MDA Tikus Aterosklerosis yang diberi Ekstrak Rimpang Kapulaga	45
Gambar 10. Kadar LDL-oxTikus Aterosklerosis yang diberi Ekstrak Rimpang Kapulaga	49
Gambar 11. Kadar CRP Tikus Aterosklerosis yang diberi Ekstrak Rimpang Kapulaga	51
Gambar 12. Kadar IL-6 Tikus Aterosklerosis yang diberi Ekstrak Rimpang Kapulaga	52

I. PENDAHULUAN

A. Landasan Teori

Terdapat beberapa definisi antioksidan. Winarsi (2014) mendefinisikan antioksidan sebagai senyawa yang mampu melindungi sel tubuh dari bahaya radikal bebas. Dalam bukunya Winarsi (2007) antioksidan diartikan sebagai senyawa pemberi elektron (*electron donors*), dan secara biologis antioksidan dimaksudkan sebagai senyawa yang mampu menangkal atau meredakan dampak negatif oksidan atau radikal bebas dalam tubuh. Disebutkan pula bahwa antioksidan bekerja dengan cara memberikan satu elektronnya kepada senyawa yang bersifat oksidan sehingga aktivitas senyawa oksidan dapat dihambat.

Dalam kondisi sehat terdapat keseimbangan antara status antioksidan dan oksidan. Namun, kondisi demikian sulit ditemui, mengingat oksidan atau yang dikenal radikal bebas selalu terbentuk sebagai hasil samping proses metabolisme normal (Winarsi, 2007). Artinya, bahwa dalam kondisi tidak sehat, produksi radikal bebas mencapai nilai tinggi (Winarsi *et al.*, 2012), yang dikenal dengan istilah stres oksidatif.

Stres oksidatif dikenal sebagai penyebab utama munculnya berbagai penyakit degeneratif, seperti aterosklerosis (Giugliano, 2000; Wellen dan Hotamisligil, 2005; Noronha *et al.*, 2005), diabetes (Winarsi *et al.*, 2010; Meydani, 2000), hipertensi (Cave *et al.*, 2008), kanker (Patel *et al.*, 2000; Winarsi *et al.*, 2005), dan lain-lain. Aterosklerosis adalah suatu kondisi tersumbatnya aliran darah ke jantung, sebagai akibat terjadinya penimbunan lemak dan kolesterol (plak) di arteri yang menuju ke jantung. Lambat laun plak tersebut mengeras dan mempersempit lumen pembuluh darah sehingga membatasi aliran darah. Dalam stadium lanjut, plak dapat pecah dan terbentuk bekuan darah. Bekuan darah tersebut menyumbat aliran darah sehingga mengakibatkan terjadinya stroke ataupun serangan jantung (Kronzon dan Tunick, 2006). Berdasarkan teori stres oksidatif,

aterosklerosis merupakan hasil modifikasi oksidatif *Low density lipoprotein* (LDL-ox) dalam dinding arteri oleh senyawa radikal bebas. Pada tahap awal aterogenesis, LDL-ox menyebabkan terganggunya fungsi endotel. Namun, dalam jangka panjang, kondisi disfungsi endotel merupakan predisposisi terjadinya lesi aterosklerosis yang sekaligus merupakan faktor diagnostik dan prognostik sindrom koroner (Stocker dan Keaney, 2005). Dalam bentuk teroksidasi, LDL lebih mudah diambil oleh makrofag dibandingkan dengan LDL non teroksidasi (LDL *native*). Hal ini menjadi bukti bahwa sumber utama oksidasi dan radikal bebas dalam pembuluh aterosklerotik adalah sel makrofag dan sel otot polos (Antoniades *et al.*, 2007). Disebutkan pula bahwa meningkatnya kadar LDL-ox ini juga merupakan dampak berlebihnya produksi radikal anion superoksida (O_2^*) dalam pembuluh darah sel-sel otot polos yang dipacu oleh kondisi hiperkolesterolemia.

Beberapa peneliti menegaskan bahwa hiperkolesterolemia berkaitan erat dengan kejadian aterosklerosis. Seperti diketahui bahwa pengangkutan kolesterol ke seluruh tubuh dilakukan oleh lipoprotein LDL dan *High Density Lipoprotein* (HDL). LDL mengangkut kolesterol dari hati ke dalam sel untuk berfungsinya tubuh, sedangkan HDL mengangkutnya dari sel ke hati untuk disimpan atau diekskresikan. Namun, bila kadar LDL lebih tinggi dari normal dapat terakumulasi dalam pembuluh darah dan meningkatkan risiko pembentukan plak yang akhirnya menyumbat pembuluh darah arteri. Pada lesi aterosklerotik ditemukan LDL bersifat lebih elektronegatif dibandingkan dengan LDL *native* (Mitra *et al.*, 2011). Karena itu, dapat diyakini bahwa yang berperan dalam aterogenesis bukan LDL *native*, melainkan LDL yang teroksidasi (LDL-ox) (Zhu *et al.*, 2005). Virella dan Lopez-Virella (2004) dan Lopes-Virella dan Virella (2010) menegaskan bahwa LDL-ox di samping berefek proinflamatif yang memacu produksi sitokin-sitokin yang berperan dalam perkembangan aterosklerosis, senyawa tersebut juga menginduksi sistem imun yang diperantarai oleh seluler dan humoral. LDL yang teroksidasi ini dapat dikategorikan sebagai antigen yang bersifat imunogenik (mengaktivasi sel imun) sehingga kadarnya harus diminimalisasi. Jayasooriya *et al.* (2000) menyatakan bahwa oksidasi lipoprotein dapat dihambat oleh senyawa antioksidan.

Biasanya penyakit-penyakit seperti tersebut di atas diatasi dengan obat-obatan. Mengingat penyakit-penyakit tersebut merupakan kondisi kronis, maka penggunaan obat harus dilakukan jangka panjang, yang seringkali berdampak negatif. Melihat kenyataan itu, perlu ditemukan upaya alternatif yang bersifat alami yang kaya antioksidan, misalnya rimpang kapulaga (Gambar 1).



Gambar 1. Rimpang kapulaga.
Sumber: Foto Winarsi (2015).

Potensi rimpang kapulaga belum diketahui oleh orang banyak. Biasanya orang hanya mengenal buah atau biji kapulaga karena nilai ekonominya tinggi. Buah kapulaga biasanya dimanfaatkan sebagai bumbu masak dan rempah-rempah. Dilaporkan oleh Nair *et al.* (1998), Marongiu *et al.* (2004), dan Al Bataina *et al.* (2003) biji kapulaga mengandung senyawa fenolat, flavonoid, minyak volatil, dan mineral yang berpotensi antioksidan dan antiinflamasi (Sapra *et al.*, 2000). Meskipun rimpang kapulaga belum banyak diungkap potensinya, tetapi secara etnik oleh masyarakat di daerah tertentu, rimpang kapulaga sering direbus dan airnya diminum sebagai obat batuk ataupun ditumbuk untuk “borehan” di kening atau di permukaan perut untuk menghangatkan tubuh.

Dalam penelitian *in vitro*, nilai IC_{50} rimpang kapulaga paling rendah dibandingkan daun kapulaga, batang kapulaga, ataupun asam askorbat (Winarsi *et al.*, 2012). Menurut Brand-Williams *et al.* (1995)

IC₅₀ adalah konsentrasi senyawa antioksidan yang menyebabkan 50% radikal kehilangan karakter radikalnya, atau yang memberikan persentase penghambatan sebesar 50%. Berdasar IC₅₀ tersebut, tampak bahwa potensi antioksidan rimpang kapulaga paling besar dibanding bagian tanaman kapulaga lainnya.

Sebelumnya, Winarsi *et al.* (2012) telah mengeksplorasi daun kapulaga yang ternyata mengandung flavonoid sebesar 129,6±6,9 mg/g dan vitamin C 19,22±1,1 mg/g, sedangkan dalam batang kapulaga flavonoidnya 21,46±0,0 mg/g dan vitamin C 5,6±0,0 mg/g, lebih rendah dibandingkan kadarnya dalam daun. Melalui penelitian eksperimental, Winarsi *et al.* (2013a) berpendapat bahwa daun kapulaga mampu menurunkan indeks aterogenik tikus diabetes yang diinduksi aloksan. Kemungkinan rimpang kapulaga juga mengandung senyawa antioksidan, tetapi belum ditelusuri kadarnya.

Beberapa peneliti menyatakan bahwa senyawa antioksidan mampu menekan inflamasi (Winarsi *et al.*, 2013b; Zhang *et al.*, 2011), melindungi membran sel endotel dengan cara modulasi profil lipid (Squadrito *et al.*, 2003; Winarsi *et al.*, 2013a), vasodilatatif (melonggarkan pembuluh darah) (Anthony *et al.*, 1997), dan mencegah perkembangan aterosklerosis (Clarkson *et al.*, 2001).

B. Permasalahan

Hingga saat ini belum ada data yang mengungkap jenis-jenis antioksidan dan kadarnya dalam rimpang kapulaga. Permasalahannya, (a) apakah jenis-jenis senyawa antioksidan dalam rimpang kapulaga dan berapa besar kadarnya? (b) dapatkah rimpang kapulaga digunakan sebagai ingredien pangan fungsional?

C. Metode Pemecahan Masalah

Untuk memecahkan permasalahan tersebut telah dilakukan penelitian yang bertujuan, (a) untuk mengungkap jenis-jenis senyawa antioksidan rimpang kapulaga dan menentukan kadarnya, dan (b) uji *in vivo* rimpang kapulaga.

Rimpang kapulaga diperoleh dari petani kapulaga di desa Ciberem, Kecamatan Sumbang, Kabupaten Banyumas. Ekstrak rimpang kapulaga diperoleh dengan cara sebagai berikut. Rimpang

kapulaga dicuci bersih, diiris tipis-tipis, dikeringkan, lalu digiling menjadi tepung rimpang kapulaga (TRK). Dilanjutkan maserasi (perendaman) TRK menggunakan etanol 96% selama tiga hari tiga malam, kemudian disaring dengan kertas whatman 41, sehingga diperoleh filtrat. Dengan menggunakan *rotary evaporator*, etanol dalam filtrat diuapkan, lalu dipekatkan. Hasilnya disebut Ekstrak Rimpang Kapulaga (ERK) (Winarsi, 2015). Selanjutnya ERK dianalisis kandungan senyawa antioksidannya, seperti flavonoid menggunakan standar rutin (Rohman *et al.*, 2010), vitamin C menggunakan metode Yodometri, dan minyak atsiri dengan metode HPLC.

Untuk meyakinkan potensi antioksidan ekstrak rimpang kapulaga, dilanjutkan uji *in vivo* menggunakan tikus *sprague dawley* aterosklerosis. Sebanyak 28 ekor tikus, umur 2-3 bulan, berat 180-250 g, diadaptasikan selama 7 hari dengan diberi pakan standar dan air minum *ad libitum*. Menurut Prasetyo *et al.* (2013) tikus aterosklerosis dapat diperoleh dengan cara diinduksi adrenalin dan diberi diet kuning telur. Fadhilah dan Prasetyo (2001) menambahkan, agar tikus menjadi aterosklerosis perlu diinjeksi dengan adrenalin (Epinephrine Phapros) secara intravena dengan dosis 0,006 mg/200 g BB. Untuk mempercepat terjadinya aterosklerosis, tikus diberi diet kuning telur dengan dosis 5 g/200 g BB setiap hari. Pemberian kuning telur dilakukan dengan cara di sonde. Kuning telur itik digunakan sebagai diet kaya kolesterol. Tikus dinyatakan aterosklerosis bila kadar kolesterol total lebih dari 45,5 mg/dl dan kadar HDL plasma kurang dari 35 mg/dl (Suryohudoyo, 2000; Winarsi *et al.*, 2013a). Tikus yang telah dinyatakan aterosklerosis dibagi 4 kelompok. Kelompok I diberikan ekstrak rimpang kapulaga (ERK); II diberikan Simvastatin (kontrol positif); III diberikan ERK + simvastatin; IV hanya diberikan pakan standar (kontrol negatif). Intervensi dilakukan selama 2 minggu berturut-turut. ERK yang diberikan sebanyak 100 mg /kg BB dilarutkan dalam 1 ml air (Winarsi *et al.*, 2013 yang dimodifikasi), sedangkan simvastatin 0,9 mg/Kg BB (Corsini, 2000). Pemberian ERK, Simvastatin, dan ERK-simvastatin menggunakan sonde lambung. Sampel darah tikus diambil melalui *Plexus Retroorbitalis* pada mata. Sebanyak 1 ml darah diambil pada saat *baseline*, dilanjutkan 1 dan 2

minggu setelah intervensi. Sampel darah tersebut disentrifugasi pada kecepatan 4.000 rpm selama 10 menit. Plasma yang telah dipisahkan dari eritrosit digunakan sebagai sampel uji, untuk selanjutnya ditentukan kadar kolesterol total, trigliserida, HDL (menggunakan metode CHOD-PAP), MDA (Rat Malondialdehyde ELISA kit); serta aktivitas SOD (Rat Superoxide Dismutase Elisa kit). Data yang diperoleh dianalisis menggunakan ANOVA, dilanjutkan uji Duncan bila terdapat signifikansi dengan tingkat kesalahan sebesar 5%.

D. Temuan/Kebaruan

Dalam rangka peremajaan, tanaman kapulaga yang telah tua dicabut lalu dibuang atau dibakar, termasuk bagian rimpang kapulaga juga tidak dimanfaatkan. Namun, dengan diketahuinya rimpang kapulaga kaya senyawa antioksidan dan terbukti potensinya secara ilmiah, maka temuan ini dapat menguntungkan petani maupun ilmuwan. Bagi petani, rimpang yang biasanya dibuang, ke depannya dapat dijual sehingga menambah pendapatan. Bagi ilmuwan dapat menambah ilmu pemanfaatan rimpang kapulaga untuk kesehatan. Demikian pula bagi ahli teknologi pangan, tentunya temuan ini akan mendapatkan *ingredien* komponen pangan fungsional baru, yaitu rimpang kapulaga yang kaya antioksidan yang memungkinkan dikembangkan sebagai pangan fungsional.

II. SENYAWA KIMIA RIMPANG KAPULAGA

A. Pendahuluan

Tanaman termasuk bagian-bagiannya mengandung berbagai senyawa kimia. Demikian pula dalam rimpang tanaman kapulaga juga mengandung bermacam-macam senyawa kimia, tetapi dalam buku ini dikhususkan senyawa antioksidan flavonoid, yang telah diketahui kandungannya cukup tinggi, sedangkan minyak atisiri dan asam askorbat di dalamnya rendah (Winarsi *et al.*, 2016b).

Kapulaga (*Amomum cardamomum*) selama ini dikenal sebagai rempah-rempah untuk masakan, tetapi lebih banyak digunakan untuk campuran jamu. Di beberapa daerah, kapulaga dikenal dengan nama kapol, palago, karkolaka, dan lain-lain. Sebutan kapulaga di beberapa negara luar seperti China adalah *pai thou kou*, di Yunani *cardamomom*, yang kemudian dilatinkan oleh bangsa Romawi menjadi *cardamomum*. Dalam bahasa Inggris dikenal sebagai *cardamom*; dalam bahasa Thai disebut *krava*; dalam bahasa Hindia disebut *elaichi*, dan dalam bahasa Tamil disebut *elakkaai*.

B. Rimpang Kapulaga dan Senyawa Kimianya

Rimpang yang dalam bahasa Latin disebut rhizoma menurut kamus Wikipedia adalah modifikasi batang tumbuhan yang tumbuhnya menjalar di bawah permukaan tanah dan dapat menghasilkan tunas dan akar baru dari ruas-ruasnya. Kapulaga merupakan contoh yang biasa dipakai untuk kelompok tumbuhan yang memiliki rimpang.

Sebelum membahas senyawa kimia dalam rimpang kapulaga, pembaca lebih dahulu diperkenalkan kapulaga (Gambar 2). Biji kapulaga adalah salah satu rempah-rempah yang dihasilkan Indonesia



Gambar 2. Tanaman Kapulaga.
Sumber: Foto Winarsi (2015).

(Gambar 3). Rempah jenis ini merupakan komoditas ekspor karena bijinya yang kecil tersebut termasuk ke dalam sembilan besar rempah-rempah utama dunia. Dalam dunia perdagangan, biji kapulaga diperjualbelikan dalam bentuk kering maupun basah. Hasil wawancara dengan para petani kapulaga di desa Sumbang, Kabupaten Banyumas, harga biji atau buah kapulaga basah berkisar Rp 4.000,00 - Rp 5.000,00 per kg, sedangkan dalam bentuk kering per kg mencapai Rp 50.000,00 - Rp 60.000,00. Besaran harga tersebut termasuk luar biasa tinggi mengingat pertumbuhan tanaman tersebut tidak memerlukan penanganan khusus, baik pemupukan atau perawatan yang lain, bahkan ada beberapa penduduk yang mengatakannya sebagai tanaman liar. Meskipun harganya tinggi, para petani lebih memilih menjual buah kapulaga dalam bentuk basah dengan alasan tidak repot menjemur dan tidak menanggung risiko buah tersebut busuk karena kurangnya cahaya matahari.



Gambar 3. Biji Kapulaga.
Sumber: Foto Winarsi (2015).

Umumnya, di dalam tanaman kapulaga banyak terkandung senyawa fenolik atau polifenolik yang dapat berupa golongan flavonoid, turunan asam sinamat, kumarin, tokoferol, dan asam-asam organik lainnya.

1. Flavonoid

Flavonoid adalah senyawa polifenol yang memiliki 15 atom karbon yang tersusun dalam konfigurasi $C_6-C_3-C_6$, yaitu dua cincin aromatik yang dihubungkan oleh 3 atom karbon yang dapat atau tidak dapat membentuk cincin ketiga. Flavonoid terdapat dalam semua tumbuhan hijau sehingga dapat ditemukan pada setiap ekstrak tumbuhan (Markham, 1988). Senyawa $C_6-C_3-C_6$ artinya kerangka karbonnya terdiri atas dua gugus C_6 (cincin benzena tersubstitusi) dihubungkan oleh rantai alifatik tiga karbon. Flavonoid adalah sekelompok polifenol alami yang ditemukan dalam buah-buahan dan sayuran. Kelompok flavonoid termasuk di dalamnya flavon, flavan, flavonol, katekin, dan antosianin. Perbedaan struktur dalam setiap anggota flavonoid menghasilkan berbagai variasi jumlah dan substitusi gugus hidroksil dan glikosilasi kelompok tersebut (Winarsi, 2014).

Dalam bukunya, Winarsi (2014) melaporkan bahwa flavonoid sebagai antiinflamasi (Kim *et al.*, 2004), vasorelaksan (Dong *et al.*, 2011), antiaterosklerosis (Salvamani *et al.*, 2014), antioksidan (Agati *et al.*, 2012; Miyake *et al.*, 2000; Pietta, 2000), antiproliferatif, dan neutraseutikal (Tapas *et al.*, 2008; Villaseñor, 2011).

Analisis kadar flavonoid rimpang kapulaga dilakukan dengan menggunakan standar rutin (Rohman *et al.*, 2010). Menurut Winarsi *et al.* (2016a), kandungan flavonoid ekstrak rimpang kapulaga (ERK) sebesar 324,51 mg/g, sedangkan dalam ekstrak daun kapulaga (EDK) hanya sepertiganya (Winarsi *et al.*, 2012). Temuan ini sesuai dengan nilai IC_{50} ERK yang lebih rendah dibandingkan dengan nilainya EDK. Selain sebagai antioksidan, flavonoid juga dilaporkan berpotensi kardioprotektif dan melindungi lipid dari oksidasi.

2. Asam Sinamat

Asam sinamat memiliki rumus kimia $C_6H_5CHCHCOOH$ atau $C_9H_8O_2$, berbentuk kristal putih, sedikit larut dalam air, dan mempunyai titik leleh $133^{\circ}C$ serta titik didih $300^{\circ}C$. Asam sinamat termasuk senyawa fenol yang dihasilkan dari lintasan asam sikamat dan reaksi berikutnya. Bahan dasarnya adalah fenilalanin dan tirosin sama seperti asam kafeat, asam p-kumarat, dan asam ferulat. Keempat senyawa tersebut penting bukan karena terdapat melimpah dalam bentuk bebas, melainkan karena dapat diubah menjadi beberapa turunannya termasuk fitoaleksin, kumarin, lignin, dan berbagai flavonoid seperti antosianin (Salisbury dan Ross, 1995).

3. Kumarin

Kumarin adalah suatu metabolit dari tumbuhan yang sering dijumpai sebagai glikosidal. Kumarin juga berupa senyawa sintesis yang terbentuk karena hidrolisis asam glikosil-o-hidroksi sinamat secara enzimatis dan kemudian mengalami siklikasi menjadi lakton, tepatnya lakton asam-o-hidroksisinamat. Hampir semua kumarin alam mempunyai oksigen (hidroksil atau alkosil) pada C-7. Pada posisi lain juga dapat teroksidasi pada rantai samping alkil (Robinson, 1991).

4. Tokoferol

α -*tokoferol* merupakan antioksidan larut dalam lemak yang paling penting dan melindungi membran sel dari oksidasi radikal. Tokoferol adalah salah satu antioksidan yang efisien dan paling kuat untuk mencegah peroksidasi lipid. Hal ini terjadi karena vitamin ini larut dalam lemak dan mampu menghentikan reaksi pemanjangan radikal bebas pada membran lemak. Karena itu, bentuk radikal ini distabilkan oleh tokoferol.

Tokoferol berwarna kuning sampai kuning pucat berbentuk minyak kental, larut dalam alkohol dan lemak. Tokoferol dapat diesterifikasi baik berupa ester asetat, asam suksinat, allophanat, p-nitro fenil urathan dan 3,5-dinitrobenzoat. Tokoferol dapat rusak oleh pemanasan dan pengolahan makanan yang bersifat komersial termasuk pembekuan. Peroksidasi lipid merupakan suatu proses yang bersifat kompleks akibat reaksi asam lemak tak jenuh ganda penyusun fosfolipid membran sel dengan SOR membentuk hidroperoksida. Ikatan rangkap asam lemak sangat mudah teroksidasi membentuk radikal bebas berupa peroksida asam lemak. Pengukuran tingkat peroksidasi lipid ditentukan dengan mengukur produk akhirnya, yaitu MDA yang merupakan produk oksidasi asam lemak tidak jenuh dan bersifat toksik terhadap sel. Pengukuran kadar MDA secara tidak langsung menggambarkan aktivitas radikal bebas, sebagai indikator stres oksidatif. Pengukuran ini dapat dilakukan dengan metode *Thiobarbituric Acid Reactive Substances* (TBARS) ataupun menggunakan *malondialdehyde* ELISA Kit dengan berbagai merek (Winarsi *et al.*, 2016a).

Peroksidasi lipid merupakan kerusakan oksidatif pada molekul lipid akibat reaktivitas SOR. Modifikasi peroksidasi pada fosfolipid tidak jenuh, glikolipid dan kolesterol yang terjadi dapat dipicu oleh radikal bebas seperti radikal peroksil dan hidroksil sebagai akibat reaksi Fe^{2+} dan peroksi hidrogen, atau dapat pula disebabkan oleh jenis nonradikal seperti oksigen singlet, ozon, dan peroksinitrit yang dihasilkan oleh superoksida dan oksida nitrit (Girotti,1998).

Asam lemak tak jenuh ganda paling rentan mengalami peroksidasi. Menurut Murray *et al.* (1997) saat peroksidasi berjalan, maka akan terjadi tiga rangkaian reaksi yang meliputi inisiasi, propagasi, dan terminasi. Inisiasi adalah tahap awal pembentukan radikal bebas. Tahap propagasi adalah tahap perkembangan radikal bebas baru dalam suatu reaksi berantai, sedangkan tahap terminasi merupakan tahapan reaksi yang mengubah radikal bebas menjadi senyawa stabil dan tidak reaktif. Tahap terminasi mengakhiri reaksi propagasi radikal bebas. Prekursor molekuler yang mengawali reaksi peroksidasi adalah produk hidroperoksida (ROOH). Oleh karena itu, peroksida lipid merupakan rangkaian reaksi berantai dengan berbagai efek yang berpotensi merusak (Yulia, 2012).

Minyak yang mengandung lemak tak jenuh, seperti minyak hati ikan cod, minyak jagung, minyak kacang kedelai, dan minyak biji bunga matahari semuanya meningkatkan kebutuhan vitamin E, karena minyak-minyak tersebut dalam makanan mudah mengalami *rancidity* (ketengikan) oksidatif. Bila minyak-minyak tersebut tengik sebelum makanan dimakan, artinya telah terjadi kerusakan vitamin E dalam minyak yang terdapat dalam makanan. Garam-garam Fe, seperti feriklorida dan kalium ferisianida dapat bersifat oksidator bagi tokoferol. Nitrogen klorida dan klor dioksida pada konsentrasi rendah yang digunakan sebagai pemutih tepung juga dapat merusak sebagian besar tokoferol dalam tepung. Pengolahan tepung menjadi roti juga merusak 47% tokoferol yang terdapat dalam tepung tersebut.

5. Vitamin C

Asam askorbat merupakan enam atom karbon lakton yang disintesis dari glukosa yang terdapat dalam liver. Nama kimianya 2-oxo-L-threo-hexono-1,4- lactone-2,3-enediol. Bentuk utama asam askorbat adalah *L-ascorbic* dan *dehydroascorbic acid* (Naidu, 2003). Hasil uji kandungan vitamin C dalam rimpang kapulaga sebesar 0,73 mg/g ekstrak (Winarsi *et al.*, 2016a); kadarnya sangat rendah dibandingkan dengan kadarnya dalam daun kapulaga 20 mg/g (Winarsi *et al.*, 2012).

Asam askorbat adalah vitamin yang dapat larut dalam air dan sangat penting untuk biosintesis kolagen, karnitin, dan berbagai neurotransmitter. Kebanyakan tumbuh-tumbuhan dan hewan dapat mensintesis asam askorbat untuk kebutuhannya sendiri. Namun, manusia dan golongan primata lainnya tidak dapat mensintesisnya karena tidak memiliki enzim gulonolakton oksidase. Oleh sebab itu, asam askorbat harus disuplai dari luar tubuh terutama dari buah, sayuran, atau suplemen vitamin C. Beberapa peneliti melaporkan bahwa asam askorbat memiliki banyak fungsi, misalnya antioksidan, antiaterogenik, imunomodulator, dan mencegah flu (Naidu, 2003; Winarsi *et al.*, 2016a; Winarsi *et al.*, 2014; Winarsi *et al.*, 2012a; Winarsi *et al.*, 2010; Winarsi *et al.*, 2005), tetapi yang utama bagi kesehatan adalah fungsinya sebagai antioksidan. Karena itu, kadar asam askorbat dipertahankan dalam kadar yang relatif tinggi di dalam tubuh.

Selain vitamin C, antioksidan yang berupa mikronutrien yang dikenal adalah beta-karoten dan Vitamin E. Masing-masing mikronutrien tersebut memiliki kespesifikan kerja sebagai antioksidan. Beta-karoten merupakan *scavengers* oksigen singlet; vitamin C sebagai *scavengers* superoksida dan radikal bebas lainnya; sedangkan vitamin E merupakan pemutus rantai peroksida lipid pada membran sel dan LDL. Vitamin E larut dalam lemak merupakan antioksidan yang melindungi PUFA dan komponen sel serta membran sel dari oksidasi radikal bebas (Brigelius-Flohe, 2009). Umumnya, vitamin E bermanfaat untuk pengobatan atau pencegahan anemia meskipun belum ada mekanisme yang jelas hingga saat ini. Kemungkinan vitamin E menghambat oksidasi PUFA dalam membran sel darah merah sehingga mengurangi kerusakan eritrosit dan mencegah stres oksidatif serta lisis eritrosit pada beberapa anemia hemolitik. Vitamin E juga meningkatkan eritropoiesis pada hewan percobaan dan beberapa manusia anemia sehingga meningkatkan kadar hemoglobin dan hematokritnya (Jilani dan Iqbal, 2011).

Stres oksidatif dapat diatasi dengan menggunakan antioksidan berupa suplemen yang mengandung vitamin C dan E. Vitamin C dapat menetralkan radikal hidroksil, superoksid, dan hidrogen peroksida. Secara *in vivo*, vitamin C dapat meningkatkan jumlah sperma pada laki-laki infertil ketika vitamin tersebut diminum dengan dosis oral 200- 1000 mg/hari (Agarwal *et al.*, 2005).

6. Minyak Atsiri

Biasanya biji kapulaga dijual dalam bentuk minyak atsiri. Minyak atsiri dalam tepung rimpang kapulaga sebanyak 0,05% (v/b) (Winarsi *et al.*, 2016a); kadarnya lebih rendah dibandingkan dalam biji kapulaga yang dihasilkan Fachriyah dan Sumardi (2007) yaitu sebesar 1,2% (v/b), bahkan jauh lebih kecil dibandingkan dengan temuan Stahl (1985) dan Haris (1987) yang memiliki kisaran 2-8%. Minyak atsiri sering ditambahkan ke dalam berbagai produk. Minyak atsiri biji kapulaga biasanya ditambahkan ke dalam beberapa produk seperti kue-kue (minyak atsiri sebagai penyedap), permin, parfum, dan obat-obatan (untuk menyembunyikan rasa pahit). Minyak atsiri juga dipakai sebagai bahan baku pembuatan *oil of cardamom* yang kemudian dijual lagi sebagai penyedap minuman dalam kemasan botol dan makanan dalam kaleng. Menurut Suratman *et al.*, (1997), dalam minyak biji kapulaga terdapat lima senyawa penting yaitu, α -pinena, β -pinena, p-cimene, 1,8-sineol dan α -terpineol.

a. α -pinena

Alpha-pinena adalah senyawa bioaktif dalam *cardamom* yang bersifat proapoptosis, antiinflamasi, antiproliferasi, antiinvasif dan antiangiogenik. Menurut Bhattacharjee dan Chatterjee (2013) alpha-pinena dalam minyak atsiri *cardamom* adalah senyawa anti tumor.

b. β -pinena

Seperti halnya alpha-pinena bahwa betha-pinena adalah senyawa bioaktif dalam *Cardamom oil* yang bersifat proapoptosis, antiinflamasi, antiproliferasi, antiinvasif dan antiangiogenik menurut Bhattacharjee dan Chatterjee (2013).

c. p-cimena

p-cimena adalah senyawa organik aromatik alami yang diklasifikasikan sebagai alkilbenzena yang berkaitan dengan monoterpen. Strukturnya terdiri atas cincin benzena tersubstitusi dengan gugus para metil dan gugus isopropil. Terdapat dua isomer yaitu o-cymena dan m-cymena. Bentuk p-cymena adalah satu-satunya isomer alami. Ketiganya membentuk kelompok cymena. p-cymena tidak larut dalam air, tetapi larut dengan etanol dan dietil eter.

d. 1,8-sineol

1,8-sineol adalah senyawa mono terpenoid dalam berbagai rempah-rempah (misalnya pada rimpang temu-temuan dan buah kemukus) yang biasanya bersamaan dengan 1,4-sineol. Disebut juga sebagai eukaliptol atau 1,8-epoxy-p-menthane, atau cajeputol. Menurut International Union of Pure and Applied Chemistry (IUPAC), 1,8-sineol adalah senyawa 1,3,3-trimetil-2-oksabisiklo [2,2,2] oktana yaitu eter siklik alami.

e. α -terpineol

Alpha-terpineol adalah suatu produk yang digunakan secara luas pada industri kosmetik sebagai parfum, sedangkan dalam industri farmasi sebagai antijamur dan antiserangga, desinfektan dan lain-lain. Akhir-akhir ini α -terpineol sedang diteliti lebih lanjut untuk dikembangkan sebagai senyawa antikanker (Arifta, 2011).

Minyak atsiri adalah zat berbau yang terkandung dalam tanaman. Minyak ini disebut juga minyak menguap, minyak eteris, ataupun minyak esensial karena pada suhu kamar mudah menguap. Istilah esensial dipakai karena minyak atsiri mewakili bau dari tanaman asalnya. Dalam keadaan segar dan murni, minyak atsiri umumnya tidak berwarna. Namun pada penyimpanan lama, minyak atsiri dapat teroksidasi. Untuk mencegahnya, minyak atsiri harus disimpan dalam bejana gelas yang berwarna gelap, diisi penuh, ditutup rapat, serta disimpan di tempat yang kering dan sejuk (Gunawan dan Mulyani, 2004). Minyak atsiri biasanya terdiri atas berbagai

campuran senyawa kimia yang terbentuk dari unsur karbon (C), hidrogen (H), dan oksigen (O). Pada umumnya komponen kimia minyak atsiri dibagi menjadi dua golongan, yaitu hidrokarbon (terutama terdiri atas senyawa terpen), dan hidrokarbon teroksigenasi.

Sekalipun kandungan minyak atsiri rimpang kapulaga hanya 0,05% (v/b) (Winarsi *et al.*, 2016b), tetapi dapat dikatakan berkadar tinggi bila dibandingkan dengan kadarnya dalam daun kapulaga yang di dalamnya tidak terdeteksi adanya minyak atsiri. Dalam hal ini, penulis belum menganalisis senyawa yang terkandung dalam minyak atsiri rimpang kapulaga, tetapi dapat diyakini bahwa bagian tanaman kapulaga ini juga mengandung senyawa yang sama, tetapi berbeda dalam kuantitasnya.

III. MEKANISME KERJA ANTIOKSIDAN FLAVONOID RIMPANG KAPULAGA

A. Pendahuluan

Kapulaga, selain sebagai tanaman rempah, juga diketahui sebagai tanaman obat. Sebagian dimanfaatkan untuk industri farmasi, industri kosmetik, industri parfum, dan bahan kuliner. Buah atau bijinya dikenal masyarakat luas mengandung minyak atsiri, terutama sineol, terpineol, dan borneol, serta saponin, flavonoid, polifenol, mangan, pati, gula, lemak, protein, dan silikat. Rimpangnya mengandung saponin, flavonoid, polifenol, minyak atsiri, dan tanin. Sementara ini rimpang kapulaga tidak dimanfaatkan, namun Nair *et al.* (1998) menyatakan bahwa kapulaga yang dikenal sebagai *Cardamom* mengandung senyawa antioksidan fenolat dan flavonoid sebesar 50-100 mg berbentuk quercetin, kaempferol, luteolin, dan pelargonidin. Dikatakan pula bahwa pada umumnya kandungan antioksidan tersebar di seluruh bagian tanaman, baik di akar (termasuk rimpang), batang, daun, maupun buahnya.

Suatu tanaman dapat dimanfaatkan sebagai obat ataupun komponen pangan fungsional dapat dilihat dari efek kerjanya sebagai antioksidan. Penelusuran awal adanya potensi antioksidan dapat diukur besarnya IC_{50} atau *Inhibitor Concentration-50*.

Menurut Brand-Williams *et al.* (1995), IC_{50} adalah suatu senyawa yang dapat menghambat radikal bebas sebanyak 50%. Karena itu, semakin kecil nilai IC_{50} , maka potensi antioksidannya semakin besar. Aktivitas antioksidan tanaman yang didasarkan besarnya IC_{50} , diklasifikasikan ke dalam tiga kelompok yaitu:

1. tinggi ($IC_{50} < 20 \mu\text{g/ml}$),
2. sedang ($20 \mu\text{g/ml} < IC_{50} < 75 \mu\text{g/ml}$), dan
3. rendah ($IC_{50} > 75 \mu\text{g/ml}$).

Menurut Winarsi (2007) radikal bebas adalah atom atau molekul yang memiliki elektron tidak berpasangan (*unpaired electron*) pada kulit orbital terluarnya. Adanya elektron yang tidak memiliki pasangan tersebut menjadikan molekul tersebut bersifat tidak stabil, bahkan dapat dikatakan liar. Keliaran molekul tersebut tercermin pada aktivitasnya yang selalu berusaha mencari pasangan elektron secara radikal, yaitu mengambil elektron dari molekul lain yang berada di sekitarnya.

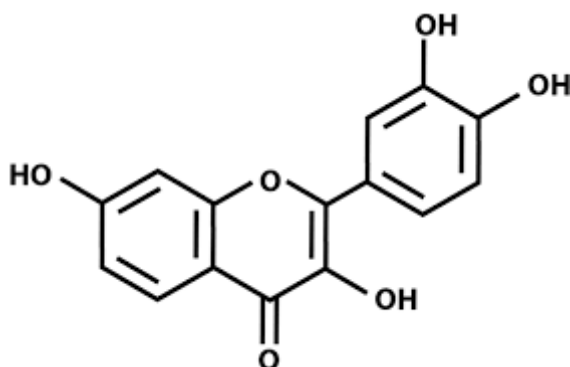
Sebenarnya tubuh telah diperlengkapi dengan antiradikal bebas atau antioksidan, yang berbentuk enzim, yaitu superoksida dismutase (SOD), katalase, dan glutathion peroksidase (GSH-Px). Ketiga enzim tersebut bekerja sama dalam meminimalisasi keberadaan radikal bebas, yaitu dengan cara memberikan atom hidrogen ke senyawa radikal, lalu mengubahnya menjadi senyawa yang lebih stabil (Winarsi, 2005; Winarsi 2007; Winarsi, 2014). Peran enzim-enzim antioksidan tersebut memperlambat laju autooksidasi dengan cara memutus rantai autooksidasi sehingga mengubah radikal menjadi lebih stabil. Hasilnya berupa radikal-radikal antioksidan stabil yang selanjutnya tidak memiliki energi untuk bereaksi dengan molekul lain membentuk radikal baru.

Di samping antioksidan enzimatis, juga terdapat antioksidan nonenzimatis. Antioksidan nonenzim dapat berupa senyawa nutrisi maupun nonnutrisi. Kedua kelompok antioksidan non enzim ini disebut juga antioksidan sekunder karena dapat diperoleh dari asupan bahan makanan. Selain glutathion, antioksidan sekunder dapat berupa vitamin C, E, A, β -karotene, asam urat, bilirubin, albumin, dan flavonoid (Winarsi, 2007; Winarsi 2014). Fungsi utama antioksidan sekunder ini adalah menangkap senyawa oksidan dan mencegah terjadinya reaksi berantai. Antioksidan sekunder tidak kalah pentingnya dengan antioksidan primer dalam hal menginduksi status antioksidan tubuh. Kaitannya dengan antioksidan, Winarsi *et al.* (2016a) menambahkan bahwa rimpang kapulaga mengandung senyawa flavonoid sebesar 325 mg/g ekstrak yang berpotensi sebagai antioksidan.

Flavonoid (Gambar 4) merupakan senyawa dengan kerangka dasar yang memiliki 15 atom C, dua cincin benzen yang terikat pada suatu rantai propana sehingga susunannya adalah C₆- C₃- C₆. Susunan ini akan menghasilkan tiga jenis struktur, yaitu 1,3 - diaril propan atau flavonoid, 1,2 - diaril propan atau isoflavonoid, dan 1,1 - diaril propan atau neoflavonoid.

B. Mekanisme Kerja Antioksidan Flavonoid Rimpang Kapulaga

Widowati *et al.* (2011) mengatakan bahwa mekanisme flavonoid sebagai antioksidan melalui dua cara, yaitu menekan pembentukan radikal bebas dengan cara menghambat enzim yang terlibat dalam produksinya dan meredam reaktivitas radikal bebas (*free radicals scavenger*). Stres oksidatif yang menyertai penderita pada beberapa penyakit degeneratif (Wellen dan Hotamisligil, 2005; Noronha *et al.*, 2005) berkaitan dengan banyaknya radikal bebas dalam tubuh sehingga menekan status antioksidan, bahkan memperpuruk kondisi penyakitnya. Stres oksidatif digambarkan oleh tingginya kadar MDA dan rendahnya aktivitas SOD, katalase, dan GSH-PX (Winarsi *et al.*, 2012b; Winarsi *et al.*, 2013b).



Gambar 4. Struktur Flavonoid.

Hasil pengujian menunjukkan bahwa kadar flavonoid dalam ekstrak rimpang kapulaga sebesar 325 mg/g (Winarsi *et al.*, 2016a) hampir tiga kali lipat kadarnya dalam ekstrak daun kapulaga (130 mg/g) (Winarsi *et al.*, 2012). Kemungkinan flavonoid dalam rimpang tersebut berkontribusi dalam meningkatkan aktivitas enzim antioksidan

SOD, katalase, maupun GSH-PX. Dalam hal ini flavonoid berperan sebagai *hydrogen-donating antioxidant* dan *free radical scavenger* terutama senyawa oksigen reaktif (SOR) maupun senyawa nitrogen reaktif (SNR) (McPhail *et al.*, 2003). Flavonoid juga bersifat *metal-chelating* yang membatasi Fe membentuk Fe-redoks aktif sehingga melindungi sel terhadap kerusakan oksidatif (Gong *et al.*, 2010). Meskipun demikian, mekanisme pertahanan antioksidan tersebut dapat melemah akibat suatu penyakit, terutama penyakit degeneratif.

Hertzog dan Tica (2012) menambahkan bahwa flavonoid memberikan efek menguntungkan dalam tubuh manusia yang tercermin dengan ditemukannya sejumlah flavonoid di dalam feses. Kemungkinan peran flavonoid rimpang kapulaga mirip dengan polifenol anggur, yang menghambat absorpsi MDA sehingga kadar MDA dalam plasma menurun.

Flavonoid dapat mempromosikan kerja antioksidan endogenus sebagai *radical scavenger* dengan berbagai mekanisme. Ketika flavonoid teroksidasi oleh radikal, maka senyawa radikal tersebut berubah menjadi lebih stabil dan kurang reaktif; artinya flavonoid mampu menstabilkan SOR. Flavonoid tertentu dapat secara langsung meredam radikal superoksida, sedangkan jenis flavonoid lainnya meredam radikal oksigen reaktif yang disebut peroksinitrit (Choi *et al.*, 2002). Kemampuan flavonoid rutin sebagai *radical scavenger* berkaitan dengan aktivitas penghambatannya terhadap enzim xanthine oxydase (van Hoorn *et al.*, 2002). Melalui mekanisme tersebut, flavonoid dapat menghambat terbentuknya LDL teroksidasi (LDL-Ox); artinya flavonoid berperan sebagai *lipid preventive* (Winarsi, 2014).

IV. MEKANISME ASAM ASKORBAT RIMPANG KAPULAGA SEBAGAI ANTIOKSIDAN

A. Pendahuluan

Baru-baru ini eksplorasi senyawa antioksidan yang alami dan aman berasal dari tanaman tercatat meningkat. Termasuk di antaranya vitamin C yang berasal dari rimpang kapulaga. Vitamin C adalah donor elektron, karena itu disebut juga sebagai agen pereduksi. Sebagai antioksidan, vitamin C atau asam askorbat menyumbangkan dua elektron dari ikatan ganda antara karbon kedua dan ketiga dari molekul 6-karbon. Setelah menyumbangkan elektron, lalu mencegah senyawa lain dari oksidasi, tetapi dirinya teroksidasi (Heo *et al.*, 2008; Kang *et al.*, 2008). Perlu diketahui ketika vitamin C menyumbangkan elektron, maka elektron miliknya akan hilang secara berurutan. Bersamaan hilangnya satu elektron tersebut, maka terbentuk senyawa radikal asam semi dehidroaskorbat atau radikal askorbil. Dibandingkan dengan radikal bebas lainnya, radikal askorbil relatif stabil dengan *half-life time* 10^{-5} detik, tetapi aktivitasnya berkurang. Kemungkinan sifat seperti ini yang memperjelas disukainya asam askorbat sebagai antioksidan.

Umumnya radikal bebas yang berbahaya dapat berinteraksi dengan askorbat. Reaktivitas radikal bebas tersebut kemudian menjadi berkurang, demikian pula radikal askorbil yang terbentuk juga menjadi kurang reaktif. Berdasar sifat kimia tersebut, asam askorbat dikenal sebagai *free radical scavenger* yang baik (Buettner dan Moseley, 1993).

Radikal askorbil dengan elektronnya yang tidak berpasangan bukan merupakan senyawa dengan *half-life* yang panjang, karena setelah kehilangan elektronnya yang kedua, maka senyawa yang

terbentuk adalah asam dehidroaskorbat. Stabilitas asam dehidroaskorbat bergantung pada suhu dan pH meskipun hanya dalam hitungan menit (Washko *et al.*, 1993).

Asam dehidroaskorbat memiliki beberapa bentuk struktur yang berbeda (Tolbert dan Ward, 1982), tetapi bentuk dominannya secara *in vivo* belum jelas. Pembentukan radikal asam askorbil dan dehidroaskorbat dimediasi oleh berbagai oksidan dalam sistem biologi, termasuk molekul oksigen, superoksida, radikal hidroksil, asam hipoklorit, SNR, logam besi, dan tembaga. Setelah pembentukannya (radikal asam askorbil dan dehidroaskorbat) berkurang, selanjutnya akan kembali menjadi asam askorbat melalui tiga jalur enzim terpisah dan menekan pembentukan senyawa biologis (glutathion) dalam sistem.

Dalam tubuh manusia, tereduksinya kembali radikal menjadi asam askorbat terjadi secara parsial karena asam askorbat yang teroksidasi tidak semuanya dapat tereduksi kembali. Beberapa asam dehidroaskorbat dapat dimetabolisme melalui proses hidrolisis, kemudian hilang. Bila proses reduksi terjadi sempurna, tentunya manusia tidak akan mengalami *scurvy*.

Bila radikal asam dehidroaskorbat tidak tereduksi kembali menjadi asam askorbat, maka radikal tersebut akan dihidrolisis secara *irreversible* menjadi asam 2,3 diketogulonat. Senyawa ini terbentuk karena struktur cincin lakton sebagai bagian dari asam askorbat, radikal askorbil, dan asam dehidroaskorbat, bersifat *ruptur* secara *irreversible*. Asam 2,3-diketogulonat selanjutnya akan dimetabolisme menjadi xilosa, xilonat, lixonat dan oksalat (Lewin, 1976). Pembentukan oksalat tersebut memiliki efek klinis secara nyata karena hiperoksaluria (over ekskresi oksalat) dapat mengakibatkan endapan batu oksalat di ginjal pada beberapa orang.

Dalam tubuh manusia vitamin C bertindak sebagai donor elektron untuk delapan enzim yang berbeda (Levine, 2000). Untuk beberapa enzim, askorbat menambahkan elektronnya secara berurutan, diikuti dengan pembentukan *intermediate* radikal askorbil. Dari enzim-enzim tersebut, tiga di antaranya berpartisipasi dalam hidrosilasi kolagen (Prockop dan Kivirikko, 1995). Dalam reaksi-reaksi tersebut terjadi penambahan gugus hidroksil ke asam

amino prolin atau lisin dalam suatu molekul kolagen sehingga meningkatkan stabilitas struktur molekul *triple helix* kolagen. Dua enzim lainnya, yang bergantung pada vitamin C diperlukan untuk sintesis karnitin (Rebouche, 1991; Dunn *et al.*, 1984).

Karnitin adalah suatu transporter asam lemak memasuki ke dalam mitokondria untuk pembentukan ATP. Tiga enzim berikutnya yang bergantung pada vitamin C memiliki fungsi berikut. Enzim yang pertama berpartisipasi dalam biosintesis norepinefrin dari dopamin (Levine *et al.*, 1992); enzim yang kedua menambahkan gugus amida ke dalam hormon peptida sehingga meningkatkan stabilitasnya (Eipper *et al.*, 1993); enzim ketiga berperan dalam modulasi metabolisme tirosin (Englard dan Seifter, 1986).

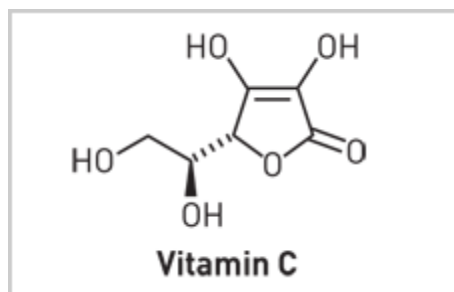
B. Antioksidan Vitamin C di dalam Tubuh

Vitamin C dapat teroksidasi oleh banyak senyawa yang berpotensi terlibat dalam penyakit manusia (Halliwell, 1999). Berikut ini adalah senyawa penerima elektron yang kemudian direduksi oleh vitamin C.

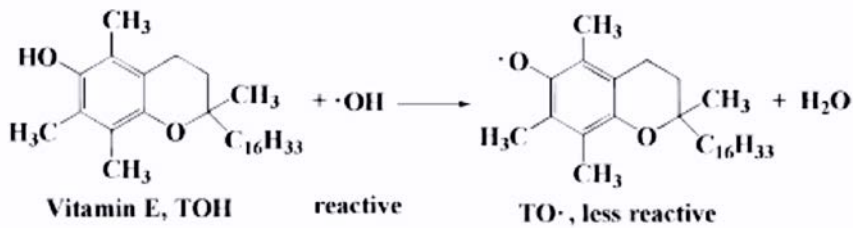
1. Senyawa dengan elektron tidak berpasangan (radikal) seperti radikal oksigen radikal (superoksida, radikal hidroksil, radikal peroksil), radikal sulfur, radikal nitrogen-oksigen. Kecuali radikal sulfur, senyawa tsb kadang-kadang disebut senyawa oksigen reaktif (SOR) dan senyawa nitrogen reaktif (SNR).
2. Senyawa yang reaktif (tetapi bukan radikal), termasuk senyawa asam hipoklorit, nitrosamin, asam nitrit, dan ozon.
3. Senyawa yang terbentuk melalui reaksi dengan salah satu dari enzim yang pertama kemudian bereaksi dengan vitamin C. Contohnya adalah pembentukan radikal alpha tokoferoksil yang dihasilkan ketika radikal eksogen berinteraksi dengan alpha tokoferol dalam LDL. Radikal tokoferoksil dapat tereduksi oleh askorbat kembali menjadi alpha tokoferol (Neuzil *et al.*, 1997).
4. Reaksi yang melibatkan logam transisi seperti Fe dan Cu. Misalnya, reduksi Fe oleh askorbat dapat menyebabkan pembentukan radikal lainnya melalui reaksi Fenton (Carr dan Frei, 1999). Di sisi lain, reduksi Fe dapat menjadi titik akhir reaksi. Contoh reduksi Fe terjadi selama absorpsi di usus (Lynch, 1997).

Vitamin C (Gambar 5) merupakan senyawa antioksidan larut dalam air. Berbicara tentang antioksidan, tentunya tidak lepas dengan istilah oksidan yang sering disebut radikal bebas. Yang dimaksud radikal bebas adalah atom atau molekul atau ion dengan elektron tidak berpasangan yang sangat aktif untuk bereaksi dengan molekul lain. Dalam sistem biologi, radikal bebas berasal dari molekul oksigen, nitrogen, dan sulfur. Radikal bebas merupakan bagian dari kelompok molekul yang disebut senyawa oksigen reaktif (SOR), senyawa nitrogen reaktif (SNR), dan senyawa sulfur reaktif (SSR). Radikal bebas yang termasuk SOR adalah anion superoksida (O_2^{\bullet}), radikal Perhidroksil (HOO^{\bullet}), radikal hidroksil (OH^{\bullet}), oksida nitrat, dan senyawa lainnya seperti hidrogen peroksida (H_2O_2), oksigen singlet (1O_2), asam hipoklorit ($HOCl$), dan peroksinitrit ($ONOO$) (Vajragupta *et al.*, 2004; Winarsi, 2007). SNR yang berasal dari oksida nitrat, melalui reaksi dengan O_2^{\bullet} , membentuk $ONOO$. Menurut Giles dan Jacob (2002) SSR mudah terbentuk dari senyawa tiol oleh reaksi dengan SOR.

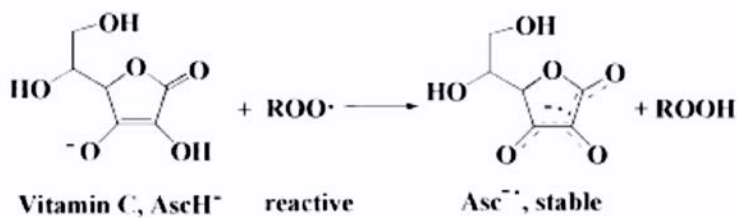
Vitamin C dalam fase air dan vitamin E dalam fase lipid dapat langsung bereaksi dengan/atau menetralkan radikal hidroksil, alkoksil, dan peroksil lipid (ROO^{\bullet}) lalu masing-masing membentuk H_2O , alkohol, dan lipid hidroperoksida. Vitamin E menjadi radikal fenil (Gambar 6), sedangkan vitamin C menjadi radikal askorbil (Asc^{\bullet}) (Gambar 7) yang sangat stabil karena strukturnya terdelokalisasi.



Gambar 5. Struktur Vitamin C.



Gambar 6. Radikal fenil.



Gambar 7. Radikal askorbil.

Vitamin C juga dapat menetralkan radikal kemudian membentuk antioksidan lain, seperti radikal glutation dan vitamin E. Vitamin C mudah diregenerasi dari Asc• dengan NADH atau NADPH dependen reduktase (Hossain dan Asada, 1985). Berbagai antioksidan dapat langsung bereaksi dengan SOR dan/atau radikal bebas *intermediate* yang disebabkan oleh SOR dan memutus reaksi berantai sehingga menghentikan kerusakan yang diinduksi SOR (DeFeudis *et al.*, 2003).

Vitamin ini berperan penting dalam meningkatkan sistem imun tubuh dan menangkal radikal bebas. Banyak terdapat sumber vitamin C, termasuk jeruk, jambu biji, pepaya, lemon, dan buah kiwi. Sebagai antioksidan, selain dapat memperbaiki sel tubuh, vitamin C juga melindungi jaringan kulit dari kerusakan akibat radikal bebas.

Dosis vitamin C per hari menurut *World Health Organization* (WHO) sebesar 45 mg; menurut *Food Standard Agency* di Inggris sebesar 40 mg; dan *National Academy of Sciences* di Amerika Serikat antara 60 - 95 mg. Di Amerika jumlah asupan maksimal yang masih dapat ditoleransi adalah 2.000 mg per hari. Saat ini *US recommended daily allowance* (RDA) untuk asam askorbat berkisar antara 100-120

mg/per hari untuk orang dewasa. Sumber terbaik vitamin C berasal dari buah segar, sayuran, dan jus. Segelas jus jeruk (125 ml) kira-kira mengandung 50 mg vitamin C. Selain jeruk, sumber vitamin C lainnya adalah kiwi, stroberi, paprika, dan sayuran brassica (seperti brokoli dan kubis). Meskipun sumber vitamin ini banyak terdapat di sekitar, tetapi masih juga terdapat orang yang mengalami defisiensi.

C. Mekanisme Kerja Antioksidan Vitamin C

Vitamin C merupakan suatu senyawa bioaktif yang bersifat *scavenger* terhadap radikal bebas terutama radikal superoksida (O_2^*) dan oksigen singlet. Pada konsentrasi rendah vitamin C dapat bereaksi langsung dengan radikal peroksil (LOO^*). Vitamin tersebut menekan proses aktivasi jalur poliol dan glikasi protein dalam tubuh sehingga produksi radikal bebas berkurang. Sebagai antioksidan, vitamin C memutus pemanjangan rantai radikal yang bersifat lipofilik, lalu bereaksi dengan radikal peroksida lipid sehingga terjadi penghambatan oksidasi asam lemak tidak jenuh terutama asam arakidonat (Winarsi, 2007).

Vitamin C sebagai *radical scavenger* dapat langsung bereaksi dengan anion superoksida, radikal hidroksil, oksigen singlet, dan lipid peroksida. Dalam hal ini vitamin C sebagai reduktor bekerja dengan cara mendonorkan satu elektronnya, kemudian berubah menjadi semidehidroaskorbat yang tidak reaktif. Senyawa tersebut mengalami reaksi disproporsionasi membentuk dehidroaskorbat yang bersifat tidak stabil. Vitamin C mampu menangkap radikal bebas hidroksil karena vitamin tersebut memiliki gugus pendonor elektron berupa gugus enadiol. Dehidroaskorbat ini selanjutnya terdegradasi membentuk asam oksalat dan asam treonat. Demikian vitamin C menghambat kerja radikal bebas; perannya sangat penting dalam menjaga integritas membran sel.

Vitamin C atau asam askorbat juga mampu mendonorkan dua elektron yang berasal dari ikatan rangkap antara karbon kedua dan ketiga. Radikal bebas yang mendapatkan elektron dari vitamin C berubah menjadi senyawa yang stabil. Vitamin C berubah menjadi bentuk radikal semi dehidroaskorbat atau radikal askorbil, tetapi tidak reaktif. Senyawa ini dapat larut di dalam air sehingga mudah dikeluarkan dari dalam tubuh.

Berdasarkan mekanismenya, vitamin C sebagai antioksidan tergolong *radical scavenger*. Dengan demikian, vitamin C merupakan antioksidan potensial yang mampu meredam radikal bebas sehingga sangat efektif mengurangi peroksidasi lipid dan kerusakan membran.

Begitu besar potensi antioksidan vitamin C, namun kadarnya dalam rimpang kapulaga rendah (0,73 mg/g) (Winarsi *et al.*, 2016a), jauh lebih rendah dibandingkan dengan kadarnya dalam batang kapulaga (5,6 mg/g) (Winarsi *et al.*, 2012), terlebih lagi dibandingkan dengan kadarnya dalam daun kapulaga (19,22 mg/g) (Winarsi, 2014). Karena itu diyakini bahwa potensi antioksidan vitamin C dalam rimpang kapulaga kurang berperan dibandingkan potensi flavonoid di dalamnya.

V. MANFAAT MINYAK ATSIRI RIMPANG KAPULAGA

A. Pendahuluan

Kapulaga merupakan salah satu jenis rempah-rempah Indonesia yang menjadi komoditas ekspor. Di Kabupaten Banyumas, kapulaga diperjualbelikan dalam bentuk biji basah dan kering, tetapi di tingkat dunia perdagangan umumnya dalam bentuk biji kering dan minyak atsiri (Suratman *et al.*, 1997).

Minyak atsiri merupakan campuran kimiawi yang bersifat volatil (mudah menguap) yang terdapat pada berbagai tanaman (Harborne, 1980). Secara umum minyak atsiri diketahui sebagai minyak eteris atau *aetheric oil*, minyak esensial, ataupun minyak aromatik yang berbentuk cairan kental pada suhu ruang, dan mudah menguap sehingga menimbulkan aroma yang khas. Seringkali minyak atsiri dimanfaatkan sebagai bahan dasar wangi-wangian atau minyak gosok alami. Karena itu dalam perdagangan, hasil sulingan minyak atsiri dikenal sebagai bibit minyak wangi.

Minyak atsiri dikatakan mudah menguap karena memiliki titik uap yang rendah. Komponen penyusunnya mampu memengaruhi saraf manusia (terutama di hidung) sehingga seringkali memberikan efek psikologis tertentu. Setiap senyawa penyusunnya memberikan efek khusus sehingga campurannya menghasilkan rasa atau aroma yang berbeda-beda.

Secara kimiawi, minyak atsiri merupakan campuran berbagai senyawa, akan tetapi suatu senyawa tertentu bertanggung jawab atas aroma tertentu pula. Sebagian besar minyak atsiri termasuk dalam golongan senyawa organik terpen dan terpenoid yang larut dalam lemak sehingga bersifat lipofilik. Minyak atsiri juga dapat dimanfaatkan sebagai penyedap kue-kue, gula-gula, parfum, dan obat-obatan guna menyembunyikan rasa pahit. Ada pula yang memanfaatkannya sebagai bahan baku pembuatan *oil of cardamom*

yang dijual kembali sebagai penyedap minuman botol maupun makanan kaleng (Suratman *et al.*, 1997). Telah diketahui bahwa seluruh bagian tanaman seperti bunga, buah, batang, dan akar rempah-rempah mengandung minyak atsiri yang memiliki bau khas.

Minyak atsiri kapulaga dapat diambil dengan cara penyulingan ataupun ekstraksi. Di Indonesia, tanaman kapulaga sangat mudah dibudidayakan, tetapi kualitas minyak atsiri yang diproduksi oleh petani lokal belum dapat disejajarkan dengan produk luar negeri. Karena itu, pemasarannya juga kalah bersaing dengan produk India atau negara lainnya.

B. Senyawa dalam Minyak Atsiri Rimpang Kapulaga

Kapulaga memiliki aroma/bau yang sedap sehingga orang Inggris menyebutnya sebagai *grains of paradise*. Aroma sedap ini berasal dari kandungan minyak atsirinya. Menurut Fachriyah dan Sumardi (2007) dalam minyak atsiri biji kapulaga terkandung 5 komponen, yaitu 5 α -pinena, β -pinena, p-cimena, cineol, dan terpineol. Berbeda halnya dengan yang diperoleh Marongiu *et al.* (2004) yang telah mengeksplorasi minyak atsiri biji *Elettaria cardamomum* (L.) (kapulaga sebrang), di dalamnya mengandung sedikit waxes, alpha-terpinyl acetate 42,3%, 1,8-cineole 21,4%, linalyl acetate 8,2%, dan linalool 5,4%, limonene, 36,4%, 1,8-cineole 23,5%, terpinolene 8,6%, dan myrcene 6,6%. Berikut lima senyawa yang umumnya terdapat dalam minyak atsiri biji kapulaga.

1. Borneol (sejenis terpen) berbau kamper seperti yang tercium dalam getah pohon kapur barus.
2. Alfa-terpinil asetat, yang harum seperti bau jeruk pectigrain.
3. Limonen, yang harum seperti bau jeruk keprok.
4. Alfa terpinen, yang harum seperti jeruk sitrun.
5. Sineol, yang sedap agak pedas menghangatkan seperti minyak kayu putih.

Kombinasi bau kamper, jeruk pectigrain, jeruk keprok, jeruk sitrun, dan minyak kayu putih membentuk aroma khas kapulaga.

C. Manfaat Minyak Atsiri Kapulaga bagi Kesehatan

Minyak atsiri yang diekstrak dari biji kapulaga *Elettaria cardamomum* memiliki beberapa manfaat kesehatan, yaitu:

1. mengurangi kejang;
2. menetralkan efek buruk kemoterapi dan antikarsinogen. Kandungan fitokimianya seperti diindolilmetan dan indol-3-karbinol sangat efektif mencegah kanker prostat, kanker payudara, dan kanker ovarium;
3. mengurangi rasa mual;
4. sebagai antiseptik, antibakteri, dan afrodisiak. Zat gizi termasuk minyak atsirinya dapat mencegah kerusakan yang disebabkan oleh radikal bebas, sehingga mampu menghambat pembentukan keriput dan tampak awet muda. Jerawat dan flek hitam juga dapat dicegah dengan minyak atsiri, demikian pula untuk mempertahankan kesehatan kulit dari alergi;
5. memperbaiki sistem pencernaan, gangguan perut, stimulan dan diuretik;
6. mengatasi kembung;
7. mencegah keropos tulang. Untuk menjaga pengeroposan tulang, ada dua zat dalam kapulaga yang sangat diperlukan, yaitu vitamin C dan Mangan (Mn), utamanya bagi wanita di setelah memasuki masa menopause;
8. menghilangkan masuk angin, bau mulut (air rebusan bahan-bahan, diminum);
9. sebagai *mouth freshener*, komponen utama minyak atsiri yang berperan adalah sabinene, limonene, terpenene, eugenol, cineol, nerol, geraniol, linalool, nerodilol, heptenone, borneol, alpha terpineol, beta terpineol, terpinyl asetat, alpha pinene, myrcene, simen, neryl asetat, methyl heptenone, linalyl asetat dan heptacosane. Karena itu dengan mengunyah kapulaga atau rimpangnya dapat menyebabkan mulut berbau harum, bahkan nyeri pada gigi juga dapat dicegah oleh kapulaga. Senyawa antibakterinya juga mampu mencegah infeksi pada gusi;
10. menghentikan/menghilangkan muntah-muntah, radang lambung (maag), batuk influenza, demam, rematik, asam urat, pegal linu, dan hernia (Shahar, 2014);

11. sebagai obat batuk. Khasiat minyak atsiri kapulaga sebagai obat batuk berkaitan dengan kandungan di dalamnya seperti sineol, terpineol, borneol, protein, gula, lemak, silikat, beta-kamfer, sebinena, mirkena, mirtenal, karvona, terpinil asetat, dan kersik. Minyaknya dapat membantu mengatasi flu, batuk, bronkitis, dan asma, karena memberikan efek menenangkan dan menghangatkan, serta membantu mengencerkan dahak sehingga dapat mengurangi penyumbatan pada hidung dan tenggorokan.

Biji kapulaga yang diambil sebelum buah masak benar dapat dimanfaatkan sebagai obat. Dalam dunia obat-obatan, biji yang telah dikeringkan dinamakan semen cardamomi. Selain bijinya, yang dapat digunakan untuk obat adalah bagian akar, buah, batang, dan baru-baru ini rimpangnya (Winarsi *et al.*, 2016a; 2016b). Di kalangan farmasi kuno, biji kapulaga (*Cardamomi fructus*) ditambahkan ke dalam ramuan obat masuk angin karena senyawa sineol yang berbau kayu putih menunjukkan sifat karminatif (penghalau gas) dalam perut dan usus. Beberapa pabrik bumbu juga mengekstrak minyak asiri biji kapulaga menjadi oil of cardamom kemudian dikemas dalam botol. Dalam bentuk minyak tersebut, kapulaga dipakai untuk penyedap soft drink dan es krim di Amerika. Kemungkinan minyak atsiri dalam rimpang kapulaga tidak berbeda dengan yang terkandung dalam biji kapulaga, yaitu dapat mencegah terbentuknya gas pada perut. Dengan demikian rimpang kapulaga juga dapat mencegah perut kembung, bahkan luka lambung yang disebut ulkus dapat diobati oleh cineol, salah satu jenis minyak atsiri yang terdapat pada Kapulaga. Cineol juga dilaporkan bermanfaat sebagai anti-bakteri.

Minyak atsiri tepung rimpang kapulaga sebesar 0,05 % (v/b) (Winarsi *et al.*, 2016a). Nilai tersebut jauh di bawah kandungannya dalam biji kapulaga, yaitu 1,2% (v/b) (Fachriyah dan Sumardi, 2007), terlebih lagi bila dibandingkan dengan temuan Stahl (1985) dan Haris (1987) yang kadarnya mencapai 2 – 8 %. Meskipun kadarnya dalam rimpang tersebut rendah, namun dapat dikatakan tinggi bila dibandingkan dengan kadarnya dalam daun kapulaga yang ternyata tidak terdeteksi adanya minyak atsiri (Winarsi *et al.*, 2012).

Minyak kapulaga dapat mengurangi oedem pada kaki tikus yang diinduksi karagenan. Minyak esensial kapulaga juga telah diuji potensinya dalam enzim mikrosomal, yaitu dapat menekan pembentukan DNA adduct yang diakibatkan aflatoksin-B1. Modulasi enzim tersebut berkaitan dengan potensi senyawa dalam minyak kapulaga sebagai antikanker. Semua pernyataan ini membuktikan bahwa komponen dalam kapulaga memiliki potensi antiinflamasi. Meskipun belum ada data kandungan kimia rimpang kapulaga secara detil, setidaknya ada gambaran kandungannya di dalam biji yang ternyata banyak mengandung senyawa antioksidan.

Minyak kapulaga juga dapat dimanfaatkan untuk bahan pembuat balsem, penambah flavor dan aroma pada makanan, minuman, ataupun jamu untuk kesehatan (Widianto, 2015). Rao *et al.* (2015) menambahkan bahwa biji kapulaga (*Elettaria cardamomum*) mengandung berbagai mineral penting seperti kalsium, kalium, dan natrium sehingga minyak cardamom berharga mahal. Secara luas, minyak cardamom digunakan sebagai penyegar mulut, tetapi juga memiliki manfaat tambahan seperti antispasmodik yang sangat efektif dalam menyembuhkan kejang otot dan saluran pernafasan. Selain itu juga berfungsi sebagai antimikroba dan antiseptik sehingga dimanfaatkan untuk perawatan kulit kepala. Minyak cardamom tidak hanya memperbaiki saluran pencernaan, tetapi juga seluruh sistem. Minyak esensial kapulaga menyehatkan fungsi lambung dan bermanfaat untuk mempertahankan sekresi cairan lambung, asam, dan empedu. Minyak cardomum baik untuk mengobati infeksi kulit kepala. Berdasar sifat desinfektan, minyak tersebut sangat cocok bagi seseorang yang senang olahraga secara teratur. Minyak atsiri tersebut sangat baik untuk antiketombe karena sifatnya yang mampu membersihkan kulit kepala. Berdasar potensinya sebagai antioksidan dan antiseptik tersebut, gangguan ketombe di kulit kepala dapat diatasi.

Komponen dalam minyak atsiri kapulaga juga mampu menginduksi sistem kekebalan tubuh (imun), membantu menghasilkan sel darah merah, dan memperbaiki metabolisme energi sel. Selain membantu kesehatan jantung, komponen dalam minyak atsiri memberikan nutrisi untuk kulit kepala sehingga menyehatkan kulit

kepala dan rambut. Karena itu, bila menginginkan hair lightening dengan bahan-bahan alami, maka minyak kapulaga adalah minyak esensial yang tepat digunakan. Dalam penggunaannya dapat dicampurkan bersama dengan madu dan air, serta kayu manis, lalu digosokkan pada rambut, maka rambut akan mengilap. Dapat pula dilakukan dengan meramu atau menambahkan minyak cardamom dengan kayu manis, cengkih, jeruk, mawar, dan minyak kenanga.

Terdapat beberapa resep berbasis minyak kapulaga, untuk mengilapkan rambut dan atau membersihkan kulit kepala dengan sempurna. Berikut ini adalah resep *natural hair lightener*.

1. Dua cangkir cuka vinegar,
2. Satu cangkir madu uncooked,
3. Satu sdm aquabides, dan
4. Satu sdm cardamom.

Keempat bahan tersebut dicampur semua, kemudian diaplikasikan pada rambut yang masih basah. Rambut kemudian ditutup dengan cara di bungkus hair cup plastik. Untuk mengamankan bungkus tersebut, kepala di bungkus handuk. Dibiarkan semalam, kemudian di pagi harinya rambut dicuci.

Berikut resep *Conditioning beard oil*

1. 15 ml minyak argan,
2. 15 ml minyak jojoba,
3. 4 tetes minyak esensial kapulaga,
4. 7 tetes minyak esensial cendana,
5. 4 tetes minyak esensial jeruk,
6. 3 tetes minyak esensial bergamot.

Bahan-bahan tersebut diaduk rata dan diaplikasikan pada Beard untuk memperlunak atau memperhalus. Tidak hanya produk-produk tersebut, karena minyak cardamom juga menjadi salah satu komponen Chai Tea yang di dalamnya tersusun atas flavor alami dan bahan sintesis propylene glycol, alkohol, Cardamom oil dan minyak atsiri diciptakan oleh DancingHeretik (2012).

Bermacam-macam komponen terkandung dalam minyak atsiri biji kapulaga, akan tetapi hingga saat ini belum diketahui komponen dalam minyak atsiri rimpang kapulaga. Kemungkinan komponen tersebut tidak berbeda dengan yang terdapat dalam biji, tetapi kadarnya berbeda.

VI. RIMPANG KAPULAGA POTENSIAL SEBAGAI INGREDIEN MINUMAN FUNGSIONAL

A. Pendahuluan

Pangan fungsional adalah pangan yang memiliki tiga fungsi, yaitu fungsi primer, sekunder, dan tersier (Astawan, 2011). Fungsi primernya adalah makanan dapat memenuhi kebutuhan gizi yang meliputi karbohidrat, protein, lemak, vitamin, dan mineral, sedangkan fungsi sekunder artinya makanan atau minuman dapat diterima oleh konsumen secara sensoris. Yang dimaksud fungsi tersier adalah makanan memiliki fungsi untuk menjaga kesehatan, mengurangi terjadinya suatu penyakit, dan menjaga metabolisme tubuh. Dengan demikian, makanan fungsional dikonsumsi bukan berupa obat (serbuk), tetapi dalam bentuk makanan/minuman. Menurut Muchtadi dan Wijaya (1996), persyaratan suatu produk dapat dikatakan sebagai pangan fungsional adalah

1. sebagai produk pangan (tidak berbentuk kapsul, tablet, atau bubuk) dan berasal dari bahan (ingredien) alami;
2. dapat dan layak dikonsumsi sebagai bagian dari diet atau menu sehari-hari;
3. mempunyai fungsi tertentu pada saat dicerna, serta dapat memberikan peran dalam proses metabolisme, seperti:
 - a. memperkuat mekanisme pertahanan tubuh,
 - b. mencegah penyakit tertentu,
 - c. membantu mengembalikan kondisi tubuh setelah sakit tertentu (*recovery*),
 - d. menjaga kondisi fisik dan mental, serta
 - e. memperlambat proses penuaan (*aging*).

Sebenarnya konsep pangan fungsional telah ada sejak zaman Hipocrates, yaitu dengan adanya slogan *Let's your food be your medicine, and Let's your medicine be your food*. Produk pangan fungsional pada saat itu dikembangkan di beberapa negara Asia, yaitu Jepang, Korea, dan Tiongkok (DeBusk, 2002), tetapi perhatian secara global mengenai fungsi khusus makanan untuk kesehatan, baru terjadi dalam dua dasa warsa terakhir ini. Di berbagai negara makanan fungsional juga sering disebut dengan berbagai istilah lain misalnya:

- a. *nutraceutical*,
- b. *vitafood*,
- c. *phytofood*,
- d. *pharmafood*,
- e. *designer food*, dan
- f. *food for specified health use (FOSHU)*.

Menurut Badan POM RI, pangan fungsional didefinisikan sebagai pangan yang secara alami ataupun telah melalui pemrosesan mengandung satu atau lebih senyawa bioaktif berdasar kajian ilmiah dan dianggap memiliki fungsi fisiologis tertentu yang bermanfaat bagi kesehatan. Pangan fungsional dikonsumsi sebagaimana layaknya makanan atau minuman dan memiliki karakteristik sensori berupa penampakan, warna, tekstur, dan citarasa yang dapat diterima konsumen. Pangan fungsional tidak boleh bersifat kontraindikasi dan tidak memberikan efek samping pada jumlah penggunaan yang dianjurkan pada metabolisme zat gizi lainnya.

Sifat fungsional dalam pangan fungsional disebabkan oleh adanya komponen bioaktif yang terdapat dalam bahan nabati (misalnya serat pangan, inulin, fruktooligosakarida (FOS) dan antioksidan) ataupun bahan hewani (asam eikosapentaenoat (EPA), asam dokosaheksaenoat (DHA), dan *Conjugated Linoleic Acid (CLA)*). Sifat fungsional juga dapat disebabkan oleh adanya mikroorganisme yang memiliki sifat menguntungkan di dalam sistem pencernaan, misalnya probiotik. Komponen bioaktif banyak terdapat pada berbagai jenis tanaman. Karena itu, Indonesia sebagai negara yang kaya akan flora sangat potensial sebagai negara penginisiasi dan pengembang makanan fungsional.

Baru-baru ini banyak dikembangkan penelitian mengenai komponen bioaktif dalam berbagai tanaman misalnya kacang-kacangan (Marsono *et al*, 2005a), umbi-umbian (Marsono *et al*, 2005b), dan buah-buahan. Menurut Gibson dan Fuller (1998) dan Marsono (2008), bahan makanan dapat dibuat lebih fungsional dengan empat cara berikut:

1. mengurangi komponen yang memiliki efek negatif secara fisiologis (misal alergi, toksik dan mutagenik);
2. menaikkan konsentrasi komponen yang mempunyai efek menguntungkan (misal serat pangan);
3. menambahkan ingredien yang telah diketahui keuntungannya (misal vitamin dan mineral);
4. menggantikan sebagian komponen negatif dengan komponen lain yang berefek positif tanpa mengganggu efek gizinya, misal penggantian lemak dengan karbohidrat tertentu (sebagai sumber kalori).

B. Senyawa Bioaktif Rimpang Kapulaga dan Klaim Kesehatan

Winarsi *et al*. (2016a) telah melaporkan adanya tiga komponen bioaktif dalam rimpang kapulaga, yaitu flavonoid, vitamin C, dan minyak atsiri. Beberapa peneliti melaporkan ketiga komponen bioaktif tersebut memiliki efek kesehatan seperti dipaparkan pada Tabel 1 berikut.

Tabel 1. Komponen Bioaktif Rimpang Kapulaga dan Klaim Kesehatan

Penyakit	Flavonoid	Vitamin C	Minyak atsiri	Pustaka
Aterosklerosis	+	+	+	Toshima <i>et al.</i> , 2000; Salvamani <i>et al.</i> , 2014; Martin & Frei, 1997;
Diabetes	+	+	+	Pari & Latha, 2005; Pattabiraman & Muthukumaran, 2011; Vessal <i>et al.</i> , 2003; Winarsi <i>et al.</i> , 2014; Kaleem <i>et al.</i> , 2006;

Penyakit	Flavonoid	Vitamin C	Minyak atsiri	Pustaka
Cardiovascular Disease	+	+		Dong <i>et al.</i> , 2011; Giugliano, 2000; Middleton <i>et al.</i> , 2000
Cataract		+		Halliwell dan Gutteridge (1999)
Fungsi imun	+	+	+	Winarsi <i>et al.</i> , 2016a; Middleton <i>et al.</i> , 2000; Berger <i>et al.</i> , 1997;
Antioksidan	+	+	+	van Hoorn <i>et al.</i> , 2002; Choi <i>et al.</i> , 2002; Pietta, 2000; Agati <i>et al.</i> , 2012; Miyake <i>et al.</i> , 2000; Winarsi <i>et al.</i> , 2016b; Chen <i>et al.</i> , 2000; Carr and Frei, 1999; Berger <i>et al.</i> , 1997.
Cancer	+	+	+	Singhal <i>et al.</i> , 1995; Middleton <i>et al.</i> , 2000; Bhattacharjee & Chatterjee, 2013.

Catt: +, memberikan efek positif pada penyakit tersebut.

1. Flavonoid Rimpang Kapulaga dan Manfaatnya bagi Kesehatan

Flavonoid secara umum diyakini sebagai antioksidan. Antioksidan dibedakan menjadi dua macam, yaitu antioksidan dalam sistem pangan dan antioksidan dalam sistem biologis. Secara prinsip keduanya sama, yaitu suatu senyawa yang dapat mencegah proses oksidasi. Tetapi, terkait dengan pangan fungsional, antioksidan yang dimaksud adalah antioksidan dalam sistem biologis (Astawan, 2011; Muchtadi dan Wijaya, 1996).

Antioksidan dalam sistem biologis didefinisikan sebagai suatu senyawa yang dapat melindungi sel tubuh dari kerusakan sebagai akibat proses oksidasi. Secara prinsip sebenarnya di dalam tubuh kita terjadi oksidasi yang pada tingkat tertentu mengakibatkan gangguan kesehatan. Adanya antioksidan dalam

makanan yang dikonsumsi dapat membantu mengatasi kemungkinan dampak oksidasi tersebut. Antioksidan dapat diperoleh dengan sintesis atau secara alamiah. Secara alami antioksidan dapat diperoleh dari berbagai bahan pangan kaya antioksidan. Pangan fungsional yang di dalamnya terkandung antioksidan yang memadai dapat membantu meningkatkan pertahanan tubuh. Banyak jenis antioksidan alami terdapat di berbagai bahan pangan, antara lain kelompok karotenoid, flavonoid, dan fenolat.

Komponen pangan fungsional yang banyak dikembangkan oleh para peneliti sampai saat ini adalah flavonoid. Flavonoid banyak ditemukan dalam buah-buahan dan sayuran. Yang mungkin belum banyak dilirik adalah flavonoid rimpang kapulaga.

2. Minyak Atsiri Rimpang Kapulaga dan Sifatnya

Minyak atsiri adalah minyak dari tanaman yang komponennya secara umum mudah menguap sehingga sering disebut juga sebagai minyak terbang. Minyak atsiri atau *etherial oil* atau minyak eteris, sifatnya mirip eter. Dalam bahasa internasional biasa disebut *essential oil* (minyak essence) karena bersifat khas sebagai pemberi aroma/bau. Definisi ini dimaksudkan untuk membedakan minyak atsiri dengan minyak lemak karena berbeda asal tanaman penghasilnya. Sifat minyak atsiri adalah sebagai berikut:

- a. dapat didestilasi,
- b. tidak meninggalkan noda,
- c. tidak tersabunkan,
- d. tidak tengik, dan
- e. tidak mengandung asam.

Minyak atsiri yang baru selesai didestilasi umumnya tidak berwarna atau berwarna pucat. Namun, penyimpanan jangka panjang dan tidak terkontrol menyebabkan minyak menjadi berwarna, mulai dari kuning tua hingga coklat. Untuk menghindari kerusakan seperti itu dapat diatasi dengan cara disimpan pada wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya, di tempat kering dan sejuk, ataupun disimpan dalam wadah dengan volume penuh.

Kandungan kimia semua minyak atsiri merupakan campuran dan tidak pernah dalam bentuk tunggal, demikian pula minyak kapulaga mengandung lima komponen besar, yaitu cineol, borneol, limonen, alfa-terpinil asetat, dan alfa terpinen. Cineol berbau sedap, tetapi pedas seperti minyak kayu putih. Borneol berbau kamper seperti kapur barus; limonen harum seperti jeruk keprok; alfa-terpinilasetat berbau jeruk purut; sedangkan alfa terpinen berbau jeruk citrun. Campuran dari kelima komponen tersebut yang membuat aroma khas kapulaga. Komponen penyusun minyak atsiri berbentuk seperti berikut.

- a. monoterpen, yang berbentuk asiklis dan siklis,
- b. seskuiterpen, dan
- c. senyawa fenil propanoid.

Terdapat beberapa metode penyarian minyak atsiri bergantung pada jenis dan sifat bahan baku, serta minyak atsirinya. Beberapa metode umum yang biasa digunakan adalah destilasi (air, uap, dan air-uap), pengepresan, ekstraksi, enfleurasi, dan hidrolisis glikosida tertentu.

3. Vitamin C Rimpang Kapulaga dan Manfaatnya bagi Kesehatan

Vitamin C dalam keadaan murni berbentuk kristal putih dengan berat molekul 176,13 dan rumus molekul $C_6H_8O_6$. Vitamin C mudah teroksidasi secara reversibel membentuk asam dehidro-L askorbat dan kehilangan dua atom hidrogen. Strukturnya mirip dengan struktur monosakarida, tetapi mengandung gugus enadiol. Di alam, vitamin C terdapat dalam dua bentuk, yaitu L-asam askorbat (bentuk tereduksi) dan L-asam dehidro askorbat (bentuk teroksidasi). Terjadi oksidasi secara reversibel dari L-asam askorbat menjadi L-asam dehidro askorbat bila vitamin tersebut bersentuhan dengan Cu, panas, atau alkali. Kedua bentuknya aktif secara biologis, tetapi dalam bentuk tereduksi aktivitasnya lebih besar (Almatsier, 2004). Dalam bentuk isomer-L, vitamin larut air ini memiliki aktivitas lebih besar dibandingkan dengan bentuk isomer D. Aktivitas vitamin C bentuk D hanya 10% dari aktivitas isomer L.

Vitamin C banyak ditemukan dalam jaringan tanaman dan daun-daun berwarna hijau. Dosis yang dianjurkan untuk konsumsi vitamin C adalah 30-45 mg/hari untuk anak-anak, 60 mg/hari untuk wanita dewasa, dan 60 mg/hari untuk pria dewasa. Pada RDA (*Recommended Dietary Allowances*), anjuran konsumsi vitamin C adalah 60-100 mg/hari, sedangkan untuk pengobatan dosisnya mencapai 1.000-2.000 mg/hari.

Dari sekian banyak vitamin yang ada di alam, vitamin C adalah penting dalam diet manusia, karena vitamin ini memiliki banyak manfaat, yaitu

- a. penguat sistem imun tubuh,
- b. obat *Common Cold*,
- c. sintesis kolagen, dan
- d. sebagai antioksidan.

Rimpang kapulaga mengandung vitamin C sebesar 0,73 mg/g ekstrak (Winarsi *et al.*, 2016a). Vitamin C merupakan suatu donor elektron dan agen pereduksi. Disebut juga sebagai antioksidan karena dengan mendonorkan elektronnya, vitamin ini dapat mencegah molekul dalam tubuh tidak teroksidasi. Ketika memberikan elektronnya kepada senyawa oksidan, vitamin C tersebut akan teroksidasi sehingga menghasilkan asam dehidroaskorbat. Meskipun demikian, radikal askorbil yang terbentuk (suatu senyawa dengan elektron tidak berpasangan) dan asam dehidroaskorbat dapat tereduksi kembali menjadi asam askorbat dengan bantuan enzim 4-hidroksi fenil piruvat dioksigenase. Di dalam tubuh, reduksinya terjadi secara parsial sehingga asam askorbat yang telah teroksidasi tidak seluruhnya kembali menjadi asam askorbat.

Ketika produk yang mengandung vitamin C dikonsumsi, maka vitamin tersebut akan diserap di saluran cerna melalui mekanisme transpor aktif (Sherwood, 2000). Namun, vitamin larut air ini tidak disimpan oleh tubuh karena segera diekskresikan melalui urin.

Selain adanya kandungan senyawa antioksidan berbentuk flavonoid, vitamin C, dan minyak atsiri didalamnya; rimpang kapulaga dapat diyakini berpotensi sebagai ingredien pangan

fungsional bila terbukti memberikan efek nyata bagi kesehatan. Untuk mengetahui efek tersebut, maka rimpang kapulaga harus diuji secara *in vivo* dalam tubuh hewan percobaan atau tubuh manusia (Astawan, 2011).

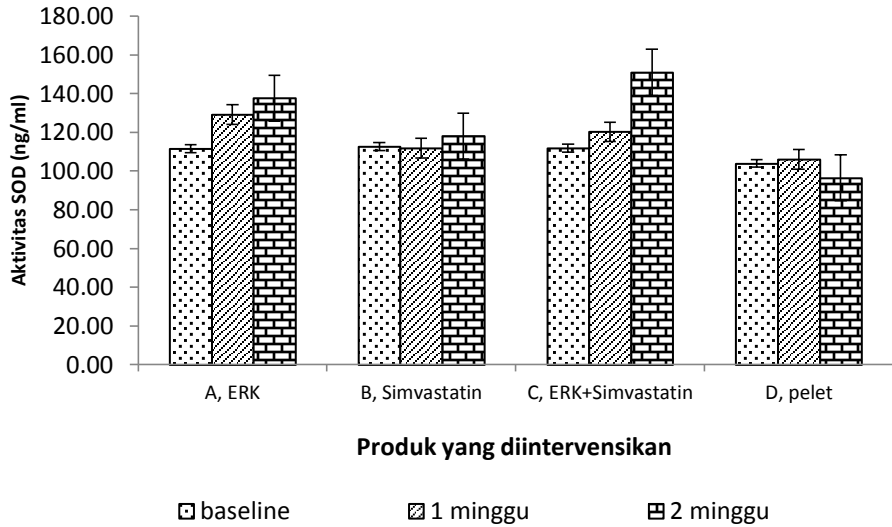
VII. UJI *in vivo* RIMPANG KAPULAGA

A. Pendahuluan

Pengujian secara *in vivo* dilakukan pada hewan percobaan, dengan tujuan untuk mendukung potensi antioksidan rimpang kapulaga dapat memberikan fungsi khusus di dalam tubuh. Namun, hingga saat ini di Indonesia belum ada laboratorium yang selalu menyiapkan hewan percobaan dengan kondisi tertentu, karena itu untuk mengetahui efek fungsional rimpang kapulaga pada hewan coba, harus dilakukan penginduksian lebih dahulu untuk mendapatkan hewan coba aterosklerosis. Dalam hal ini tikus *Sprague Dawley* diinduksi adrenalin dan kuning telur (Winarsi *et al.*, 2015). Dengan induksi tersebut tikus mengalami aterosklerosis, yang salah satunya ditunjukkan oleh tingginya kadar kolesterol dan rendahnya kadar HDL. Selain itu, tikus aterosklerosis kadar MDA-nya tinggi, sebaliknya aktivitas SOD rendah (Winarsi *et al.*, 2016b). Kondisi demikian menunjukkan bahwa dalam kondisi aterosklerosis, status antioksidannya rendah. Lebih dari itu, status imunnya menurun yang tercermin pada tingginya LDL-ox, IL-6, dan CRP. Oleh sebab itu, perlu penanganan dengan rimpang kapulaga kaya antioksidan.

B. Efek rimpang kapulaga terhadap status antioksidan dan status imun tikus aterosklerosis

Tikus yang diberi rimpang kapulaga selama dua minggu, aktivitas SOD dalam plasmanya meningkat (Gambar 8), sedangkan tikus percobaan yang diberi simvastatin (yang telah diyakini sebagai obat antikolesterol) tidak memberikan efek pada SOD, tetapi kombinasinya dengan rimpang kapulaga dapat meningkatkan aktivitas enzim tersebut (Winarsi *et al.*, 2016a). Temuannya membuktikan bahwa flavonoid rimpang kapulaga berperan dalam memperbaiki status antioksidan pada tikus aterosklerosis dengan meningkatkan aktivitas enzim SOD.



Gambar 8. Aktivitas SOD Tikus Aterosklerosis yang diberi Ekstrak Rimpang Kapulaga.

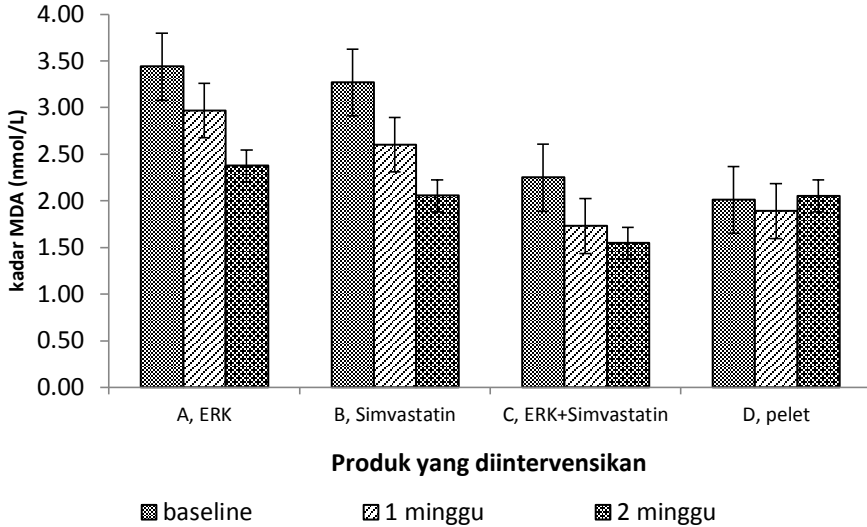
Keterangan: ERK, ekstrak rimpang kapulaga.

(Sumber: Winarsi *et al.*, 2016b)

Dengan demikian, antioksidan eksogen dari flavonoid rimpang kapulaga bertindak langsung memacu laju reaksi dismutasi dan mengurangi pembentukan radikal bebas. Kemungkinan, flavonoid berinteraksi dengan antioksidan endogen untuk menghasilkan efek sinergis dan meminimalkan jumlah radikal. Selain itu, gugus hidroksil pada flavonoid dalam rimpang kapulaga menyumbangkan atom hidrogen kepada radikal bebas, sehingga radikal menjadi kurang reaktif. Berkurangnya radikal bebas dapat menekan aktivitas makrofag yang mengakibatkan kerja fagositosisnya dihambat. Dengan berkurangnya radikal bebas tersebut, kemungkinan terinaktivasinya SOD dapat dicegah, dan sebaliknya yang terjadi adalah aktivitas SOD meningkat.

Meningkatnya aktivitas SOD dalam plasma tikus aterosklerosis tersebut kemungkinan berkaitan dengan menurunnya jumlah radikal bebas (Gambar 9). Salah satu produk radikal bebas dalam tubuh penderita diabetes adalah malondialdehid (MDA).

MDA adalah senyawa radikal bersifat toksik terhadap sel. Radikal bebas merupakan atom atau molekul yang memiliki satu elektron atau lebih yang tidak berpasangan. Secara teori, radikal bebas dapat terbentuk bila terjadi pemutusan ikatan kovalen. Radikal bebas dianggap berbahaya karena menjadi sangat reaktif dalam upaya mendapatkan pasangan elektronnya (Winarsi, 2007).



Gambar 9. Kadar MDA ikus Aterosklerosis yang Diberi Ekstrak Rimpang Kapulaga.

Keterangan: ERK, ekstrak rimpang kapulaga.

(Sumber: Winarsi *et al.*, 2016b)

MDA adalah senyawa toksik yang merupakan salah satu hasil akhir dari terputusnya rantai karbon asam lemak pada proses peroksidasi lipid. Lipid hidroperoksida yang terbentuk pada proses propagasi peroksidasi lipid bersifat stabil, tetapi jika ada logam transisi (misalnya Fe), maka substitusi tersebut dikatalisis menjadi radikal peroksi (L-O*) yang pada akhirnya membentuk malondialdehid. Karena itu, MDA yang terbentuk dianggap identik dengan peroksidasi lipid, demikian pula kadarnya.

Penulis melaporkan bahwa kadar MDA plasma tikus aterosklerosis menurun secara nyata setelah diberi rimpang kapulaga. Mekanisme flavonoid rimpang kapulaga menurunkan kadar MDA belum jelas. Namun, De-Xing *et al.* (2004) melaporkan bahwa polifenol dalam anggur menekan absorpsi malondialdehid yang berkontribusi pada kejadian aterosklerosis. Absorpsi yang tidak sempurna tersebut menyebabkan senyawa flavonoid mencapai usus besar bersama-sama dengan produk-produk yang dihasilkan dalam metabolisme bakteri di usus besar, kemudian diekskresikan melalui feses.

Dalam penelitiannya, Winarsi *et al.* (2016b) melaporkan bahwa pemberian simvastatin juga menurunkan kadar MDA tikus aterosklerosis. Penurunan kadar MDA oleh simvastatin membuktikan bahwa obat penurun kolesterol ini juga menunjukkan kerjanya sebagai antioksidan terhadap peroksidasi lipid, yaitu dengan mengurangi pembentukan MDA. Beberapa studi melaporkan bahwa terapi simvastatin dapat mengurangi oksidasi lipoprotein dan memperbaiki kerusakan akibat radikal bebas (Ky *et al.*, 2008; Mason *et al.*, 2004). Menurut Skrha *et al.* (2004) dan Moon *et al.* (2014), terapi simvastatin menurunkan kadar MDA dan secara paralel menekan kadar kolesterol. Namun demikian, Molcányiová *et al.* (2006) menyangkalnya karena dalam penelitiannya, penggunaan statin hanya menurunkan kadar kolesterol, dan tidak mengurangi kadar MDA. MDA adalah dialdehid tiga karbon yang sangat reaktif yang diproduksi sebagai produk samping peroksidasi asam lemak tak jenuh ganda. Karena itu, dapat diasumsikan bahwa penurunan kadar MDA oleh simvastatin merupakan efek samping dari berkurangnya peroksidasi lipid.

Penurunan MDA juga terjadi pada pemberian rimpang kapulaga plus simvastatin pada tikus aterosklerosis. Kemungkinan flavonoid dalam rimpang kapulaga bekerja sama dan bersinergi meminimalkan pembentukan radikal bebas sehingga kadar MDA pada tikus aterosklerosis menurun. Penurunan MDA berturut-turut sebesar 31% terjadi pada tikus yang diberi rimpang kapulaga, 37% pada tikus yang diberi simvastatin, dan 31,2% pada kombinasi rimpang kapulaga plus simvastatin (Winarsi *et al.*, 2016b). Bila dilihat dari hasil penurunan kadar MDA tersebut, maka efek rimpang kapulaga tunggal paling rendah. Namun, untuk menghindari adanya

efek yang tidak diinginkan dari penggunaan obat dalam jangka panjang, maka disarankan untuk menggunakan rimpang kapulaga yang bersifat alami.

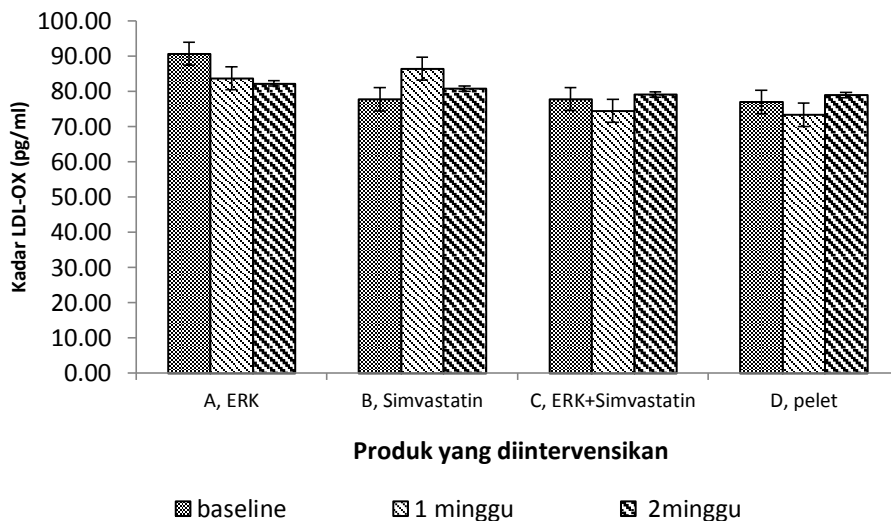
Aterosklerosis berkaitan erat dengan metabolisme kolesterol, terutama dalam bentuk LDL. Tingginya kadar LDL berperan penting dalam aterogenesis. Hal itu terjadi, karena LDL dapat infiltrasi ke dalam dinding arteri, kemudian terakumulasi di intima dinding arteri, yang diketahui rawan mengalami oksidasi sehingga terbentuk LDL-ox. Peningkatan kadar LDL-ox berkaitan dengan rentannya plak (Nishi *et al.*, 2002). Penelitian pada hewan coba dan manusia membuktikan bahwa kadar LDL-ox merupakan prediktor lebih utama dibandingkan dengan kolesterol, untuk terjadi aterosklerosis dan penyakit kardiovaskuler (PKV). Meskipun demikian, LDL *native* (LDL yang tidak teroksidasi) juga merupakan kontributor langsung dalam aterogenesis. Beberapa peneliti menyebutkan bahwa LDL-ox berkaitan erat dengan PKV (Steinberg dan Witztum, 2002; Toshima *et al.*, 2000) dan keduanya bergantung pada status antioksidan seseorang (Murr *et al.*, 2009; Mäkimattila *et al.*, 1999).

Kerentanan LDL tikus aterosklerosis terhadap oksidasi lebih tinggi dibandingkan dengan LDL tikus sehat. Dari penelitiannya, tikus yang mengalami aterosklerosis memiliki kadar LDL-teroksidasi (LDL-ox) lebih tinggi yaitu 90,59 pg/ml dibandingkan tikus sehat (80,75 pg/ml) (Winarsi *et al.*, 2016b). Beberapa peneliti sebelumnya menyebutkan bahwa molekul LDL mudah termodifikasi oleh karena glikasi (Lopes-Virella *et al.*, 2011), stres oksidatif (Vogiatzi *et al.*, 2009), lipid dan komposisi asam lemaknya, serta ukuran partikel LDL (Tribble *et al.*, 2001; Williams *et al.*, 2003). Peningkatan LDL-ox dalam plasma membuktikan tingginya tingkat kerentanan LDL terhadap oksidasi pada penderita aterosklerosis. Tingginya LDL-ox juga dapat dihasilkan dari LDL *native* yang dimediasi oleh ion logam transisi seperti ion tembaga (Cu^{2+}) dan oleh oksidator anorganik seperti H_2O_2 (Parthasarathy *et al.*, 2010).

Menurut Parthasarathy *et al.* (2010) dan Itabe *et al.* (2011) LDL-ox mempromosikan mediator trombosis. Selain itu, sel-sel pembuluh darah pada lesi aterosklerotik mengalami apoptosis oleh tingginya LDL-ox (Chen *et al.*, 2004). Hal itu disebabkan oleh sifat

sitotoksik LDL-ox yang berlanjut menginduksi apoptosis. LDL-ox menginduksi apoptosis sel-sel endotel dengan cara meningkatkan produksi malondialdehid. Dengan demikian, terlihat jelas bahwa tingginya LDL-ox berkaitan dengan rendahnya status antioksidan pada tikus aterosklerosis. Jelas bahwa, intervensi dengan ekstrak etanolik rimpang kapulaga kaya antioksidan kepada tikus aterosklerosis merupakan tindakan tepat.

Winarsi *et al.* (2016b) menambahkan bahwa rimpang kapulaga secara signifikan menurunkan kadar LDL-ox tikus aterosklerosis, setelah diintervensikan 1 minggu, bahkan 1 minggu kemudian kadarnya menurun lagi, dibandingkan tikus aterosklerosis yang hanya diberi pakan standar. Dalam penelitiannya, tikus diberi rimpang kapulaga yang setara dengan 32,45 mg flavonoid /kg BB setiap hari. Dosis tersebut sesuai dosis flavonoid rutin yang diberikan kepada tikus oleh Kamalakkannan dan Prince (2006), yaitu 25-100 mg/kg BB tikus. Tikus yang diberi statin selama 1 minggu, kadar LDL-ox meningkat nyata, demikian pula setelah 1 minggu kemudian (Gambar 10). Peningkatan kadar LDL-ox mencerminkan terjadinya *turnover* LDL-ox pada perkembangan lesi baru yang tidak hanya terjadi di arteri koroner, tetapi juga di arteri sistemik sehingga berdampak aterosklerosis. Pemberian kombinasi rimpang kapulaga dan simvastatin setelah 2 minggu tidak mengubah kadar LDL-ox. Dapat diyakini bahwa penurunan kadar LDL-ox diakibatkan oleh rimpang kapulaga secara tunggal.



Gambar 10. Kadar LDL-ox Tikus Aterosklerosis yang diberi Ekstrak Rimpang Kapulaga.

Keterangan: ERK, ekstrak rimpang kapulaga.

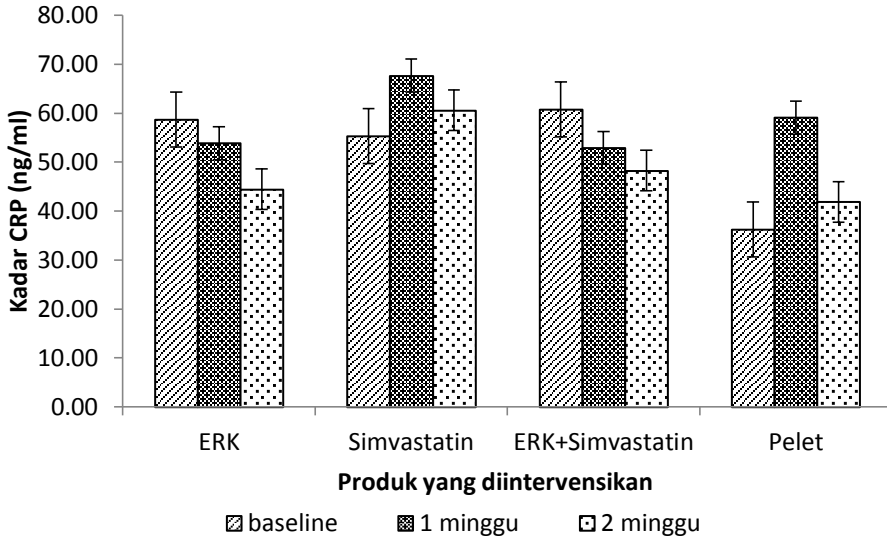
(Sumber: Winarsi *et al.*, 2016a).

Tingginya kadar LDL-ox merupakan awal proses aterogenesis. Oleh sebab itu, menurunnya kadar LDL-ox oleh rimpang kapulaga dapat disimpulkan bahwa produk tersebut dapat dianggap sebagai antiaterogenik. Hasil uji laboratorium membuktikan bahwa dalam 1 g ekstrak rimpang kapulaga terkandung flavonoid tiga kali lipat kadarnya dalam ekstrak daun kapulaga (Winarsi *et al.*, 2016a; Winarsi *et al.*, 2012). Studi epidemiologi menunjukkan bahwa konsumsi tinggi flavonoid berbanding terbalik dengan risiko penyakit kardiovaskular (Arts dan Hollman, 2005). Fenomena ini mungkin berhubungan dengan potensi antioksidannya dalam meredam berbagai jenis radikal dalam lingkungan (Steinberg dan Witztum, 1999; Keaney, 2000). Flavonoid juga mampu menghambat apoptosis yang diinduksi LDL-ox pada sel endotel melalui *scavenger* peroksidasi lipid, demikian pula dalam pembentukan senyawa oksigen reaktif (Choi *et al.*, 2008). Berdasarkan hasil-hasil penelitian tersebut, layak bila kedepannya rimpang kapulaga dijadikan komponen (ingredien) pangan fungsional yang berguna untuk kesehatan.

Tidak hanya itu, flavonoid rimpang juga memperbaiki status imun hewan coba, yaitu dengan menekan pembentukan CRP dan IL-6 (Winarsi *et al.*, 2016b). C-reactive protein (CRP) adalah biomarker inflamasi kronis dan faktor risiko yang sensitif untuk penyakit kardiovaskular. Salah satu reaktan fase akut ini disekresikan oleh hepar sebagai respons terhadap tingginya produk sitokin inflamasi seperti IL-6 dan IL-1 β . Kadar CRP yang tinggi mencerminkan rendahnya status imun yang berkaitan dengan meningkatnya risiko PKV, karena itu tingginya kadar CRP dapat digunakan sebagai prediktor yang lebih sensitif terhadap kejadian kardiovaskular akut dibandingkan dengan biomarker lainnya, seperti kadar kolesterol total dan LDL (Ridker *et al.*, 2000; Verma *et al.*, 2006).

Beberapa peneliti melaporkan bahwa konsentrasi CRP berbanding terbalik dengan asupan makanan yang kaya antioksidan polifenol seperti flavonoid (De Bacquer *et al.*, 2006; Esmailzadeh *et al.*, 2006; Steptoe *et al.*, 2007). Penulis menyebutkan bahwa kadar CRP awal pada tikus yang dinyatakan aterosklerosis sebesar 52,77 ng/ml, tetapi setelah diberi rimpang kapulaga selama 2 minggu, kadarnya menurun secara nyata dari 58,69 menjadi 44,44 ng/ml (= 0,0444 mg/L) (Gambar 11). Penurunannya, kemungkinan peran flavonoid rimpang kapulaga.

Salah satu mekanisme flavonoid dalam diet menurunkan kadar CRP adalah melalui sifat antioksidannya (Barnes *et al.*, 2000; Knekt *et al.*, 2002). Beberapa peneliti meyakini bahwa flavonoid adalah *ROS scavenger* yang efektif dan menghambat peroksidasi lipid melalui *chelation* ion logam transisi (Srichairatanakool *et al.*, 2006; Leopoldini *et al.*, 2006) atau dapat pula sebagai antioksidan pemutus rantai radikal (van Acker *et al.*, 2000). Blake *et al.* (2003) dan Ridker (2003) menyatakan bahwa *cutoff* kadar CRP lebih dari 3 mg/L dapat digunakan sebagai prediktor independen dari risiko kardiovaskular di masa depan. Namun demikian, dengan berakhirnya penelitian tersebut kadar CRP tikus sebesar 0,0444 mg/L, sehingga dapat disimpulkan bahwa kondisi hewan percobaan ini tidak akan berkembang menjadi PKV.



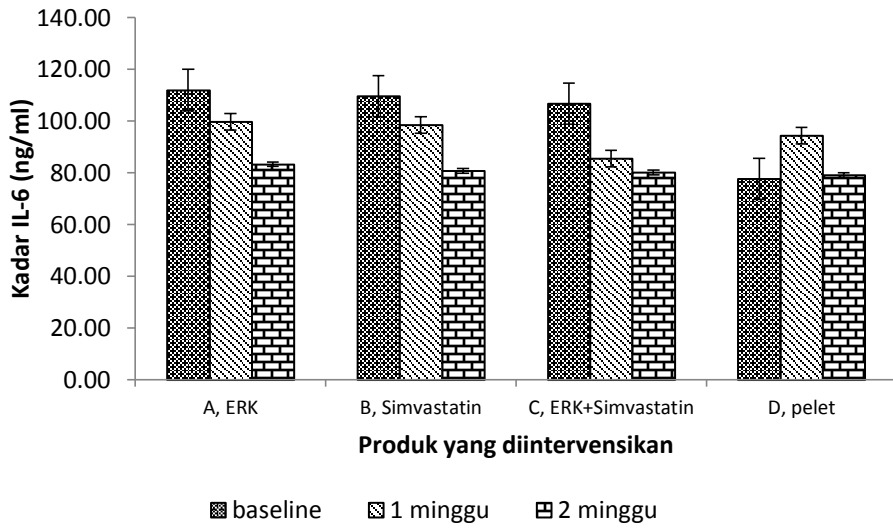
Gambar 11. Kadar CRP Tikus Aterosklerosis yang diberi Ekstrak Rimpang Kapulaga.

Keterangan: ERK, ekstrak rimpang kapulaga.

(Sumber: Winarsi *et al.*, 2016b)

Baru-baru ini, mediator inflamasi berimplikasi pada patogenesis aterosklerosis, yang tercermin pada tingginya kadar sitokin, kemokin, *vasoactive molecules and growth factors*. Namun demikian, penurunan kadar IL-6 terjadi pada tikus yang diberi rimpang kapulaga selama 2 minggu, yaitu dari 111,96 menjadi 83,33 ng/ml (Gambar 12). Temuannya mirip dengan yang dilakukan Xie *et al.* (2012) bahwa kadar IL-6 secara signifikan menurun dalam peritoneal makrofag tikus yang diberi bluberry yang mengandung polifenol seperti antosianin dan proanthocyanidin. Menurutnya kadar IL-6 tikus yang diberi bluberry sebesar 7.470 ng/L, lebih rendah dibandingkan tikus yang diberi pakan standar yaitu 31.376 ng/L. Antosianin dan proanthocyanidin merupakan senyawa bioaktif dalam bluberry bertanggung jawab sebagai pelindung terhadap penyakit pembuluh darah (Chong *et al.*, 2010; Neto, 2007). Namun, Manach *et al.* (2005) mendapatkan penyerapan polifenol yang sangat rendah, bahkan senyawa tersebut tidak ditemukan di dalam tubuh.

Kemungkinan, blueberry kaya polifenol tersebut efektif menghambat produksi sitokin inflamasi IL-6 dengan cara menghambat aktivasi NF-kB, mengurangi fosforilasi NF-kB p65 dan protein IKB, serta fosforilasi MAPK p38 dan JNK.



Gambar 12. Kadar IL-6 Tikus Aterosklerosis yang diberi Ekstrak Rimpang Kapulaga.

Keterangan: ERK, ekstrak rimpang kapulaga.

(Sumber: Winarsi *et al.*, 2016b)

Sebagai antioksidan, flavonoid memiliki struktur yang ideal sebagai *radicals scavenger* yaitu dengan adanya senyawa fenol lebih dari satu, yang tersusun oleh gugus aromatik dan gugus hidroksil, serta adanya ikatan rangkap terkonjugasi (Aulanni'am *et al.*, 2012). Selain berperan sebagai antioksidan, flavonoid juga berperan sebagai imunomodulator melalui respons inflamatif. Flavonoid memodulasi respons inflamasi dengan menurunkan aktivitas cyclooxygenase-2 (COX-2), lysoxygenase dan menginduksi enzim *nitric oxyde synthase* (iNOS). Mekanisme antiinflamasi lainnya, flavonoid mampu menghambat produksi sitokin inflamasi seperti tumor necrosis factor alpha (TNF- α), IL-1, IL-2, IL-6, IL- 8, dan IL-12. Menurut Jurenka

(2009) penghambatan COX-2 dan iNOS dicapai melalui penghambatan aktivasi nuclear factor kappa B (NF- κ B). Flavonoid menghambat produksi sitokin IL-6 dengan cara menurunkan regulasi protein signalling interselular seperti protein kinase C (PKC). Penghambatan regulasi PKC terjadi karena flavonoid mampu menghambat fosforilasi phosphatidylserine, yaitu senyawa fosfolipid yang berperan dalam proses aktivasi PKC melalui jalur diasilgliserol.

Saat ini aterosklerosis dipandang sebagai penyakit inflamasi dalam pembuluh darah, ditandai dengan terakumulasinya lipid dan sel inflamasi yang berinfiltrasi (Libby, 2002; Glass dan Witztum, 2001). Uji klinis terbaru membuktikan bahwa CRP yang merupakan reaktan fase akut pada manusia, berasal dari hepatosit untuk merespons IL-6 (Rattazzi *et al.*, 2003), yang kemudian disekresikan ke dalam sirkulasi secara sistemik. Karena itu, menurunnya kadar IL-6 berkaitan dengan rendahnya kadar CRP.

IL-6 bersifat neuroprotektif dan neurotoxic. IL-6 adalah glikoprotein dan merupakan sitokin dengan daya pleiotropic, dan mediator sentral dari respons sel imun fase akut, dengan rentang yang luas akibat pemberian simvastatin, atrovastatin, atau cerivastatin. Menurut Rezaie-Majd *et al.*(2002) setelah 12-24 jam penurunan ekspresi dan sekresi IL-6 terjadi secara nyata. IL-6 dapat menginduksi dan menghambat pertumbuhan, tetapi juga mampu menginduksi differensiasi. IL-6 dihasilkan oleh banyak sel seperti monosit, makrofag, fibroblas, keratinosit, sel endotelial, sel mesangial, khondrosit, osteoblas, sel otot polos, T sel, B sel, granulosit, mast sel, dan sel tumor tertentu (Suzuki *et al.*, 2009). Nilai normal IL-6 adalah 1 pg/ml (=0,001 ng/ml), tetapi akan meningkat pada kondisi obesitas, melakukan aktivitas fisik, wanita menstruasi, hiperglikemia akut, selama dan sesudah pembedahan, serta pada penderita aterosklerosis (Fisman dan Tenenbaum, 2010). Senyawa polifenol yang ditemukan dalam tanaman (termasuk kapulaga) tersebut menghambat IL-6 langsung menghambat jalur sinyal transduksi. Kombinasi pemberian rimpang kapulaga dan simvastatin selama 2 minggu juga menurunkan kadar IL-6 secara nyata. Flavonoid dalam rimpang kapulaga bersinergi dengan simvastatin memperbaiki sistem imun tikus aterosklerosis, dengan menekan

produksi IL-6. Dengan demikian penurunan kadar IL-6 tikus aterosklerosis dapat terjadi dengan pemberian rimpang kapulaga, simvastatin, maupun kombinasinya berturut-turut sebesar 25%, 26%, dan 25%. Mengingat pemanfaatan bahan alam lebih sedikit efek sampingnya, maka sebaiknya perbaiki sistem imun penderita aterosklerosis menggunakan rimpang kapulaga. Temuan-temuan ini makin memperkuat asumsi bahwa rimpang kapulaga sangat memungkinkan dimanfaatkan sebagai ingredien pangan fungsional yang bermanfaat untuk kesehatan.

KESIMPULAN

Rimpang kapulaga mengandung flavonoid sebesar 325 mg/g, vitamin C 0,73 mg/g, dan minyak atsiri 0,05% (v/b). Rimpang kapulaga yang dahulu tidak dimanfaatkan, sekarang makin jelas prospeknya karena bermanfaat besar bagi kesehatan. Jadi, benar yang dilakukan oleh masyarakat di daerah tertentu dengan merebus bagian tanaman kapulaga, bukanlah sekadar tindakan sia-sia, karena di dalam rimpang kapulaga terkandung senyawa antioksidan flavonoid tiga kali banyaknya dibandingkan dalam daun. Selain berpotensi sebagai antioksidan, flavonoid juga bersifat antiinflamatif, antiaterosklerotik, vasodilatatif, dan lain-lain.

Sebagai antioksidan, flavonoid mampu menghambat munculnya penyakit-penyakit akibat terjadinya reaksi oksidasi secara berlebihan; sebagai antiinflamasi flavonoid mengurangi atau menghambat terjadinya reaksi inflamasi yang tidak disebabkan oleh mikroorganisme; sebagai antiaterosklerosis flavonoid dapat mencegah/menghambat pembentukan ateroma dalam pembuluh darah arteri; sedangkan sebagai vasodilatatif flavonoid mampu melonggarkan pembuluh darah, yang biasanya menuju ke jantung. Karena itu, layak bila rimpang kapulaga yang diketahui kaya antioksidan flavonoid ini mampu memperbaiki status antioksidan pada tikus aterosklerosis. Kenyataannya, tidak hanya status antioksidannya yang diperbaiki oleh rimpang kapulaga, karena profil lipidnya juga menjadi lebih baik. Kolesterol totalnya menurun, dan sebaliknya HDL meningkat. Berlebihnya kadar LDL dalam tikus aterosklerosis memungkinkan penetrasi ke pembuluh darah arteri yang akhirnya teroksidasi menjadi LDL-ox. Tingginya kadar LDL-ox ini juga memperparah kondisi aterosklerosis. Namun, kondisi tersebut segera dapat diperbaiki setelah diberi ekstrak rimpang kapulaga selama dua minggu.

Selain flavonoid, rimpang kapulaga juga mengandung minyak atsiri yang memiliki banyak manfaat bagi kesehatan. Minyak atsiri meskipun kadarnya di rimpang kapulaga rendah jika dibandingkan dengan kadar dalam biji kapulaga, tetapi tetap lebih besar dibandingkan kadarnya dalam daun yang tidak terdeteksi.

Vitamin C atau asam askorbat diketahui sebagai antioksidan potensial, tetapi vitamin ini hanya terkandung sedikit dalam rimpang kapulaga jika dibandingkan dengan daun kapulaga. Karena itu, potensi antioksidan rimpang kapulaga lebih didominasi oleh flavonoid di dalamnya.

Untuk sementara ini eksplorasi manfaat rimpang kapulaga baru diaplikasikan ke hewan percobaan, tetapi dengan terbuktinya manfaat besar ini, maka rimpang kapulaga sangat memungkinkan dibuat minuman fungsional untuk diberikan kepada manusia yang kurang sehat. Minuman fungsional berbasis rimpang kapulaga tersebut kemudian akan diberikan kepada wanita penderita aterosklerosis.

Bila dilihat dari bahannya adalah rimpang, mungkin orang membayangkan bila akan memproduksi minuman tersebut pasti akan mematikan tanaman kapulaga lebih dahulu. Bayangan tersebut salah karena di Desa Sumbang, tempat penulis mendapatkan rimpang tersebut, terdapat lahan yang luas dengan tanaman kapulaga, yang hampir setiap hari ada tanaman yang dibongkar, baik untuk peremajaan ataupun karena akan diganti dengan komoditas lain. Karena itu, ketersediaan rimpang dapat dijamin sehingga keberlanjutan produksi minuman fungsional tersebut tidak akan kekurangan bahan. Sementara ini belum ada produk minuman fungsional berbasis rimpang kapulaga yang terbukti bermanfaat bagi penderita aterosklerosis. Harapannya, minuman ini juga memberikan efek positif kepada para penderita aterosklerosis sehingga dapat membantu para penderita yang umumnya telah memasuki usia tua.

DAFTAR PUSTAKA

- Agarwal A, Sajal G, Rakesh S. 2005. Oxidative stress and its implications in female infertility. *Reproductive Bio-Medicine Online* 11(5): 641-50.
- Agati G, Azzarello E, Pollastri S, Tattini M. 2012. Flavonoids as antioxidants in plants: location and functional significance. *Plant Science* 196: 67-76.
- Al Bataina BA, Maslat AO, Al Kofahil MM. 2003. Element analysis and biological studies on ten oriental spices using XRF and Ames test. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology* 17(2):85-90.
- Almatsier S. 2004. *Prinsip Dasar Ilmu Gizi*. Jakarta: PT. Gramedia Pustaka Utama.
- Antoniades C, Tousoulis D, Stefanadis C. 2007. Effect of endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms on oxidative stress, inflammatory status and coronary atherosclerosis: an example of transient phenotype. *Journal of the American College of Cardiology* 49(11):1226
- Anthony MS, Clarkson TB, Bullock BC, Wagner JD. 1997. Soy protein versus soy phytoestrogens in the prevention of diet-induced coronary artery atherosclerosis of male cynomolgus monkeys. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 17: 2524 - 31.
- Arifta TI. 2011. *Sintesis Alpha-terpineol dari Alpha-pinene dengan Menara Distilasi Reaktif*. etd.repository.ugm.ac.id/index.php? [17-9-2015]
- Arts ICW, Hollman PCH. 2005. Polyphenols and disease risk in epidemiologic studies. *The American Journal of Clinical Nutrition* 81(suppl): 317S-325S.
- Astawan, M. 2011. Pangan Fungsional untuk Kesehatan yang Optimal. <http://Masnafood.com>. [30-3-2016].

- Aulanni'am, D.W. Soeatmadji, F. Fatchiyah, and B.S. Sumitro. 2005. Detection of GAD 65 auto antibodies of type 1 diabetes using GAD 65-abs reagen produce from bovine brain tissue. *Medical Journal of Indonesia*. 14:109-205
- Barnes S, Boersma B, Patel R, Kirk M, Darley-USmar VM, Kim H, Xu J. 2000. Isoflavonoids and chronic disease: mechanisms of action. *Biofactors*. 12: 209-15.
- Berger TM, Poldori MC, Dabbagh A, Evans PJ, Halliwell B, Morrow JD, Roberts II J and Frei B. 1997. Antioxidant activity of vitamin C in ironoverloaded human plasma. *Journal of Biological Chemistry* 279:15636-15660.
- Bhattacharjee B, Chatterjee J. 2013. Identification of proapoptotic, anti-inflammatory, anti- proliferative, anti-invasive and anti-angiogenic targets of essential oils in cardamom by dual reverse virtual screening and binding pose analysis. *Asian Pacific Organization for Cancer Prevention* 14(6): 3735-42.
- Blake G, Rifai N, Buring J, Ridker P. 2003. Blood pressure, C-reactive protein, and risk of future cardiovascular events. *Circulation*. 108: 2993-2999.
- Brand-Williams W, Cuvelier ME, Berset C. 1995. Use of a free radical method to evaluate antioxidant activity. *Food Science and Technology*. 28(1): 25-30.
- Brigelius-Flohe R. 2009. Vitamin E: the shrew waiting to be tamed. *Free Radical Biology and Medicine* 46(5): 543-554.
- Buettner GR, Moseley PL. 1993. EPR spin trapping of free radicals produced by bleomycin and ascorbate. *Free Radical Research Communications* 19: S89-S93.
- Carr AC, Frei B. 1999. Does vitamin C act as pro-oxidant under physiological conditions? *Federation of American Societies for Experimental Biology Journal* 13:1007-1024.
- Cave MC, Hurt RT, Frazier TH, Matheson PJ, Garrison RN, McClain CJ, McClave SA. 2008. Obesity, inflammation, and the potential application os pharmaconutrition. *Nutrition in Clinical Practice* 23(1): 16-34.

- Chen J, Mehta JL, Haider N. 2004. Role of caspases in Ox-LDL-induced apoptotic cascade in human coronary artery endothelial cells. *Circulation Research* 94: 370-6.
- Chen K, Suh J, Carr AC, Marrow JD, Zeind J and Frei B. 2000. Vitamin C suppresses lipid damage in vivo even in the presence of iron over-load. *American Journal of Physiology Endocrinology and Metabolism* 279: E1406-1212.
- Choi JS, Choi YJ, Shin SY, Li J, Kang SW, Bae JY, Kim DS, Ji GE, Kang JS, Kang YH. 2008. Dietary flavonoids differentially reduce oxidized ldl-induced apoptosis in human endothelial cells: role of MAPK- and JAK/STAT-Signaling. *Journal of Nutrition* 138(6): 983-990.
- Choi JS, Chung HY, Kang SS, Jung MJ, Kim JW, Kyung J, Jung HA. 2002. The structure-activity relationship of flavonoids as scavengers of peroxynitrite. *Phytotherapy Research* 16: 232-235. doi: 10.1002/ptr.828.
- Chong MF, Macdonald R, Lovegrove JA. 2010. Fruit polyphenols and CVD risk: a review of human intervention studies. *Br. J. Nutr.* 104: S28-S39.
- Clarkson TB, Anthony MS, Morgan TM. 2001. Inhibition of postmenopausal atherosclerosis progression: A comparison of the effects of conjugated equine estrogens and soy phytoestrogens. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 86: 41-47.
- Corsini A. 2000. Fluvastatin: Efek lebih jauh dari penurunan kolesterol. *Journal Cardiovascular Pharmacology Therapeutic.*
- DancingHeretik. 2012. <https://www.e-cigarette-forum.com/forum/threads/chai-tea-flavoring-contains-oils.319324/> [17-9-2015]
- De Bacquer D, Clays E, Delanghe J, De Backer G. 2006. Epidemiological evidence for an association between habitual tea consumption and markers of chronic inflammation. *Atherosclerosis*. 189:428-435.
- DeBusk R. 2002. *Functional Foods*. <http://www.andrews.edu/NUS/functionalfoods.html>.

- DeFeudis FV, Papadopoulos V, Drieu K. 2003. Ginkgo biloba extracts and cancer: a research area in its infancy. *Fundamental & Clinical Pharmacology* 17: 405–17.
- De-Xing H, Fujii M, Terahara N, Yoshimoto M. 2004. Molecular mechanisms behind the chemopreventive effects of anthocyanidins. *Journal of Biomedicine & Biotechnology* 5: 321-325.
- Dong X , Wang Y , Liu T , Wu P , Gao J , Xu J , Yang B, Hu Y. 2011. Flavonoids as vasorelaxant agents: synthesis, biological evaluation and quantitative structure activities relationship (QSAR) studies. *Molecules* 16: 8257-8272.
- Eipper BA, Milgram SL, Husten EJ, Yun HY, Mains RE.1993. Peptidylglycine alpha-amidating monooxygenase: a multifunctional protein with catalytic, processing, and routing domains. *Protein Science* 2: 489-497.
- Englard S, Seifter S. 1986. The biochemical functions of ascorbic acid. *Annual Review of Nutrition* 6: 365-406.
- Esmailzadeh A, Kimiagar M, Mehrabi Y, Azadbakht L, Hu F, Willett W. 2006. Fruit and vegetable intakes, C-reactive protein, and the metabolic syndrome. *Am J Clin Nutr.* 84:1489–97.
- Fachriyah E, Sumardi. 2007. Identifikasi minyak atsiri biji kapulaga (*Amomum cardamomum*). *Jurnal Sains & Matematika* 15(2): 83-87.
- Fadhilah A, Prasetyo A. 2001. Pengaruh diet kuning telur omega-3 dan kuning telur ayam ras terhadap ketebalan aorta abdominalis: Studi eksperimental pada tikus Wistar. *Media Medika Indonesia* 36 (4).
- Fisman EZ, Tenenbaum A. 2010. The ubiquitous interleukin-6: a time for reappraisal. *Cardiovasc Diabetol.* 9: 62. doi: 10.1186/1475-2840-9-62.
- Gibson GR, Fuller R. 1998. *The role of probiotics and prebiotics in the functional food concept.* In : Sadler, M.J. and Saltmarsh, M. (Eds.), *Functional foods : the Consumer, the Products and the Evidence.* RSC, London.
- Giles GI, Jacob C. 2002. Reactive sulfur species: an emerging concept in oxidative stress. *Biological Chemistry* 383: 375-88.

- Girotti AW. 1998. Lipid hydroperoxide generation, turnover, and effector action in biological systems. *Journal of Lipid Research* 39(8): 1529-42.
- Giugliano D. 2000. Dietary antioxidants for cardiovascular disease prevention. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases* 10: 38-44.
- Glass CK, Witztum JL. 2001. Atherosclerosis the road ahead. *Cell*. 104: 503-516.
- Gong G, Qin Y, Huang W, Zhou S, Yang X, Li D. 2010. Rutin inhibits hydrogen Peroxide-induced apoptosis through regulating reactive oxygen species mediated mitochondrial dysfunction pathway in human umbilical vein endothelial cells. *European Journal of Pharmacology* 628: 27-35.
- Gunawan D, Mulyani S. 2004. *Ilmu Obat Alam (Farmakognosi)*. Jilid I. Jakarta: Penebar Swadaya.
- Halliwell B. 1999. Vitamin C: poison, prophylactic or panacea? *Trends in Biochemical Sciences* 24: 255-259.
- Halliwell B, Gutteridge JMC. 1999. *Free radicals in Biology and Medicine*. Oxford University Press, Oxford.
- Haris R. 1987. *Tanaman Minyak Atsiri*. Penerbit Penebar Swadaya, Jakarta, hal 88
- Heo SJ, Kim JP, Jung WK. 2008. Identification of chemical structure and free radical scavenging activity of diploretrohydroxycarmalol isolated from a brown alga, *Ishige okamurae*. *Journal of Microbiology and Biotechnology* 18: 676-81.
- Hertzog DI, Tica O-S. 2012. Molecular mechanisms underlying the anti -cancerous action of flavonoids. *Current Health Sciences Journal* 38(4): 145-149.
- Hossain MA, Asada K. 1985. Monodehydro -ascorbate reductase from cucumber is a flavin adenine dinucleotide enzyme. *Journal of Biological Chemistry* 260: 12920-6.
- Itabe H, Obama T, Kato R. 2011. The dynamics of oxidized LDL during atherogenesis. *Journal of Lipids*. ID 418313, 9p. <http://dx.doi.org/10.1155/2011/418313>

- Jayasooriya AP, Sakono M, Yukizaki C, Kawano M, Yamamoto K, Fukuda N. 2000. Effects of *Momordica charantia* powder on serum glucose levels and various lipid parameters in rats fed with cholesterol-free and cholesterol-enriched diets. *Journal of Ethnopharmacology* 72: 331-36.
- Jilani T, Iqbal M. 2011. Does vitamin E have a role in treatment and prevention of anemia?. *Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences* 24(2): 237-42.
- Jurenka JS. 2009. Anti-inflammatory properties of curcumin, a major constituent of curcuma longa: a review of preclinical and clinical research. *Alternative Medicine Review*. 14(2):141-153
- Kaleem M, Asif M, Ahmed QU, Bano B. 2006. Antidiabetic and antioxidant activity Annona squamosa Extract in Streptozotocin-induced diabetic rats. *Singapore Medical Journal* 47(8): 670.
- Kamalakkannan N, Prince PSM. 2006. Antihyperglycaemic and antioxidant effect of rutin, a polyphenolic flavonoid, in streptozotocin-induced diabetic Wistar Rats. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology* 98: 97-103.
- Kang HS, Kim KR, Jun EM. 2008. Cyathuscavins A, B, and, new free radical scavengers with DNA protection activity from the Basidiomycete *Cyathus stercoreus*. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 18: 4047-50.
- Keaney JF. 2000. Atherosclerosis: from lesion formation to plaque activation and endothelial dysfunction. *Molecular Aspects of Medicine* 21(4-5): 99-166.
- Kim SC, Byun SH, Yang CH, Kim CY, Kim JW, Kim SG. 2004. Cytoprotective effects of Glycyrrhizae radix extract and its active component liquiritigenin against cadmium-induced toxicity (effects on bad translocation and cytochrome c-mediated PARP cleavage). *Toxicology* 197: 239-251.
- Knekt P, Kumpulainen J, Jarvinen R, Rissanen H, Heliövaara M, Reunanen A, Hakulinen T, Aromaa A. 2002. Flavonoid intake and risk of chronic diseases. *Am J Clin Nutr*. 76: 560-568.

- Kronzon I, Tunick PA. 2006. Contemporary reviews in cardiovascular medicine, aortic atherosclerotic disease and stroke. *Circulation* 114: 63-75.
- Ky B, Burke A, Tsimikas S, Wolfe ML, Tadesse MG, Szapary PO, Witztum JL, FitzGerald GA, Rader DJ. 2008. The influence of pravastatin and atorvastatin on markers of oxidative stress in hypercholesterolemic humans. *Journal of the American College of Cardiology* 51(17): 1653-1662.
- Leopoldini M, Russo N, Chiodo S, Toscano M. 2006. Iron chelation by the powerful antioxidant flavonoid quercetin. *J Agric Food Chem.* 54:6343-6351.
- Levine M, Dhariwal KR, Washko P, Welch R, Wang YH, Cantilena CC, Yu R. 1992. Ascorbic acid and reaction kinetics in situ: a new approach to vitamin requirements. *Journal of Nutritional Science and Vitaminology* No: 169-172.
- Levine M, Rumsey SC, Wang Y, Park JB, Daruwala R. 2000. *Vitamin C*. In Stipanuk MH (ed): "Biochemical and Physiological Aspects of Human Nutrition. Philadelphia: W B Saunders, pp 541-567.
- Lewin S. 1976. *Vitamin C: Its Molecular Biology and Medical Potential*. London: Academic Press.
- Libby P. 2002. *Inflammation in atherosclerosis*. *Nature*. 420: 868-874.
- Lopes-Virella, MF, Hunt KJ, Baker NL, Lachin J, Nathan DM, Virella G and the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. 2011. Levels of oxidized LDL and advanced glycation end products-modified LDL in circulating immune complexes are strongly associated with increased levels of carotid intima-media thickness and its progression in type 1 diabetes. *Diabetes* 60(2): 582-589.
- Lopes-Virella MF, Virella G. 2010. Clinical significance of the humoral immune response to modified LDL. *Clinical Immunology* 134(1): 55-65.
- Lynch SR. 1997. Interaction of iron with other nutrients. *Nutrition Reviews* 55: 102-110.

- Mäkimattila S, Liu ML, Vakkilainen J, Schlenzka A, Lahdenperä S, Syväne M, Mäntysaari M, Summanen P, Bergholm R, Taskinen MR, Yki-Järvinen H. 1999. Impaired endothelium-dependent vasodilation in type 2 diabetes. Relation to LDL size, oxidized LDL, and antioxidants. *Diabetes Care* 22(6): 973-981.
- Manach C, Mazur A, Scalbert A. 2005. Polyphenols and prevention of cardiovascular diseases. *Current Opinion in Lipidology* 16(1): 77-84.
- Marsono Y. 2008. Prospek pengembangan makanan fungsional. *Jurnal Teknologi Pangan dan Gizi* 7(1): 19-27.
- Marongiu B, Piras A, Porcedda S. 2004. Comparative analysis of the oil and supercritical CO₂ extract of *Elettaria cardamomum* (L.) Maton. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 52(20): 6278-82.
- Marsono Y, Safitri R, Noor Z. 2005a. Antioksidan dalam kacang-kacangan: aktivitas dan potensi serta kemampuannya menginduksi pertahanan antioksidan pada model hewan percobaan. Laporan penelitian Hibah Bersaing XII. Lembaga penelitian UGM, Jogjakarta.
- Marsono Y, Wiyono P, Utama Z. 2005b. Indek Glikemik Produk Olahan Garut (*Maranta arundinacea* LINN) dan Uji Sifat Fungsionalnya pada Model Hewan Coba. Laporan Penelitian Proyek Riset Unggulan Strategis Nasional (RUSNAS) Diversifikasi Pangan Pokok Tahun 2005, Kementrian Riset dan Teknologi dan SEAFast Center IPB.
- Martin A, Frei B. 1997. Both intracellular and extracellular vitamin C inhibit atherogenic modification of LDL by human vascular endothelial cells. *Arteriosclerosis Thrombosis and Vascular Biology* 17: 1583-1590.
- Mason RP, Walter MF, Jacob RF. 2004. Effects of HMG-CoA reductase inhibitors on endothelial function: role of microdomains and oxidative stress. *Circulation*. 109(21 Suppl 1): II34-41.
- McPhail DB, Hartley RC, Gardner PT, Duthie GG. 2003. Kinetic and stoichiometric assessment of the antioxidant activity of flavonoids by electron spin resonance spectroscopy. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 51(6): 1684-1690.

- Meydani M. 2000. Effect of functional food ingredients: Vitamin E modulation of cardiovascular diseases and immune status in the elderly. *American Journal of Clinical Nutrition* 71 (6 Suppl):1665S.
- Middleton E, Kandaswami C, Theoharides TC. 2000. The effects of plant flavonoids on mammalian cells: implications for inflammation, heart disease, and cancer. *Pharmacological Reviews* 52: 673-751.
- Mitra S, Goyal T, Mehta JL. 2011. Oxidized LDL, LOX-1 and atherosclerosis. *Cardiovascular Drugs Therapy* 25(5): 419-29.
- Miyake Y, Shimoi K, Kumazawa S, Yamamoto K, Kinae N, Osawa T. 2000. Identification and antioxidant activity of flavonoid metabolites in plasma and urine of eriocitrin-treated rats. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 48(8): 3217-3224.
- Molcányiová A, Stancáková A, Javorský M, Tkáč I. 2006. Beneficial effect of simvastatin treatment on LDL oxidation and antioxidant protection is more pronounced in combined hyperlipidemia than in hypercholesterolemia. *Pharmacological Research* 54(3): 203-207.
- Moon GJ, Kim SJ, Cho YH, Ryoo S, Bang OY. 2014. Antioxidant effects of statins in patients with atherosclerotic cerebrovascular disease. *Journal of Clinical Neurology* 10(2): 140-147.
- Muchtadi D, Wijaya CH. 1996. *Makanan Fungsional: Pengenalan dan Perancangan*. Hand-out kursus singkat Makanan fungsional dan keamanan pangan. PAU Pangan dan Gizi, UGM. Jogjakarta.
- Murr C, Winklhofer-Roob BM, Schroecksnadel K, Maritschnegg M, Mangge H, Böhm BO, Winkelmann BR, März W, Fuchs D. 2009. Inverse association between serum concentrations of neopterin and antioxidants in patients with and without angiographic coronary artery disease. *Atherosclerosis* 202: 543-549.
- Murray CJL, Salomon JA, Mathers C. 1997. A Critical Examination of Summary Measures of Population Health. <http://www.who.int/healthinfo/paper02.pdf> [2-11-2015]

- Naidu AK. 2003. Vitamin C in human health and disease is still a mystery ? An overview. *Nutrition of Journal* 2: 1-10.
- Nair S, Nagar R, Gupta R. 1998. Antioxidant phenolics and flavonoids in common Indian foods. *Journal of The Association of Physicians of India* 46(8): 708-10.
- Neto CC. 2007. Cranberry and blueberry: evidence for protective effects against cancer and vascular diseases. *Mol. Nutr. Food Res.* 51: 652-664.
- Neuzil J, Thomas SR, Stocker R. 1997: Requirement for, promotion, or inhibition by alpha-tocopherol of radical-induced initiation of plasma lipoprotein lipid peroxidation. *Free Radical Biology and Medicine* 22: 57-71.
- Nishi K, Itabe H, Uno M, Kitazato KT, Horiguchi H, Shinno K, Nagahiro S. 2002. Oxidized LDL in carotid plaques and plasma associates with plaque instability. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 22: 1649-1654.
- Noronha BT, Li JM, Wheatcroft SB, Shah AM, Kearney MT. 2005. Inducible nitric oxide synthase has divergent effects on vascular and metabolic function in obesity. *Diabetes* 54: 1082-89.
- Pari L, Latha M. 2005. Antidiabetic effect of *Scoparia dulcis* : Effect on lipid peroxidation in streptozotocin diabetes. *General Physiology and Biophysics* 24: 13-26.
- Parthasarathy S, Raghavamenon A, Garelnabi MO, Santanam N. 2010. Oxidized Low-Density Lipoprotein. *Methods in Molecular Biology* 610: 403-417.
- Patel RP, Moellering D, Murphy-Ullrich J, Jo H, Beckman JS, Darley-Usmar VM. 2000. Cell signaling by reactive nitrogen and oxygen species in atherosclerosis. *Free Radical Biology and Medicine* 28 (12): 1780-1794.
- Pattabiraman K, Muthukumar P. 2011. Antidiabetic and antioxidant activity of *Morinda tinctoria* roxb fruits extract in streptozotocin-induced diabetic rats. *Asian Journal of Pharmaceutical Technology* 2(1): 34-39.
- Pietta PG. 2000. Flavonoids as antioxidants. *Journal of Natural Products* 63(7): 1035-42.

- Prasetyo A, Sarjadi, Pudjadi. 2003. Pengaruh injeksi inisial adrenalin dan diet kuning telur terhadap kadar lipid, jumlah sel busa dan ketebalan dinding aorta abdominalis tikus Wistar. *Media Medika Indonesia*. 38(1).
- Prockop DJ, Kivirikko KI. 1995. Collagens: molecular biology, diseases, and potentials for therapy. *Annual Review of Biochemistry* 64: 403-434.
- Rao H, Smitha JR, Sathisha T, Abhilasha GB, Samshuddin S. 2015. Determination of mineral levels in various seeds used as foodstuff in Mangalore Region, Karnataka, India. *Asian Journal of Plant Science and Research* 5(6):77-79
- Rattazzi M, Puato M, Faggini E, Bertipaglia B, Zamboni A, Pauletto P. 2003. C-reactive protein and interleukin-6 in vascular disease: culprits or passive bystanders? *J Hypertens*. 21: 1787-1803.
- Rebouche CJ. 1991. Ascorbic acid and carnitine biosynthesis. *American Journal of Clinical Nutrition* 54: 1147S-1152S.
- Rezaie-Majd A, Maca T, Bucek RA, Valent P, Muller MR, Husslein P, Kashanipour A, Minar E, Baghestanian M. 2002. Simvastatin reduces expression of cytokines interleukin-6, interleukin-8, and monocyte chemoattractant protein-1 in circulating monocytes from hypercholesterolemic patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 22: 1194-1199.
- Ridker PM. 2003. Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention. *Circulation*. 107: 363-369.
- Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. 2000. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med*. 342:836-843.
- Robinson, T. 1991. *Kandungan Organik Tumbuhan Tinggi*. Diterjemahkan oleh K. Padmawinata. ITB. Bandung.
- Rohman A, Riyanto S, Yuniarti N, Saputra WR, Utami R, Mulatsih W. 2010. Antioxidant activity, total phenolic, and total flavonoid of extracts and fractions of red fruit (*Pandanus conoideus* Lam). *International Food Research Journal* 17: 97-106.
- Salisbury FB, Ross CW. 1995. *Fisiologi Tumbuhan, Jilid 2*. penerjemah: Lukman DR, Sumaryono. Bandung: Penerbit ITB. Hal: 145-147.

- Salvamani S, Gunasekaran B, Shaharuddin NA, Ahmad SA, Shukor MY. 2014. Antiatherosclerotic Effects of Plant Flavonoids. *BioMed Research International* 2014, Article ID 480258, 11 pages.<http://dx.doi.org/10.1155/2014/480258>
- Sapra B, Gupta S, Tiwary AK. 2000. Role of volatile oil pretreatment and skin cholesterol on permeation of ion-paired diclofenac sodium. *Indian Journal of Experimental Biology* 38(9): 895-900.
- Shahar. 2014. *Cardamon Essential Oil, Essential Oils, Health benefits of Cardamon Essential Oil*. <http://www.healthessentialists.com/health-benefits-cardamon-essential-oil/> [17-9-2015]
- Sherwood, L. 2000. *Fisiologi Manusia dari Sel ke Sistem*. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC.
- Singhal RL, Yeh YA, Prajda N, Olah E, Sledge GW, Weber G. 1995. Quercetin down-regulates signal transduction in human breast carcinoma cells. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 208(1): 425-431.
- Skrha J, Stulc T, Hilgertová J, Weiserová H, Kvasnicka J, Ceska R. 2004. Effect of simvastatin and fenofibrate on endothelium in Type 2 diabetes. *European Journal of Pharmacology* 493(1-3): 183-189.
- Squadrito F, Altavilla D, Crisafulli A, Saitta A, Cucinotta D, Morabito N, D'Anna R, Corrado F, Ruggeri P, Frisina N. 2003. Effect of genistein on endothelial function in postmenopausal women: a randomized, double-blind, controlled study. *American Journal of Medicine* 114: 470-76.
- Srichairatanakool S, Ounjaijean S, Thephinlap C, Khansuwan U, Phisalpong C, Fucharoen S. 2006. Iron-chelating and free-radical scavenging activities of microwave-processed green tea in iron overload. *Hemoglobin*. 30:311-327.
- Stahl E. 1985. *Analisis Obat secara Kromatografi dan Mikroskopi*. Padmawinata, Kosasih dan Soediro, I., ITB, Bandung, hal 187
- Steinberg D, Witztum JL. 1999. *Lipoproteins, Lipoprotein, Oxidation, and Atherogenesis*. K.R. Chien, ed. (Philadelphia: W.B. Saunders Co.).

- Steinberg D, Witztum JL. 2002. Is the oxidative modification hypothesis relevant to human atherosclerosis? Do the antioxidant trials conducted to date refute the hypothesis? *Circulation* 105: 2107-2111.
- Stephens A, Gibson E, Vuononvirta R, Hamer M, Wardle J, Rycroft J, Martin J, Erusalimsky J. 2007. The effects of chronic tea intake on platelet activation and inflammation: a double-blind placebo controlled trial. *Atherosclerosis*. 193:277-282.
- Stocker R, Keaney JF . 2005. New insights on oxidative stress in the artery wall. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 3(8): 1825-34.
- Suratman, Djauhariya E, Sudiarto, 1997. Flasma Nutfah Kapulaga dalam *Buletin Penelitian Tanaman Rempah dan Obat*, vol III, no.1, Balai Penelitian Tanaman Rempah dan Obat, Semarang, hal 22.
- Suryohudoyo P. 2000. *Kapita Selekta Ilmu Kedokteran Molekuler*. CV Sagung Seto. Jakarta.
- Suzuki S, Tanaka K, Suzuki N. 2009. Ambivalent aspects of interleukin-6 in cerebral ischemia: inflammatory versus neurotrophic aspects. *J Cereb Blood Flow Metab*. 29:464-479.
- Tapas Ar, Sakarkar DM, Kakde RB. 2008. Flavonoids as Nutraceuticals: A Review. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research* 7 (3): 1089-1099.
- Tolbert BM, Ward JB. 1982. *Dehydroascorbic Acid*. In Seib PA, Tolbert BM (eds): "Ascorbic Acid: Chemistry, Metabolism, and Uses." Washington, DC: American Chemical Society, pp 101-123,
- Toshima S, Hasegawa A, Kurabayashi M, Itabe H, Takano T, Sugano J, Shimamura K, Kimura J, Michishita I, Suzuki T, Nagai R. 2000. Circulating oxidized low density lipoprotein levels: a biochemical risk marker for coronary heart disease. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 20: 2243-2247.
- Tribble DL, Rizzo M, Chait A, Lewis DM, Blanche PJ, Krauss RM. 2001. Enhanced oxidative susceptibility and reduced antioxidant content of metabolic precursors of small, dense low-density lipoproteins. *The American Journal of Medicine* 110: 103-110.

- Vajragupta O, Boonchoong P, Berliner LJ. 2004. Manganese complexes of curcumin analogues: evaluation of hydroxyl radical scavenging ability, superoxide dismutase activity and stability towards hydrolysis. *Free Radical Research* 38: 303-14.
- van Acker F, Schouten O, Haenen G, van der Vijgh W, Bast A. 2000. Flavonoids can replace alpha-tocopherol as an antioxidant. *FEBS Lett.* 473:145-148.
- van Hoorn DEC, Nijveldt RJ, van Leeuwen PAM, Hofman Z, M'Rabet L, De Bont DBA, Van Norren K. 2002. Accurate prediction of xanthine oxidase inhibition based on the structure of flavonoids. *European Journal of Pharmacology* 451(2): 111-118.
- Verma S, Devaraj S, Jialal I. 2006. C-Reactive protein promotes atherothrombosis. *Circulation.* 113:2135-2150.
- Vessal M, Hemmati M, Vasei M. 2003. Antidiabetic effects of quercetin in streptozocin induced diabetic rats. *Comparative Biochemistry and Physiology* 135: 357-364.
- Villaseñor IM. 2011. *Nutraceuticals: Dietary Flavonoids*. Science Diliman 23(1): 9-16.
- Virella G, Lopez-Virella MF. 2004. Atherogenesis and humoral immune response to modified lipoproteins. *Atherosclerosis* 200: 239-46.
- Vogiatzi G, Tousoulis D, Stefanadis C. 2009. The role of oxidative stress in atherosclerosis. *Hellenic Journal of Cardiology* 50: 402-409.
- Washko PW, Wang Y, Levine M. 1993. Ascorbic acid recycling in human neutrophils. *Journal of Biological Chemistry* 268: 15531-15535.
- Wellen KE, Hotamisligil GS. 2005. Inflammation, stress, and diabetes. *Journal of Clinical Investigation* 115(5): 1111-19.
- Widianto A. 2015. *Minyak Atsiri Kapulaga*.
<https://www.scribd.com/doc/45521013/Minyak-Atsiri-Kapulaga> [17-9-2015].
- Widowati W, Herlina T, Ratnawati H, Mozef T, Immanuel V. 2011. Potency of antioxidant, anticholesterol and platelet antiaggregation of black tea (*Camelia sinensis*). *Buletin Penelitian Tanaman Rempah dan Obat* 22(1): 74 -83.

- Williams PT, Superko HR, Haskell WL, Alderman EA, Blanche PJ, Holl LG, Krauss RM. 2003. Smallest LDL particles are most strongly related to coronary disease progression in men. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 23: 314-21.
- Winarsi H. 2005. Isoflavon: Berbagai Sumber, Sifat dan Manfaatnya pada Penyakit Degeneratif. Gadjah Mada University Press. Yogyakarta.
- Winarsi H. 2007. Antioksidan Alami dan Radikal Bebas: Potensi dan Aplikasi dalam Kesehatan. Kanisius. Yogyakarta.
- Winarsi H. 2014. Antioksidan Daun Kapulaga: Manfaatnya bagi Kesehatan. Graha Ilmu. Yogyakarta.
- Winarsi H. 2015. Ekstrak rimpang kapulaga (*Amomum Cardomomum*) kaya flavonoid sebagai antioksidan, imunostimulan, dan antiaterosklerosis. Paten P00201508144.
- Winarsi H, Muchtadi D, Zakaria FR, Purwanto A. 2005. Kajian tentang wanita perimenopause di Purwokerto dan beberapa permasalahan dalam sistem imunnya. *Jurnal Obstetri & Ginekologi Indonesia* 29(3): 177-183.
- Winarsi H, Sasongko ND, Purwanto A, Arinton IG, Nuraeni I. 2012a. *In vitro* antioxidant activity of the stem and leaves *Amomum cardamomum* extracts. *International Conference on Medicinal Plants 2012*. Purwokerto, 11-13 October 2012.
- Winarsi H, Sasongko ND, Purwanto A. 2012b. Soy germ protein with or without-Zn improve plasma lipid profile in metabolic syndrome women. *Journal Hayati of Bioscience* 19(1): 25-30.
- Winarsi H, Sasongko ND, Purwanto A, Nuraeni I. 2013a. Ekstrak daun kapulaga menurunkan index atherogenik tikus diabetes induksi aloksan. *Agritech*. 33(3): 273-280.
- Winarsi H, Sasongko ND, Purwanto A, Nuraeni I. 2013b. Cardomum leaves extract reduced oxidative stress level in plasma alloxan-induced diabetic rats. *Proceeding of 13th Asean Food Conference*. Max Atria, Singapore Expo, 9-11 September 2013: p. 250-259.
- Winarsi H, Wijayanti SPM, Purwanto A. 2010. Soy germ protein as an inducer insulin secretion on type-2 diabetes mellitus. *Hayati Journal of Biosciences* 17(3): 120-124.

- Winarsi H, Sasongko ND, Purwanto A, Nuraeni I. 2014. Effect of cardamom leaves extract as antidiabetic, weight lost and hypocholesterolemic to alloxan-induced *sprague dawley* diabetic rats. *International Food Research Journal* 21(6): 2253-2261.
- Winarsi H, Yuniaty A, Nuraeni I. 2016a. Hypocholesterolemic and attenuated oxidized-LDL of epinephrine-induced atherosclerosis rats using cardamom rhizome ethanolic extract: Study of functional-food components. *International Food Research Journal [accepted]*
- Winarsi H, Yuniaty A, Nuraeni I. 2016b. Improving of antioxidant and immunity status of atherosclerotic rats adrenaline- induced and egg yolk using cardamom extract rhizomes. *Agriculture and Agricultural Science Procedia* 9: 264-270.
- Xie C, Kang J , Ferguson ME, Nagarajan S , Badger TM, Wu X. 2011. Blueberries reduce pro-inflammatory cytokine TNF- α and IL-6 production in mouse macrophages by inhibiting NF- κ B activation and the MAPK pathway. *Mol Nutr Food Res.* 55(10): 1587-1591.
- Yulia F. 2012. Peranan Tokoferol dalam Mencegah Peroksidasi Lipid. <http://floweriza.blogspot.co.id/2012/05>.
- Zhang L, Ravipati AS, Koyyalamudi SR, Jeong SC, Reddy N, Smith PT . 2011. Antioxidant and Anti-inflammatory Activities of Selected Medicinal Plants Containing Phenolic and Flavonoid Compounds. *Journal of Agriculture and Food Chemistry* 59(23): 12361-67.
- Zhu Y, Liao H, Xie X, Yuan Y, Lee TS, Wang N, *et al.* 2005. Oxidized LDL downregulates ATP-binding cassette transporter-1 in human vascular endothelial cells via inhibiting liver X receptor (LXR). *Cardiovascular Research* 68: 425-432.

GLOSARIUM

A

- ad libitum.* : Metode pemberian pakan yang banyaknya tidak dibatasi
- adrenalin : hormon yang memicu reaksi terhadap tekanan dan kecepatan gerak tubuh. Hormon ini juga memicu reaksi terhadap efek lingkungan
- Amomum cardamomum* : Nama latin Kapulaga
- anemia hemolitik : gangguan yang berkaitan dengan pendeknya usia sel darah merah. Biasanya terdapat kelainan intrakorpuskular atau ekstrakorpuskular sehingga rentang hidup eritrosit menjadi terbatas.
- anion superoksida : = (O_2^*); Radikal bebas yang banyak terdapat didalam tubuh
- Antiaterogenik : Substansi yang dapat mencegah/menghambat pembentukan ateroma dalam pembuluh darah arteri
- Antigen : Senyawa yang dianggap asing bagi tubuh, sehingga merangsang kerja sistem imun
- Antiinflamasi : substansi yang dapat menghilangkan radang yang disebabkan bukan karena mikroorganisme (non infeksi).
- Antioksidan : substansi nutrisi maupun non nutrisi yang terkandung dalam bahan pangan, yang mampu mencegah atau memperlambat terjadinya kerusakan oksidatif dalam tubuh.
- antioksidan primer : = antioksidan enzimatis (SOD, katalase, glutathion peroksidase)

antioksidan sekunder	: = antioksidan nutrisi; berupa vitamin C, E, A, β -karotene, asam urat, bilirubin, albumin, dan flavonoid. Fungsi utama antioksidan sekunder ini adalah menangkap senyawa oksidan, serta mencegah terjadinya reaksi berantai.
Antosianin	: <i>pigmen</i> berwarna merah, ungu, dan biru yang terdapat pada seluruh tumbuhan kecuali fungus. antosianin dalam bentuk glikosida, biasanya mengikat satu atau dua unit gula seperti glukosa, galaktosa, ramnosa, dan silosa
Apoptosis	: Kematian sel terprogram
Arteri	: pembuluh darah berdinding tebal yang membawa darah beroksigen dari jantung ke jaringan di semua organ, termasuk otot, otak dan hati
Arteri koroner	: arteri yang memasok darah ke jantung
Asam dokosaheksaenoat	: = DHA; asam lemak tak jenuh rantai panjang golongan omega-3, yang banyak dijumpai di otak dan retina mata, sehingga sangat penting untuk fungsi penglihatan. DHA dibuat dari senyawa asam linolenat atau ada yang menyebutnya sebagai ALA (<i>alpha linolenic acid</i>); DHA memberikan efek anti-inflamasi tinggi, dan sering digolongkan dalam kelompok EPA. DHA juga terlibat dalam perkembangan otak anak dan pemulihan kesehatan otak di saat penuaan.
Asam eikosapentaenoat	: =EPA; precursor prostaglandin yang bermanfaat menurunkan respons inflamasi melalui cara berkompetisi dengan asam arakidonat penyebab radang
Asam hipoklorit	: HOCl; asam klorat, yaitu asam yang sangat lemah

- Asam oksalat : Senyawa antigizi, asam dikarboksilat yang hanya terdiri dari dua atom C pada masing-masing molekul, sehingga dua gugus karboksilat berada berdampingan. Terdapat pada selada, kobis, bunga kol (terutama brokoli), kacang hijau, buncis dan dalam jumlah sedikit pada semua sayuran dan buah-buahan.
- Asam sinamat : senyawa organik dengan rumus kimia $C_6H_5CHCHCO_2H$, *sinamat* merupakan senyawa kristal berwarna putih, sedikit larut dalam air, dan mempunyai titik leleh $133^\circ C$ serta titik didih $300^\circ C$, terdapat dalam tanaman cengkeh, temu kunci, kemenyan, lengkuas dan lain-lain
- Aterogenesis : Proses pembentukan ateroma
- Aterogenik : partikel kaya kolesterol yang terkait interaksi dengan reseptor LDL dan remnant (partikel sisa). Partikel ini mudah melekat pada dinding sebelah dalam pembuluh darah dan mengurangi pembentukan reseptor LDL
- Aterosklerosis : kondisi tersumbatnya aliran darah ke jantung, sebagai akibat terjadinya penimbunan lemak dan kolesterol (plak) di arteri yang menuju ke jantung. Lambat laun plak tersebut mengeras dan mempersempit lumen pembuluh darah, sehingga membatasi aliran darah. Dalam stadium lanjut, plak dapat pecah dan terbentuk bekuan darah. Bekuan darah tersebut yang menyumbat aliran darah, sehingga mengakibatkan terjadinya stroke ataupun serangan jantung

C

- p-cimene* : senyawa organik aromatik alami, diklasifikasikan sebagai alkilbenzena yang berkaitan dengan monoterpena. Struktur-nya terdiri dari cincin benzena tersubstitusi dengan gugus para metil dan gugus isopropil
- Cineol* : Senyawa penyusun minyak atsiri rimpang kapulaga yang berbau sedap tapi pedas seperti minyak kayu putih
- Conjugated Linoleic Acid : = CLA; bentuk asam lemak esensial asam linoleat; secara alami ditemukan pada jaringan hewan dan sumber makanan seperti daging, unggas, telur serta produk susu seperti keju, susu, dan yogurt yang telah melewati proses pemanasan.

D

- Degeneratif : Kondisi yang mengalami penurunan seiring bertambahnya usia seseorang, biasanya diikuti dengan adanya beberapa penyakit.
- Designer food* : Nama lain pangan fungsional, yaitu makanan dan bahan pangan yang dapat memberikan manfaat tambahan di samping fungsi gizi dasar pangan tersebut dalam suatu kelompok masyarakat tertentu
- Desinfektan* : substansi kimia yang dipakai untuk mencegah pertumbuhan mikroorganisme dengan menghalangi/merusaknya dan biasa digunakan pada benda-benda mati
- Diabetes : penyakit yang ditandai dengan kadar gula darah yang tinggi yang disebabkan oleh gangguan pada sekresi insulin atau gangguan kerja insulin atau keduanya.
- Dopamin : *neurotransmitter* yang terbentuk di otak dan organ tubuh lain. Neurotransmitter adalah senyawa yang menghantarkan sinyal atau rangsangan antar sel saraf atau antara sel saraf dengan sel lainnya.

E

- Elektron : partikel subatom yang bermuatan negatif ; ditulis e-.
- Elettaria cardamomum* (L.) : Nama latin kapulaga sebrang
- Eritropoiesis : proses pembentukan eritrosit (sel darah merah)
- Eteris : sifat minyak yang mudah menguap dan merupakan bahan organik, mempunyai rasa getir dan bau mirip tanaman asalnya (esensial). Diolah dari bagian-bagian tanaman seperti daun, buah, biji, bunga, akar, rimpang, kulit kayu, bahkan hingga seluruh bagian pada tanaman.

F

- Fagosit : sel yang dapat memakan atau menelan material padat.
- Fenolat : senyawa yang banyak ditemukan pada tumbuhan.
Fenolik memiliki cincin aromatik satu atau lebih gugus hidroksi (OH⁻) dan gugus - gugus lain penyertanya. Senyawa ini diberi nama berdasarkan nama senyawa induknya, fenol. Senyawa fenol kebanyakan memiliki gugus hidroksil lebih dari satu sehingga disebut polifenol.
- Flavonoid : senyawa yang terdiri dari 15 atom karbon yang umumnya tersebar di dunia tumbuhan. Lebih dari 2000 flavonoid yang berasal dari tumbuhan telah diidentifikasi, namun ada tiga kelompok yang umum dipelajari, yaitu antosianin, flavonol, dan flavon.
- Food for specified health use* : FOSHU; Pangan fungsional di Jepang yang mampu mengendalikan kesehatan yaitu untuk menjaga keseimbangan kebutuhan nutrisi, mencegah penyakit, dan memperbaiki kesehatan.

Fruktooligosakarida : FOS; oligosakarida yang memiliki fungsi prebiotik dan dapat dimanfaatkan dalam bidang kesehatan.

G

Glikasi : Ikatan glukosa dengan molekul protein atau lemak tanpa dikenadliken enzim.

Glikolipid : molekul lipid yang mengandung karbohidrat, biasanya bentuk sederhana seperti galaktosa atau glukosa.

GSH-PX : Kependekan dari Enzim glutation peroksidase

Gulunolakton oksidase : Enzim yang mengoksidasi 1-gulonolakton menjadi 2 keto-1-gulonolakton.

H

Half-life time : Waktu paruh yaitu waktu yang dibutuhkan untuk jumlah tersebut berkurang menjadi setengah dari nilai nilai awal.

Hematokrit : perbandingan sel darah merah terhadap volume darah

Hemoglobin : metaloprotein (protein yang mengandung zat besi) di dalam sel darah merah yang berfungsi sebagai pengangkut oksigen dari paru-paru ke seluruh tubuh, pada mamalia dan hewan lainnya

Hidroperoksida : H₂O₂, suatu oksidator kuat yang rentan berubah menjadi radikal bebas

High Density Lipoprotein (HDL) : protein dalam plasma darah yang memperbaiki kerusakan dan mengurangi kolesterol dari tubuh. HDL berfungsi mengangkut kolesterol dari jaringan tubuh ke hati untuk dibuang (dalam empedu). HDL dianggap kolesterol “baik”. Semakin tinggi kadar kolesterol HDL, semakin rendah risiko penyakit arteri koroner.

- Hiperkolesterolemia : suatu keadaan di mana kolesterol dalam tubuh sudah melebihi kadar normal dalam darah; penyakit keturunan yang mempercepat terjadinya aterosklerosis dan kematian dini, biasanya karena serangan jantung
- Hiperoksaluria : eksresi oksalat urin yang melebihi 45 gram per hari.
- Hipertensi : Kondisi dengan tekanan darah tinggi, lebih tinggi dari normal; keadaan tekanan darah sistolik lebih dari 140 mmHg dan tekanan diastolik lebih dari 90 mmHg

I

- IC₅₀ : Kependekan dari *Inhibitor Concentration-50*, yaitu suatu senyawa yang dapat menghambat radikal bebas sebanyak 50%. Karena itu semakin kecil nilai IC₅₀, maka potensi antioksidannya semakin besar.
- IL-6 : Sitokin pleiotropic yang disekresikan oleh sel T dan makrofag untuk mengaktifasi respons imun selama infeksi atau setelah trauma.
- Immunogenik : Substansi yang bersifat mengaktifasi sel imun
- Inflamasi kronis : Inflamasi yang berlangsung lama (berminggu-minggu hingga bertahun-tahun), ditandai oleh infiltrasi sel mononuklir (seperti makrofag, limfosit, dan sel plasma), destruksi jaringan, dan perbaikan (meliputi proliferasi pembuluh darah baru/ angiogenesis dan fibrosis)
- Immunomodulator : substansi yang digunakan yang mempengaruhi sistem imun.
- Intima : lapisan pembuluh darah yang paling dalam

- In vitro* : penelitian yang dilakukan dalam tabung uji atau media kultur di laboratorium
- in vivo* : penelitian yang dilakukan dalam tubuh organisme

K

- Kardioprotektif : Substansi yang dapat melindungi kesehatan jantung
- Kaempferol : = Flavonol, salah satu jenis flavonoid bersifat alami, ditemukan dalam berbagai tanaman dan makanan nabati, berbentuk kristal padatan kuning dengan titik leleh 276-278 ° C (529-532 ° F), sedikit larut dalam air dan sangat larut dalam etanol panas, eter, dan DMSO; bertindak sebagai antioksidan dengan mengurangi stres oksidatif.
- Karminatif* : Substansi yang dapat mencegah atau mengurangi perut kembung (flatulen)
- Karnitin : asam amino yang diproduksi dalam tubuh dari asam amino esensial lisin dan metionin; penting dalam metabolisme asam lemak
- Karotenoid : pigmen organik yang ditemukan dalam kloroplas dan kromoplas tumbuhan dan kelompok organisme lainnya seperti alga ("ganggang"), sejumlah bakteri (fotosintetik maupun tidak), dan beberapa fungi (non-fotosintetik)
- Katalase : Enzim antioksidan terdiri atas 4 gugus heme; terdapat pada tulang, ginjal, membran mukosa dan juga hati. Aktifitasnya ditemukan di mitokondria, peroksisom dan sitoplasma; mempunyai 4 rantai polipeptida yang pada masing-masing rantainya tersusun atas kurang lebih 500 asam amino: berperan dalam mengurai H₂O₂ menjadi H₂O dan oksigen.
- Katekin : metabolit sekunder yang secara alami dihasilkan oleh tumbuhan dan termasuk dalam

- golongan flavonoid. Senyawa ini memiliki aktivitas antioksidan karena gugus fenolnya.
- Kemokin** : molekul protein kecil yang diproduksi oleh sel-sel sistem kekebalan tubuh. Ini bertindak sebagai kemoatraktan migrasi sel kekebalan ke situs infeksi sehingga menghancurkan penyerang tubuh seperti mikroba.
- Kolagen** : protein yang menyusun tubuh manusia; kurang lebih mencapai 30% dari seluruh protein yang terdapat di tubuh; pembangun tulang, gigi, sendi, otot, dan kulit.
- Kumarin** : senyawa metabolit sekunder berupa minyak atsiri yang terbentuk terutama dari turunan glukosa nonatsiri saat penuaan atau pelukaan

L

- LDL-ox** : LDL yang telah mengalami oksidasi; bersifat toksik; penyebab atherosklerosis
- Lesi** : Luka / jejas
- Lignin** : makromolekul kompleks; polimer aromatik alami yang bercabang cabang dan mempunyai struktur tiga dimensi, yang saling terhubung dengan ikatan yang bervariasi; membentuk matriks yang mengelilingi selulosa dan hemiselulosa; sangat resisten terhadap degradasi, baik secara biologi, enzimatis, maupun kimia
- Limonen** : cairan bening hidrokarbon diklasifikasikan sebagai terpen siklik; memiliki bau kuat dari jeruk; terpen yang relatif stabil dan dapat disuling tanpa dekomposisi; mudah teroksidasi di udara lembab
- Lipid preventive** : Substansi yang dapat melindungi lipid dari oksidasi
- Lipofilik** : Sesuatu yang mudah larut dalam lemak

- Lipoksigenase : enzim pendegradasi asam arakidonat yang bertanggung jawab pada efek inflamasi
- Lovastatin : Kelompok obat yang disebut HMG CoA reductase inhibitors atau "statins"; berfungsi untuk mengurangi kadar kolesterol "jahat"
- Low density lipoprotein* : Senyawa lipoprotein (lemak dan protein) yang bervariasi dalam ukuran (diameter 18-25 nm) dan isinya; berfungsi mengangkut kolesterol, trigliserida, dan lemak lain (lipid) dalam darah ke berbagai bagian tubuh; fungsi utama LDL adalah untuk mengangkut kolesterol dari hati ke jaringan dengan menggabungkannya ke dalam membran sel; seringkali disebut sebagai kolesterol jahat karena kadar LDL yang tinggi berhubungan dengan penyakit kardiovaskuler, salah satunya adalah terjadinya penyumbatan arteri (pembuluh nadi) bila kadar LDL terlalu tinggi.
- Lumen : saluran di dalam pembuluh tubuh, seperti ruangan kecil di bagian tengah pembuluh nadi (arteri), pembuluh balik (vena), dan saluran pencernaan seperti usus halus, serta saluran pernapasan pada bronkus di paru-paru.
- Luteolin : senyawa bioaktif, untuk mengurangi inflamasi terkait usia; meningkatkan fungsi kognitif dan menghindari beberapa defisit kognitif yang terjadi pada penuaan

M

- Makrofag : sel darah putih yang menelan dan mencerna patogen. *Makrofag* terbentuk dari sel-sel darah putih yang disebut monosit.
- MDA : Salah satu bentuk radikal bebas
- Metabolisme : semua reaksi kimia yang terjadi di dalam organisme, termasuk yang terjadi di tingkat selular.

- Mieloperoksidase : enzim sitoplasmik yang ditemukan pada granula primer dari precursor granulositik yang dapat dideteksi pada sel blast
- Minyak atsiri : minyak eteris atau minyak terbang merupakan bahan yang bersifat mudah menguap (volatile), mempunyai rasa getir, dan bau mirip tanaman asalnya yang diambil dari bagian-bagian tanaman seperti daun, buah, biji, bunga, akar, rimpang, kulit kayu, bahkan seluruh bagian tanaman.
- Minyak volatil : minyak yang mudah menguap
- Monosit : kelompok darah putih yang menjadi bagian dari sistem imun; dapat dikenali dari warna inti selnya; saat terjadi inflamasi monosit bermigrasi menuju lokasi infeksi.
- Monoterpen : senyawa golongan terpen yang tersusun dari dua senyawa isoprene; rumusnya $C_{10}H_{16}$; struktur molekulnya rantai lurus maupun siklik.
- Motilitas : kemampuan untuk bergerak; misalnya kontraksi otot polos yang menyebabkan usus berkontraksi
- Mouth freshener* : Penyegar mulut

N

- NADPH dependen reduktase : Enzim yang mengkatalis reaksi

$$\text{lactaldehyde} + \text{NADP}^+ \rightleftharpoons \text{methylglyoxal} + \text{NADPH} + \text{H}^+$$
- Norepinefrin : katekolamin dengan peran ganda. Ini adalah hormon dan neurotransmitter yang paling bertanggung jawab untuk kewaspadaan kognitif; tersusun atas asam amino tirosin pada sel-sel saraf tertentu dan dalam medulla adrenal
- Nutraceutical* : makanan yang memiliki nilai gizi yang baik dalam menunjang kesehatan

O

- Obesitas : kelebihan berat badan akibat terjadinya penumpukan sel-sel lemak; BMI > 27 kg/m²
- Oksida nitrat : oksida nitrogen = nitrogen monoksida adalah radikal bebas. NO dalam jumlah kecil diperlukan untuk fungsi tubuh manusia karena dapat melindungi berbagai organ
- Oksidan : senyawa penerima elektron (*electron acceptor*), yaitu senyawa yang dapat menarik elektron
- Oksida nitrit : jenis radikal bebas; zat beracun; banyak ditemukan pada polusi
- Oksigen singlet : molekul oksigen yang kesemuannya spin elektronnya berpasangan. Ia lebih reaktif terhadap molekul organik pada umumnya.
- Ozon : gas yang secara alami terdapat di atmosfer, unsur kimia yang terkandung dalam partikel ozon adalah tiga buah oksigen (O₃)

P

- Pangan fungsional. : makanan/minuman yang dapat memberikan manfaat tambahan di samping fungsi gizi dasar pangan tersebut dalam suatu kelompok masyarakat tertentu
- Patogenesis : rangkaian proses pembentukan penyakit dengan tahapan proses yang bersinambungan, yang berarti tahapan proses satu akan diikuti tahapan proses berikutnya secara berurutan dan tidak ada tahapan proses yang terlewat sehingga merupakan suatu siklus.
- Pelargonidin : sebuah antosianin, jenis pigmen tanaman; antioksidan; menghasilkan warna oranye khas.
- Penyakit kardiovaskular : PKV; penyakit yang berkaitan dengan jantung dan pembuluh darah.

Penyakit serebrovaskular	: penyakit yang melibatkan pembuluh darah yang memasok otak, termasuk cedera serebrovaskuler (CVA) dikenal sebagai stroke
Perhidroksil	: $\text{HOO}\cdot$; Radikal bebas toksik
Peroksidasi lipid	: kerusakan oksidatif pada biomolekul lipid
Peroksinitrit	: ONOO ; oksidan yang dapat merusak lipid, protein dan bahkan DNA bakteri.
<i>Pharmafood</i>	: Sebutan lain pangan fungsional
<i>Phytofood</i>	: Sebutan lain pangan fungsional
Plak	: penimbunan lemak dan kolesterol di arteri
Polifenol	: zat kimia dalam tumbuhan; memiliki tanda khas yakni memiliki banyak gugus fenol dalam molekulnya; pemberi warna pada suatu tumbuhan
Profil lipid	: Profil lipid darah yang terdiri kolesterol total, trigliserida, LDL, dan kolesterol HDL.

R

Radikal bebas	: atom atau molekul (kumpulan atom) yang memiliki elektron tidak berpasangan (<i>unpaired electron</i>)
Radikal hidroksil	: $\text{OH}\cdot$; Radikal terkuat diantara senyawa oksigen reaktif
Radikal peroksil	: Radikal ($\cdot\text{OOH}$)
<i>Recommended daily allowance</i> (RDA)	: tingkat asupan gizi sehari-hari dari hampir seluruh orang sehat
<i>rotary evaporator</i>	: Alat untuk menguapkan pelarut dengan cara diputar (rotasi)
Ruptur	: Mudah pecah
rutin	: Senyawa standar

S

saponin	: senyawa glikosida triterpenoida ataupun glikosida steroida yang merupakan senyawa aktif permukaan dan bersifat seperti sabun.
---------	---

<i>scurvy</i>	: gangguan nutrisi yang disebabkan oleh defisiensi vitamin C yang menyebabkan kegagalan sintesis kolagen
sel endotel	: sel-sel epitel yang melapisi bagian dalam pembuluh darah dan ruang jantung, berfungsi sebagai pelapis fisik antara darah dan bagian dinding pembuluh lainnya.
senyawa nitrogen reaktif (SNR)	: regulator dalam metabolisme
senyawa oksigen reaktif	: SOR; Radikal yang dihasilkan dalam proses metabolisme oksidatif dalam tubuh misalnya pada proses oksidasi makanan menjadi energi.
Seskuiterpen	: komponen utama dari minyak menguap atau minyak atsiri
simvastatin	: salah satu obat penurun kolesterol dalam darah atau yang lebih dikenal dengan statin.
sineol	: terpenoid yang banyak dikandung pada minyak atsiri serta berbagai rempah-rempah.
sitokin	: protein-protein kecil sebagai mediator dan pengatur immunitas, inflamasi dan hematopoiesis; zat yang disekresikan oleh sel-sel sistem kekebalan tubuh yang membawa sinyal antara sel-sel lokal, dan dengan demikian memiliki efek pada sel-sel lain.
sitotoksik	: Substansi bersifat toksik bagi sel
SOD	: Salah satu enzim antioksidan
<i>sprague dawley</i>	: Jenis tikus percobaan
stres oksidatif.	: Ketidakseimbangan antara status antioksidan dan banyaknya oksidan dalam tubuh
stroke	: gangguan fungsi otak yang terjadi secara mendadak, disebabkan oleh gangguan pembuluh darah di otak, dan dapat mengakibatkan kematian
superoksida	: Disebut juga hiperoksida, yaitu senyawa yang memiliki <i>anion superoksida</i> dengan rumus kimia O_2^- .

T

- tanin : senyawa polifenol dari tumbuhan, berasa pahit dan kelat, menggumpalkan protein, atau berbagai senyawa organik lain termasuk asam amino dan alkaloid.
- Terpen : suatu golongan hidrokarbon yang banyak dihasilkan oleh tumbuhan dan sebagian kelompok hewan. Rumus molekul terpen adalah $(C_5H_8)_n$.
- Terpenoid : penyusun minyak atsiri
- terpineol* : Senyawa alkohol yang merupakan salah satu dari golongan senyawa monoterpen
- Thiobarbituric Acid Reactive Substances* : TBARS; Reagen yang digunakan sebagai prediktor kejadian kardiovaskular dan secara independen menjadi penanda inflamasi.
- TNF- α : Sitokin inflamasi pleiotropic
- tokoferoksil : radikal yang tidak reaktif hasil reaksi vitamin E dengan lipid peroksidase

V

- vasodilatatif : melonggarkan pembuluh darah
- vasokonstriksi : pelebaran diameter pembuluh darah yang terjadi ketika otot-otot di dinding pembuluh darah mengendur (rileks)
- vasorelaksan : Substansi yang memiliki sifat relaksasi pembuluh darah
- vitafood* : Pangan fungsional

INDEKS

A

<i>ad libitum</i>	: 5
adrenalin	: 5, 43
<i>Amomum cardamomum</i>	: 7
anemia hemolitik	: 13
anion superoksida	: 2, 24, 26
Antiaterogenik	: 13, 49
Antigen	: 2
Antiinflamasi	: 3, 10, 14, 33, 52
Antioksidan	: 1-7, 10, 11, 13, 14, 17-21, 23-27, 33, 36, 38, 39, 41, 43, 44, 46-50, 52
antioksidan primer	: 18
antioksidan sekunder	: 18
Antosianin	: 9, 10, 51
Apoptosis	: 47-49
Arteri	: 1, 2, 47, 48
arteri koroner	: 48
asam dokosaheksaenoat	: 36
asam eikosapentaenoat	: 36
asam hipoklorit	: 22-24
asam oksalat	: 26
asam sinamat	: 9, 10
Aterogenesis	: 2, 47, 49
aterogenik	: 4, 13, 49
aterosklerosis	: 1, 2, 4, 5, 10, 37, 43-54

C

<i>p-cimena</i>	: 15, 30
<i>Cineol</i>	: 30-32, 40
Conjugated Linoleic Acid	: 36

D

Degeneratif	: 1, 19, 20
<i>designer food</i>	: 36
<i>Desinfektan</i>	: 15, 33
diabetes	: 1, 4, 37, 44
<i>DNA adduct</i>	: 33
Dopamin	: 23

E

Elektron	: 1, 2, 18, 21, 22-24, 26, 41, 45
<i>Elettaria cardamomum (L.)</i>	: 30
Eritropoiesis	: 13
Eteris	: 15, 29, 39

F

fagosit	: 44
Fenolat	: 3, 17, 39
Flavonoid	: 3-5, 7, 9, 10, 17, 18, 19, 20, 27, 37, 38, 39, 41, 43, 44, 46, 48, 49, 50, 52, 53
<i>food for specified health use</i>	: 36
fruktooligosakarida	: 36

G

Glikasi	: 26, 47
glikolipid	: 11
GSH-PX	: 18, 19
gulonolakton oksidase	: 13

H

<i>half-life time</i>	: 21
Hematokrit	: 13
hemoglobin	: 13
Hidroperoksida	: 11, 12, 24, 45
<i>High Density Lipoprotein</i> (HDL)	: 2

Hiperkolesterolemia	: 2
hiperoksaluria	: 22
hipertensi	: 1

I

IC ₅₀	: 3, 4, 10, 17
IL-6	: 43, 50-54
imunogenik	: 2
inflamasi kronis	: 50
Imunomodulator	: 13, 52
Intima	: 47
<i>in vitro</i>	: 3
<i>in vivo</i>	: 4, 5, 14, 22, 42, 43

K

Kardioprotektif	: 10
Kaempferol	: 17
Karminatif	: 32
Karnitin	: 13, 23
Karotenoid	: 39
Katalase	: 18-20
katekin	: 9
Kemokin	: 51
kolagen	: 13, 22, 23, 41
Kumarin	: 9, 10

L

LDL-ox	: 2, 20, 43, 47, 48, 49
Lesi	: 2, 47, 48
Lignin	: 10
Limonen	: 30
<i>lipid preventive</i>	: 31, 40
Lipofilik	: 26, 29
<i>Low density lipoprotein</i>	: 2
lumen	: 1
luteolin	: 17

M

makrofag	: 2, 44, 51, 53
MDA	: 6, 11, 19, 20, 43-46
metabolisme	: 1, 22, 23, 33, 35, 36, 46, 47
minyak atsiri	: 5, 14, 15-17, 29-34, 37-41
minyak volatil	: 3
monosit	: 53
Monoterpen	: 15, 40
<i>Mouth freshener</i>	: 31

N

NADPH dependen reduktase	: 25
norepinefrin	: 23
<i>nutraceutical</i>	: 36

O

Obesitas	: 53
oksida nitrat	: 24
oksidan	: 1, 18, 22, 24, 41
oksida nitrit	: 11
oksigen singlet	: 11, 13, 24, 26
ozon	: 11, 23

P

pangan fungsional	: 4, 6, 17, 35, 36, 38, 39, 49
patogenesis	: 51
Pelargonidin	: 17
penyakit kardiovaskular	: 49, 50
Perhidroksil	: 24
peroksidasi lipid	: 11, 27, 45, 46, 49, 50
peroksinitrit	: 11, 20, 24,
<i>Pharmafood</i>	: 36
<i>Phytofood</i>	: 36
Plak	: 1, 2, 47
Polifenol	: 9, 17, 20, 46, 50, 51, 52, 53
profil lipid	: 4

R

radikal bebas	: 1, 2, 11-13, 17-19, 21, 24-27, 31, 44-46
radikal hidroksil	: 14, 22-24, 26
radikal peroksil	: 11, 23, 26
<i>recommended daily allowance</i> (RDA)	: 25
<i>rotary evaporator</i>	: 5
Ruptur	: 22
rutin	: 5, 10, 20, 48

S

Saponin	: 17
<i>Scurvy</i>	: 22
sel endotel	: 4, 48, 49, 53
senyawa nitrogen reaktif	: 20, 23, 24
senyawa oksigen reaktif	: 20, 23, 24, 49
Seskuiterpen	: 40
Simvastatin	: 5, 43-46, 48, 49, 51-54
Sineol	: 14, 15, 17, 30, 32
Sitokin	: 2, 50, 51-53
sitotoksik	: 48
SOD	: 6, 18-20, 43, 44
<i>sprague dawley</i>	: 5, 43
stres oksidatif	: 1, 11, 13, 14, 19, 47
Stroke	: 1
Superoksida	: 2, 11, 13, 18, 20, 22-24, 26

T

Tanin	: 17
Terpen	: 16, 29, 30
Terpenoid	: 15, 29
<i>Terpineol</i>	: 14, 15, 17, 30, 31, 32
<i>Thiobarbituric Acid Reactive Substances</i>	: 11
TNF- α	: 52

Tokoferoksil : 23

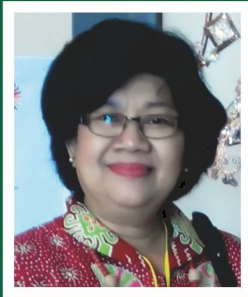
V

vasodilatatif : 4

Vasorelaksan : 10

Vitafood : 36

Tentang Penulis



Dr. Ir. Hery Winarsi, MS. lahir di Yogyakarta pada tahun 1957. Pendidikan kesarjana diselesaikan di Fakultas Teknik, Jurusan Teknik Kimia, Universitas Gadjah Mada. Studi S2 di Fakultas Pasca Sarjana Universitas Gadjah Mada, jurusan Ilmu & Teknologi Pangan.

Gelar Doktor diperoleh dari Sekolah Pascasarjana Institut Pertanian Bogor dalam Program studi Ilmu Pangan, Biokimia Pangan. Bekerja sebagai staf pengajar Universitas Jenderal Soedirman Purwokerto, sejak tahun 1985 hingga 2010 di Fakultas Biologi. Sejak akhir tahun 2011 bergabung dengan

Program studi Ilmu Gizi, di Fakultas Kedokteran & Ilmu-ilmu Kesehatan (FKIK).

Setelah ada pemekaran, Fakultas tersebut dipecah menjadi FK dan FIKES sejak November 2014. Penulis menjadi dosen tetap di Program studi Ilmu Gizi, Jurusan Kesehatan Masyarakat, FIKES ini mengajar beberapa mata kuliah seperti Biokimia, Evaluasi Gizi, Teknologi Pengolahan Pangan, Suplemen & Makanan Fungsional, Ketahanan Pangan, Metodologi Penelitian Gizi, Metabolisme Gizi, Imunologi Gizi, dan Teknik Penulisan Karya Ilmiah. Selain mengajar, penulis juga aktif melakukan penelitian tentang pangan fungsional yang efeknya untuk memperbaiki status imun dan status antioksidan. Hasil penelitiannya banyak di publikasi di berbagai jurnal nasional terakreditasi dan jurnal internasional, maupun seminar nasional dan internasional. Enam paten juga telah dimilikinya. Beberapa buku berikut adalah karyanya yang telah beredar secara nasional.

1. Isoflavon: Berbagai sumber, sifat & manfaatnya pada penyakit degeneratif (Gadjah Mada Press, 2005)
2. Antioksidan alami dan radikal bebas: Potensi dan aplikasi dalam kesehatan (Kanisius, 2007)
3. Protein Kedelai & Kecambah: Manfaatnya Bagi Kesehatan (Kanisius, 2010)
4. Digesti Makanan dan Absorpsi Zat Gizi (Unsoed Press, 2012)
5. Antioksidan Daun Kapulaga: Aplikasinya di Bidang Kesehatan (Graha Ilmu, 2014).
6. MPASI (Graha Ilmu, 2014).
7. Imunitas dalam ASI (Unsoed Press, 2015).



UNIVERSITAS JENDERAL SOEDIRMAN

Jalan Prof. Dr. H.R. Boenyamin 708 Purwokerto

Kode Pos 53122 Kotak Pos 115

Telepon 635292 (Hunting) 638337, 638795

Faksimile 631802

www.unsoed.ac.id

ISBN 978-602-1004-20-3

