

### 3. REVIEW HERBAL WINE

*Herbal wine* merupakan minuman beralkohol yang dibuat dengan penambahan rempah-rempah seperti kayu manis, jahe, cengkeh, ketumbar, dan rempah-rempah lainnya. Rempah-rempah banyak digunakan untuk meningkatkan rasa, tetapi karena sifat bioaktifnya yang tinggi dapat membantu mencegah berbagai penyakit kronis. *Herbal wine* ini bisa menggunakan satu jenis rempah-rempah atau dari beberapa campuran rempah-rempah. Pengonsumsi *herbal wine* secara teratur dan terbatas cenderung mengurangi kebutuhan akan obat untuk mengobati berbagai masalah kesehatan (Bhise & Morya, 2021). Salah satu jenis *herbal wine* yaitu *vermouth*. *Vermouth* didefinisikan sebagai “*aromatized fortified wine*”, yang diproses dari *wine* berbasis anggur dengan penambahan campuran rempah-rempah atau ekstrak aromatiknya. *Red wine* merupakan salah satu jenis *wine* yang berfungsi sebagai anggur dasar untuk *vermouth* dimana kandungan alkoholnya bervariasi dari 15 hingga 21%. Kandungan gula *vermouth* dapat bervariasi antara 40 dan 180 g/L (Panesar *et al.*, 2011). *Vermouth* diklasifikasikan menjadi dua kategori, yaitu *sweet vermouth (Italian vermouth)* dan *dry vermouth (French vermouth)*.

- *Sweet Vermouth (Italian vermouth)*

*Sweet vermouth* juga dikenal sebagai *Italian vermouth*. *Sweet vermouth* atau *herbal sweet wine* diproduksi di Italia, Spanyol, Argentina, dan Amerika Serikat. *Sweet vermouth* digambarkan sebagai *wine* yang ringan, warna kuning gelap, aroma yang menyenangkan, rasa hangat, dan sedikit rasa pahit. Warna kuning gelap ini dapat terjadi karena adanya penambahan sirup gula karamel (Panesar *et al.*, 2009). *Vermouth* ini ditandai dengan kadar gula yang lebih tinggi yaitu 12-15% gula pereduksi atau sekitar 120-150 g/L dengan jumlah total air tidak boleh melebihi 10% dari volume *vermouth*, sementara kandungan alkoholnya sebesar 15-17% (v/v) dengan keasaman total sekitar 0,45%, total padatan terlarut 13 hingga 14%, dan asam tanat sekitar 0,04% (Panesar *et al.*, 2011). *Vermouth* yang berasal dari Amerika berbeda dengan *vermouth* yang berasal dari Italia, umumnya mempunyai alkohol lebih tinggi tetapi kandungan gulanya lebih rendah (Panesar *et al.*, 2017).

- *Dry Vermouth (French vermouth)*

*Dry vermouth* berasal dari wilayah Marseilles di Prancis dan karenanya disebut dengan *French vermouth*. Berbeda dengan *sweet vermouth*, *dry vermouth* memiliki kandungan alkohol yang lebih tinggi (17-19% v/v), kadar gula yang lebih rendah yaitu 4% gula pereduksi atau 40 g/L, sekitar 0,65% dari total keasaman dan sekitar 0,053% volatil keasaman (Panesar *et al.*, 2009). Dibandingkan dengan *sweet vermouth*, *dry vermouth* ini memiliki warna yang lebih terang tetapi rasa yang lebih pahit. Jenis *vermouth* ini mengandung jumlah rempah-rempah yang relatif lebih sedikit dibandingkan dengan jenis *sweet vermouth* (Panesar *et al.*, 2017).

Gula mempengaruhi viskositas *vermouth* tetapi pada saat yang sama dapat menurunkan persepsi rasa pahit. Penambahan gula ke *wine* dasar biasanya dibuat dengan menggunakan konsentrat anggur atau sukrosa hingga mencapai kadar akhir di *vermouth* 4% untuk *dry vermouth* dan 12%–15% untuk *sweet vermouth*. Tidak ada perbedaan dalam proses fermentasi pembuatan *sweet vermouth* dan *dry vermouth*, yang membedakan hanya pada proses fortifikasi rasa selanjutnya. Pada *sweet vermouth*, ekstrak dibuat dengan merendam rempah-rempah (7–11 g/L) atau maserasi rempah-rempah dalam alkohol yang direktifikasi. Pada *dry vermouth*, *wine* dasar pertama-tama diperkaya dengan alkohol yang direktifikasi dan kemudian ditambahkan dengan sejumlah kecil ekstrak aromatik (4-8 g/L) untuk menghindari penyerapan rasa rempah-rempah yang tidak diinginkan (Morata *et al.*, 2019).

### **3.1. Rempah-rempah yang digunakan dalam *Herbal Wine***

Menurut Motti (2021), rempah-rempah didefinisikan sebagai salah satu dari tanaman aromatik yang diperoleh dalam bentuk bubuk atau biji atau bagian tanaman lainnya dan digunakan dalam menambah rasa pada minuman. Rempah-rempah juga digunakan untuk meningkatkan umur simpan bahan pangan dengan mengurangi atau menghilangkan patogen bawaan makanan atau minuman (Lai & Roy, 2004), serta dapat memberikan sifat-sifat bioaktifnya dalam menjaga kesehatan tubuh manusia (Jiang, 2019). Tumbuhan kaya akan antioksidan yang berkontribusi positif bagi kesehatan manusia. Banyak tumbuhan telah dianggap sebagai sumber antioksidan potensial, salah satunya adalah

rempah-rempah. Rempah-rempah ini memiliki senyawa bioaktifnya tersendiri yang diketahui mempunyai efek menguntungkan bagi kesehatan manusia, termasuk antioksidan, anti-kanker, dan anti-kardiovaskular, yang sebagian besar dikaitkan dengan polifenol yang ada dalam komposisi kimianya (Valdés *et al.*, 2015).

Aktivitas antioksidan adalah suatu kapasitas total antioksidan yang dapat menetralkan adanya radikal-radikal bebas yang dilakukan dengan mendonorkan atom hidrogen ( $H^+$ ). Adanya aktivitas antioksidan ini dapat mencegah kerusakan yang disebabkan oleh radikal-radikal bebas yang ada di dalam tubuh secara alami atau yang masuk ke dalam tubuh baik tidak sengaja maupun sengaja. Mekanisme pertahanan antioksidan yang terganggu, akan mengarah pada kelebihan produksi spesies oksigen reaktif (ROS) dan menyebabkan stres oksidatif. Untuk mengembalikan tingkat radikal bebas normal dan keadaan oksidatif, beberapa antioksidan alami telah dipelajari untuk netralisasi radikal bebas dan memerangi stres oksidatif dalam mencegah timbulnya penyakit.

Kerusakan radikal bebas berimplikasi pada sejumlah proses penyakit, termasuk asma, kanker, penyakit kardiovaskular, diabetes, dan penyakit inflamasi. Rempah-rempah sebagai penyedia antioksidan alami telah menarik perhatian yang cukup besar untuk meningkatkan sistem pertahanan antioksidan (Ma *et al.*, 2021). Aktivitas antioksidan telah dievaluasi secara *in vitro* melalui beberapa metode seperti 2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl (DPPH) dan 2,20-azinobis-(3-ethylbenzothiazoline-6 sulfoniacid) (ABTS) (Mao *et al.*, 2019). Diketahui bahwa kapasitas antioksidan dapat dipengaruhi oleh banyak faktor, seperti pelarut ekstraksi dan sistem pengujian. Oleh karena itu, perlu dilakukan penilaian aktivitas antioksidan yang berbeda dan mempertimbangkan berbagai mekanisme aksi.

Kanker adalah pertumbuhan sel-sel abnormal yang tidak terkontrol di dalam tubuh. Mengontrol kelangsungan hidup dan kematian sel kanker merupakan strategi penting dalam pengelolaan dan terapi kanker. Agen antikanker harus membunuh sel kanker dengan efek samping minimal pada sel normal melalui induksi apoptosis (Safarzadeh *et al.*, 2014). Apoptosis adalah bentuk spesifik dari kematian sel terprogram (Shakeri *et al.*,

2017). Beberapa senyawa alami termasuk rempah-rempah mampu menginduksi jalur apoptosis yang diblokir dalam sel kanker.

Penyakit kardiovaskular adalah berbagai penyakit kronis termasuk penyakit pembuluh darah perifer seperti penyakit jantung koroner, gagal jantung, serangan jantung, stroke, dislipidemia, hiperlipidemia, aterosklerosis, dan hipertensi (Shaito *et al.*, 2020). Penyakit kardiovaskular sebagian besar berasal dari disfungsi vaskular yang kemudian menyebabkan kerusakan organ. Misalnya, jantung bisa terkena serangan jantung, atau otak bisa terkena stroke karena gangguan pembuluh darah (Shaito *et al.*, 2020).

Dislipidemia merupakan penyebab penting penyakit kardiovaskular yang ditandai dengan peningkatan kadar serum kolesterol lipoprotein densitas rendah (LDL-C) dan/atau penurunan kadar lipoprotein densitas tinggi kolesterol (HDL-C) (Alsoodeeri *et al.*, 2020). Hiperlipidemia adalah suatu penyakit yang terjadi karena mengalami peningkatan kadar kolesterol tanpa atau dengan kadar trigliserida yang ada di dalam darah (Iqbal *et al.*, 2016). *High Density Lipoprotein* (HDL) adalah salah satu golongan lipoprotein yang memiliki kandungan protein lebih besar dibandingkan lemak. Partikel yang ada dalam HDL mempunyai peran yang penting dalam melakukan *reverse cholesterol transfer* (transport balik kolesterol). *Reverse cholesterol transfer* merupakan suatu proses dimana dalam jaringan perifer memiliki kolesterol berlebih akan dikembalikan ke hati dengan tujuan untuk diekskresikan (Hayudanti *et al.*, 2016). *Low Density Lipoprotein* (LDL) merupakan suatu golongan lipoprotein yang memiliki peran dalam melakukan pengangkutan fraksi lemak, khususnya kolesterol yang berada di hati menuju sel perifer (Noviyanti *et al.*, 2015). LDL mengandung jumlah kolesterol ester terbesar, yang berhubungan dengan perkembangan aterosklerosis. Aterosklerosis adalah penyakit multifaktorial yang menyebabkan penyempitan dan pengerasan pembuluh darah (Lee & Shibamoto, 2001).

### **3.1.1. Jahe (*Zingiber officinale*)**

Jahe termasuk dalam famili *Zingiberaceae* merupakan tanaman tahunan herba asli Asia Selatan. Rimpang jahe banyak dikonsumsi sebagai bumbu masakan dan minuman karena

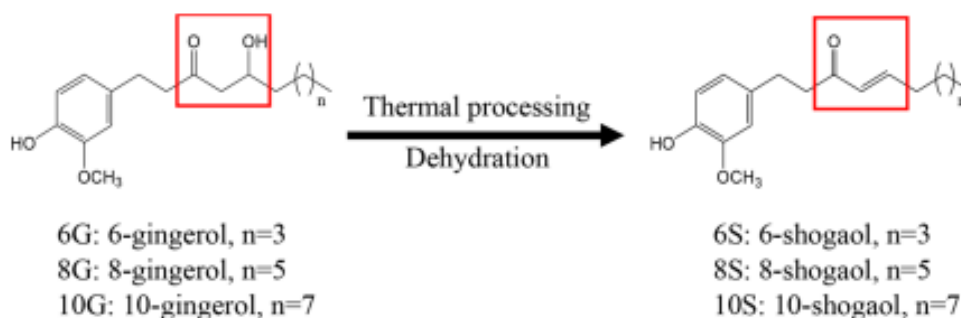
sifatnya yang pedas dan gurih (Srinivasan, 2017). Menurut Herman, L. (2015), jahe memiliki rasa yaitu pedas tapi segar, manis, serta memiliki sensasi hangat hingga berapi-api. Jahe dapat digunakan untuk meningkatkan aroma dan cita rasa makanan atau minuman di berbagai belahan dunia, mengandung sejumlah besar senyawa bioaktif potensial yang memiliki banyak manfaat bagi kesehatan (Tohma *et al.*, 2017). Jahe merupakan sumber yang sangat baik dari beberapa fenolat bioaktif, termasuk senyawa tajam non-volatil seperti gingerol, paradol, shogaol, dan zingeron (Srinivasan, 2017). Menurut Ma *et al.* (2021), jahe tidak hanya dianggap sebagai bumbu penyedap rasa, peningkatan nutrisi dan pengawetan makanan, tetapi juga telah diterapkan untuk meringankan berbagai penyakit. Untuk mengetahui sifat fungsional pada jahe dapat dilihat pada Tabel 5.

Tabel 5. Sumber Pustaka Penelitian Sifat Fungsional Jahe (*Zingiber officinale*)

No	Sifat Fungsional	Metode	Senyawa yang Terkandung	Hasil	Referensi
1.	Antioksidan	DPPH dan ABTS	- Zingerone - 6-gingerol - 8-gingerol - 6-shogaol - 10-gingerol	DPPH: - Jahe kering (90,12%) - Jahe ditumis (77,22%) - Jahe karbonisasi (70,03%) - Jahe segar (64,84%) ABTS: - Jahe kering (88,44%) - Jahe ditumis (77,11%) - Jahe karbonisasi (65,80%) - Jahe segar (53,48%)	(Li <i>et al.</i> , 2016)
		DPPH dan ABTS	6-gingerol dan 6-shogaol	6-gingerol - IC <sub>50</sub> DPPH: 4.85±0.58 (µg /mL) - IC <sub>50</sub> ABTS: 5.35±0.33 (µg /mL) 6-shogaol - IC <sub>50</sub> DPPH: 7.61±0.81 (µg /mL) - IC <sub>50</sub> ABTS: 7.05±0.23 (µg /mL)	(Ali <i>et al.</i> , 2018)

No.	Sifat Fungsional	Metode	Senyawa yang Terkandung	Hasil	Referensi
2.	Anti-kanker	MTT	- 6-gingerol - 10-gingerol - 6-shogaol - 10-shogaol	Terdapat efek antiproliferatif pada sel kanker prostat	(Liu <i>et al.</i> , 2017)
		MTT	6-shogaol	Nilai IC <sub>50</sub> : - 24 jam inkubasi: 30 g/mL - 48 jam inkubasi: 25 g/mL	(Liang <i>et al.</i> , 2019)
		Sulforhodamine B (SRB)	6-shogaol	Nilai IC <sub>50</sub> : - sel A-549: 1,47 µg/mL - sel HCT-15: 1,05 µg/mL - sel SK-OV-3: 1,76 µg/mL - Sel SKMEL-2: 1,13 µg/mL	(Kim <i>et al.</i> , 2008)
3.	Mencegah Penyakit Kronis	Pemberian jahe pada tikus yang diberi kolesterol 2%	Ekstrak jahe	- Aktivitas ACE: menurun - Kadar Kolesterol Total: menurun - Kadar LDL-C: meningkat - Kadar HDL-C: meningkat	(Akinoyemi <i>et al.</i> , 2014)
		Pemberian jahe pada tikus yang diberi tinggi lemak	Ekstrak jahe	Terjadi peningkatan HDL-C	(Oh <i>et al.</i> , 2017)

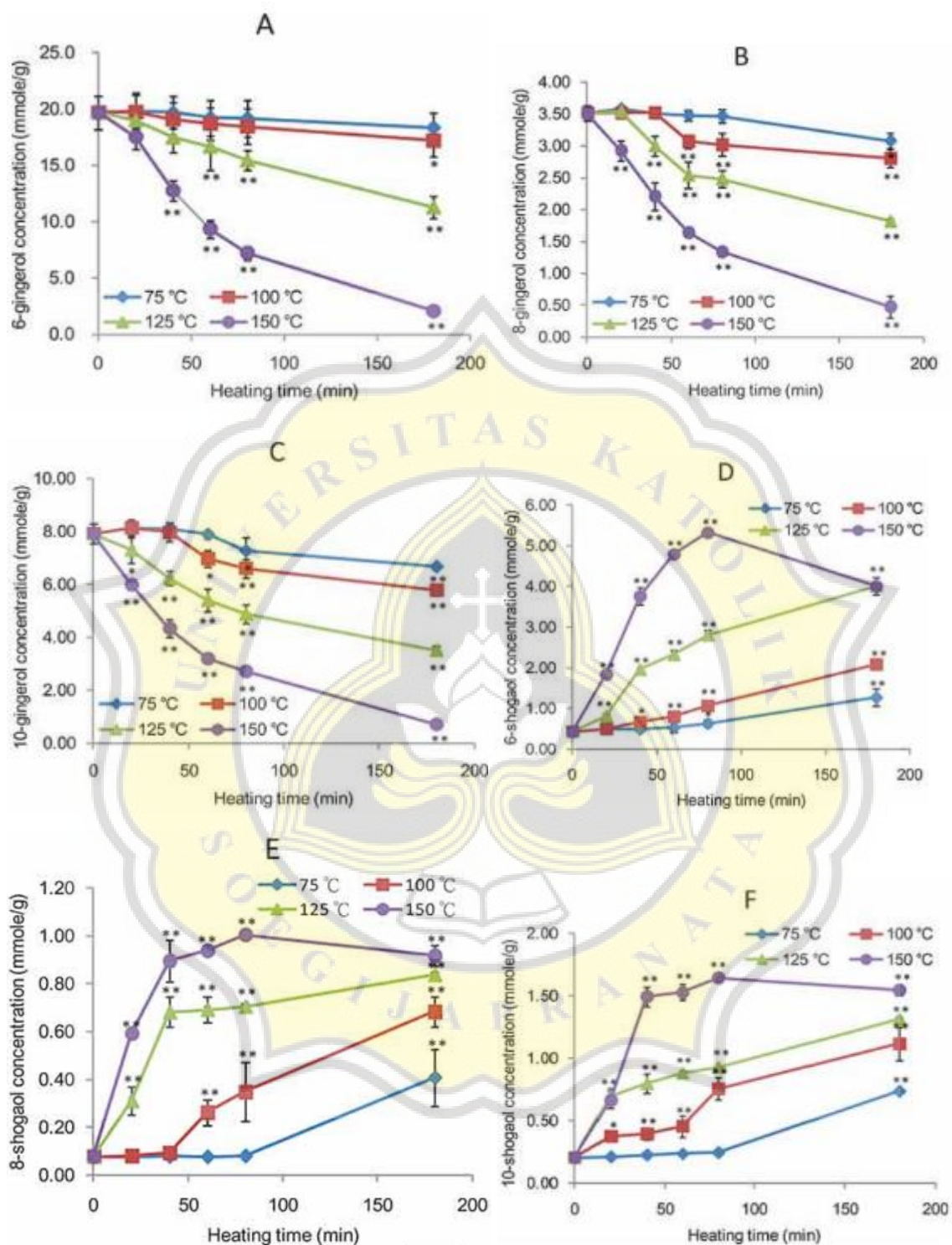
Gingerol merupakan serangkaian senyawa homolog yang dibedakan berdasarkan panjang rantai akil yang tidak bercabang. Ada tiga jenis gingerol, yaitu 6-gingerol, 8-gingerol, dan 10-gingerol. Kandungan gingerol yang paling banyak di jahe segar, yaitu 6-gingerol. Gingerol tidak stabil selama perlakuan pemanasan atau pengeringan, sehingga gugus OH terlepas dari rantai menjadi shogaol (Sang *et al.*, 2020) (Gambar 7).



Gambar 7. Struktur Kimia Gingerol menjadi Shogaol (Sumber: Sang *et al.*, 2020)

Gingerol merupakan konstituen jahe segar yang paling melimpah, tetapi akan berkurang saat dipanaskan. Namun, kandungan turunannya yang terdehidrasi atau terdegradasi, yaitu shogaols akan meningkat. Hal ini didukung oleh penelitian dari Ho *et al.* (2015), menyatakan bahwa 6-Gingerol merupakan senyawa yang paling melimpah dengan konsentrasi 19,71 mmol/g. Konsentrasi 6-gingerol masing-masing sekitar 2,5 kali lipat dan 5,6 kali lipat lebih tinggi dari 10-gingerol (7,93 mmol/g) dan 8-gingerol (3,52 mmol/g).

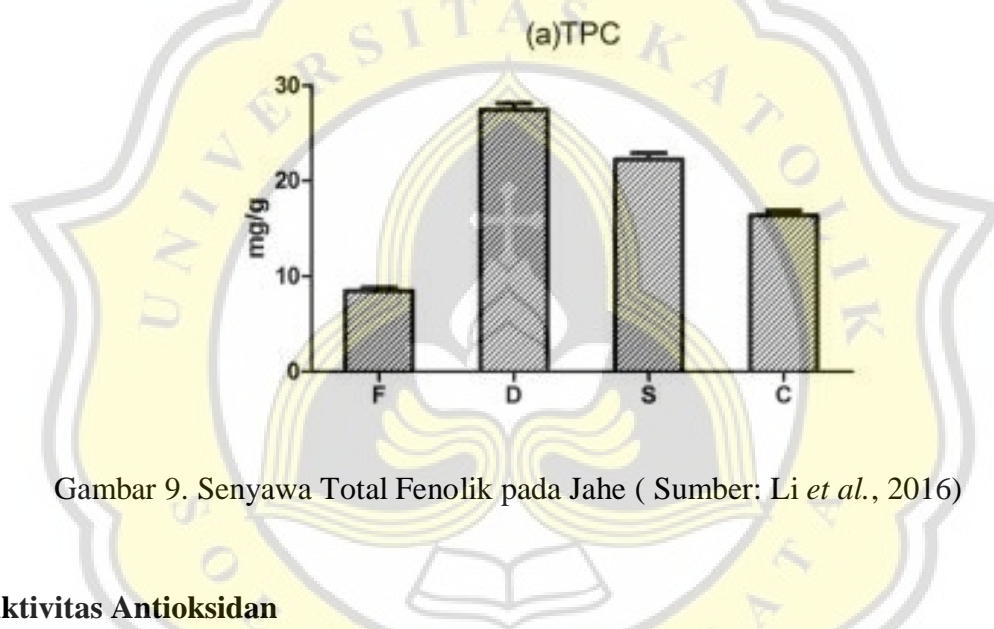
Shogaol jarang ditemukan pada jahe kering yang tidak dipanaskan, dimana yang ditemukan hanya 0,43 mmol/g untuk 6-shogaol, 0,08 mmol/g untuk 8-shogaol, dan 0,20 mmol/g untuk 10-shogaol. Setelah proses pemanasan, kandungan gingerol mengalami penurunan. Dengan waktu pemrosesan yang sama, konsentrasi gingerol menurun dengan meningkatnya suhu. Setelah 3 jam perlakuan panas pada suhu 75°C, 100°C, 125°C, dan 150°C, kandungan 6-gingerol menurun masing-masing 6,8%, 12,6%, 42,7%, dan 89,5%, kandungan 8-gingerol menurun 12,3%, 20,2%, 48,3%, dan 86,4%, masing-masing; dan 10 kandungan gingerol menurun masing-masing 15,7%, 26,9%, 55,5%, dan 90,9%. Di sisi lain, pemrosesan panas akan meningkatkan konsentrasi shogaol, yang diubah dari gingerol melalui dehidrasi. Setelah pengolahan panas pada 75°C, 100°C, dan 125°C selama 3 jam, kandungan 6-shogaol jahe meningkat dari 0,43 menjadi 1,27 mmol/g., 2,08 mmol/g, dan 4,02 mmol/g, masing-masing. Pada 150°C, suhu pemrosesan tertinggi, konsentrasi 6-shogaol meningkat pesat hingga 5,32 mmol/g (Gambar 8).



Gambar 8. Pengaruh Perlakuan Panas terhadap Konsentrasi Gingerol dan Shogaol (Sumber: Ho *et al.*, 2015)



Penelitian lain dilakukan oleh Li *et al.* (2016) yang menguji senyawa total fenolik pada empat jahe dengan perlakuan yang berbeda (Gambar 9). Berdasarkan pada Gambar 9. (F: *fresh ginger*; D: *dried ginger*; S: *stir-frying ginger*; C: *carbonized ginger*), dapat diamati bahwa pada jahe, senyawa fenolik meliputi 6-gingerol, 8-gingerol, 10-gingerol, 12-gingerol dan 6-shogaol, 8-shogaol, 10-shogaol dan sebagainya. Senyawa total fenolik tertinggi terdapat pada jahe kering yaitu 27,40 mg GAE/g diikuti jahe yang ditumis yaitu 22,24 mg GAE/g, sedangkan senyawa total fenolik terendah ditemukan pada jahe segar yaitu 8,46 mg GAE/g, sedangkan jahe berkarbonisasi lebih tinggi dari jahe segar yaitu 16,37 mg GAE/g. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa jahe kering memiliki senyawa total fenolik tertinggi dibandingkan ketiga jahe lainnya.

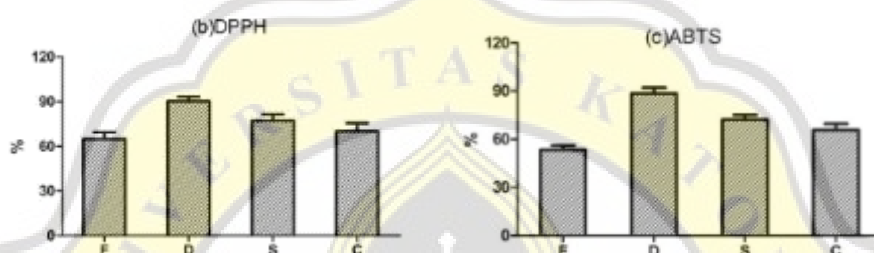


Gambar 9. Senyawa Total Fenolik pada Jahe ( Sumber: Li *et al.*, 2016)

#### a. Aktivitas Antioksidan

Zat aktif jahe memiliki sifat antioksidan yang cukup besar, yang memberikan kontribusi besar untuk menghilangkan spesies oksigen reaktif, radikal bebas, dan oksidan berbahaya lainnya. Bahan aktif seperti gingerol, shogaols, zingerone, dan sebagainya yang ada dalam jahe menunjukkan aktivitas antioksidan (Ahmad B *et al.*, 2015). Menurut penelitian dari Li *et al.* (2016), jahe kering menunjukkan aktivitas antioksidan terkuat dibandingkan dengan jahe segar dan jahe olahan karena jumlah senyawa total fenoliknya. Saat jahe segar dipanaskan, diperoleh jahe kering dengan aktivitas antioksidan yang lebih tinggi, karena jahe segar mengandung kadar air yang lebih tinggi. Berdasarkan Gambar 10., didapatkan bahwa pada metode DPPH tingkat rasio empat jenis ekstrak jahe berkisar dari 64,84% sampai 90,12%. Jahe kering menunjukkan efek yang signifikan dalam

menghambat radikal DPPH (90,12%), aktivitas tertinggi kedua diamati pada jahe yang ditumis (77,22%), tertinggi ketiga adalah jahe karbonisasi (70,03%), sedangkan aktivitas antioksidan terendah ditemukan pada jahe segar (64,84%). Pada hasil pengujian ABTS, menunjukkan bahwa jahe kering mempertahankan aktivitas antioksidan tertinggi dengan penghambatan radikal sebesar 88,44%, aktivitas antioksidan tertinggi kedua diukur pada jahe yang ditumis (72,11%), tertinggi ketiga adalah jahe karbonasi (65,80%), dan jahe segar memiliki daya hambat terendah sebesar 53,48%. Dalam uji ABTS, empat jenis ekstrak jahe menunjukkan kecenderungan DPPH yang sama.



(F: *fresh ginger*; D: *dried ginger*; S: *stir-frying ginger*; C: *carbonized ginger*)

Gambar 10. Aktivitas Antioksidan berdasarkan Metode DPPH dan ABTS

( Sumber: Li *et al.*, 2016)

Berdasarkan penelitian dari Ali *et al.* (2018), 6-gingerol dan 6-shogaol dikenal berlimpah dalam jahe. Hal ini menunjukkan aktivitas antioksidan yang tinggi dengan kapasitas menangkal radikal pada 6-gingerol sebesar  $88,93 \pm 0,03\%$  untuk uji DPPH dan  $88,23 \pm 0,98\%$  untuk uji ABTS dan pada 6-shogaol sebesar  $90,2 \pm 0,11\%$  untuk uji DPPH dan  $89,81 \pm 0,6\%$  untuk uji ABTS. Hasil ini menunjukkan bahwa kedua senyawa ini berperan besar terhadap aktivitas antioksidan jahe. Nilai  $IC_{50}$  juga dihitung untuk jahe yang diuji. 6-gingerol dan 6-shogaol menunjukkan aktivitas antioksidan yang tinggi di kedua pengujian dengan  $IC_{50}$  DPPH sebesar  $4,85 \pm 0,58$  ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) dan  $IC_{50}$  ABTS sebesar  $5,35 \pm 0,33$  ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) pada 6-gingerol. Untuk 6-shogaol,  $IC_{50}$  DPPH sebesar  $7,61 \pm 0,81$  ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) dan  $IC_{50}$  ABTS sebesar  $7,05 \pm 0,23$  ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ ). Nilai  $IC_{50}$  untuk uji ABTS pada 6-gingerol dan 6-shogaol lebih rendah dibandingkan BHT ( $64,90 \pm 0,75$   $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) yang berarti aktivitas antioksidan 6-gingerol dan 6-shogaol lebih tinggi dibandingkan BHT.

## b. Anti-kanker

Jahe diyakini memiliki peran yang baik sebagai agen kemopreventif berdasarkan aktivitas antiproliferatifnya. Jahe telah diteliti secara luas karena sifat antikankernya terhadap berbagai jenis kanker, seperti kanker payudara, serviks, kolorektal, dan prostat. Efek sitotoksik jahe pada kanker prostat dievaluasi baik secara *in vivo* maupun *in vitro* (Mao *et al.*, 2019). Menurut penelitian Karna *et al.* (2012), telah menunjukkan aktivitas antikanker *in vitro* dan *in vivo* dari ekstrak jahe untuk pengelolaan kanker prostat. Ekstrak jahe memberikan efek penghambatan pertumbuhan dan apoptosis yang signifikan dalam spektrum sel kanker prostat. Sama halnya dengan penelitian dari Liu *et al.* (2017), ditemukan bahwa 6-gingerol, 10-gingerol, 6-shogaol, dan 10-shogaol menunjukkan efek antiproliferatif pada sel kanker prostat manusia melalui penurunan regulasi ekspresi protein *glutathione-S transferase* (GST $\pi$ ).

Komponen utama jahe yang aktif secara farmakologis adalah gingerol dan shogaol. Baik [6]-shogaol dan [6]-gingerol, dilaporkan memiliki efek antiproliferatif pada beberapa lini sel tumor (Srinivasan, 2017). Pemrosesan termal gingerol memberikan shogaols sebagai konstituen utama jahe kering, yang sering menunjukkan aktivitas anti-karsinogenik yang lebih besar (Zhu *et al.*, 2013). Menurut Zhu *et al.* (2013), senyawa utama jahe yaitu [6]-Shogaol aktif dalam menghambat sel kanker. Penelitian Liang *et al.* (2019), menemukan bahwa 6-shogaol memiliki potensi sitotoksitas terhadap garis sel kanker ovarium. Nilai IC<sub>50</sub> dari 6-shogaol ditemukan 30 g/mL selama 24 jam inkubasi; sedangkan inkubasi 48 jam 6-shogaol ditemukan 25 g/mL. Dalam penelitian ini, inkubasi 48 jam 6-shogaol terbukti sangat apoptosis pada garis sel kanker ovarium.

Hal ini didukung juga oleh penelitian Kim *et al.* (2008) yang melakukan uji pada kandungan jahe (1: [4]-gingerol; 2: [6]-gingerol; 3: [8]-gingerol; 4: [10]-gingerol; 5: [6]-shogaol) terhadap sel kanker manusia. Hasil dari penelitian melaporkan bahwa [6]-shogaol menunjukkan efek penghambatan pertumbuhan yang jauh lebih kuat pada sel kanker paru-paru manusia tipe A-549, sel kanker usus besar manusia tipe HCT-15, sel kanker ovarium manusia tipe SK-OV-3, dan sel kanker kulit manusia tipe SKMEL-2 dibandingkan dengan [4]-, [6]-, [8]-, dan [10]-gingerol (Tabel 6).

Tabel 6. Sitotoksitas Senyawa Jahe terhadap Sel Kanker Manusia ( $\mu\text{g/mL}$ )

Kandungan jahe	A-549	HCT-15	SKMEL-2	SK-OV-3
1	10,42	5,97	8,93	10,72
2	17,43	15,72	20,94	30,05
3	9,58	8,85	12,12	12,57
4	5,09	4,52	5,92	6,57
<b>5</b>	<b>1,47</b>	<b>1,05</b>	<b>1,13</b>	<b>1,76</b>

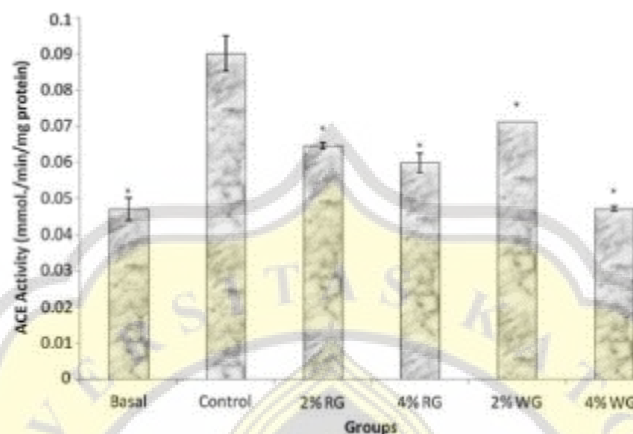
(Sumber: Kim *et al.*, 2008)

### c. Mencegah Penyakit Kronis (Kardiovaskular)

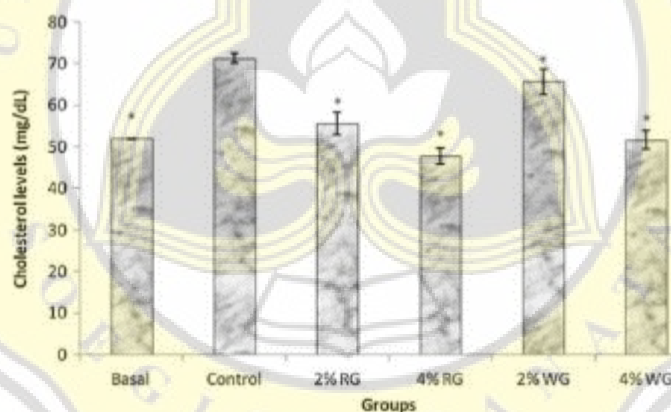
Sejumlah penelitian telah menunjukkan bahwa jahe dapat ditoleransi dengan baik tanpa efek samping yang serius. Senyawa fenol dalam jahe antara lain gingerol, paradol, dan shogaol menunjukkan bahwa senyawa ini memiliki potensi terapeutik salah satunya pencegahan penyakit kardiovaskular (Roudsari *et al.*, 2021). Konsumsi kolesterol dapat meningkatkan tingkat sirkulasi *low-density lipoprotein-cholesterol* (LDL) dalam sistem darah, yang pada akhirnya mempengaruhi tubuh terhadap aterosklerosis dan komplikasi kardiovaskular (Zhang *et al.*, 2021).

Menariknya, pada penelitian Akinyemi *et al.* (2014) pengobatan dengan jahe 4% menunjukkan efek perlindungan yang besar pada sistem kardiovaskular pada tikus yang diberi kolesterol tinggi 2% selama 3 hari karena aktivitas penghambatan enzim pengubah angiotensin-1 (ACE). Enzim pengubah angiotensin-1 (ACE) banyak digunakan dalam pengobatan penyakit kardiovaskular. Pada Gambar 11 ditunjukkan bahwa ada peningkatan yang signifikan dalam aktivitas ACE pada tikus yang diberi kolesterol 2% (kontrol) bila dibandingkan dengan kelompok tanpa kolesterol. Namun, ada efek penghambatan yang signifikan dalam aktivitas ACE sebagai akibat dari suplementasi dengan jahe merah dan putih 2% dan 4%. Tikus yang diberi jahe putih 4% memiliki efek penghambatan terbesar diikuti oleh jahe merah 4%. Pada Gambar 12, ada peningkatan yang signifikan dalam kadar kolesterol total plasma. Namun, pada 2% dan 4% jahe, ada penurunan tingkat kolesterol total. Tikus yang diberi jahe merah 4% memiliki penurunan terbesar dibandingkan dengan perlakuan lainnya. Pada Gambar 13, tikus yang diberi makan kolesterol 2% terjadi peningkatan yang signifikan dalam kadar LDL-C. Namun, suplementasi dengan jahe merah dan putih 2% dan 4% menyebabkan penurunan yang luar biasa pada tingkat LDL-C, dengan tikus yang diberi makan jahe merah 4% memiliki

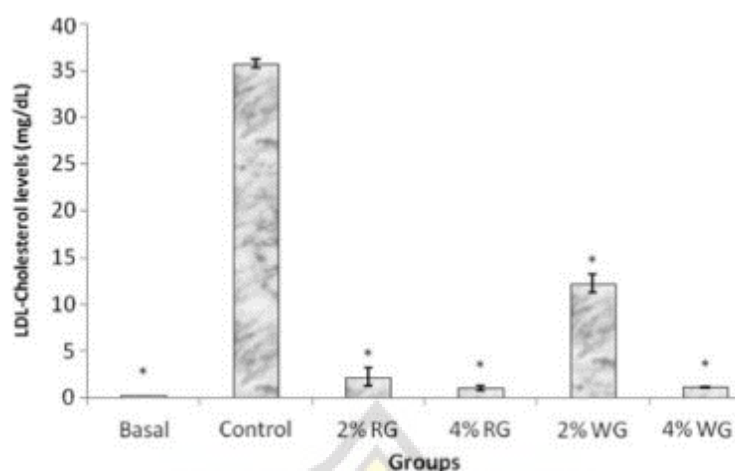
efek penurunan tertinggi. Pada Gambar 14, terjadi penurunan kadar HDL-C pada tikus yang diberi makan kolesterol 2%. Dengan suplementasi jahe merah dan putih 2% dan 4% menyebabkan peningkatan pada kadar HDL-C tikus, namun tidak ada perbedaan yang signifikan dalam kadar HDL-C di antara kelompok perlakuan.



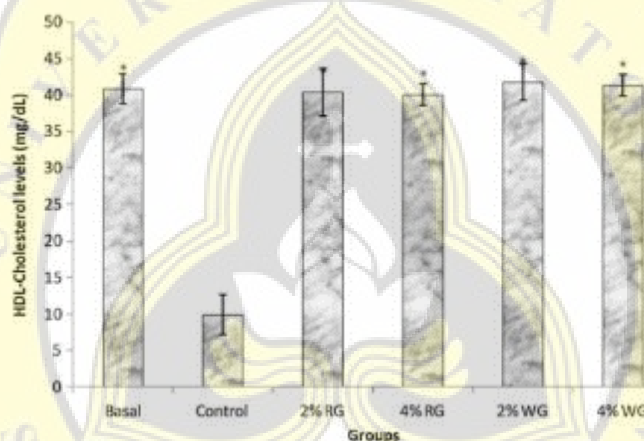
Gambar 11. Penghambatan ACE dengan suplementasi jahe merah dan putih (2% dan 4%) (Sumber: Akinyemi *et al.*, 2014)



Gambar 12. Pengaruh suplementasi jahe merah dan putih (2% dan 4%) terhadap kadar kolesterol total (Sumber: Akinyemi *et al.*, 2014)



Gambar 13. Pengaruh suplementasi jahe merah dan putih (2% dan 4%) terhadap kadar LDL-C (Sumber: Akinyemi *et al.*, 2014)



Gambar 14. Pengaruh suplementasi jahe merah dan putih (2% dan 4%) terhadap kadar HDL-C (Sumber: Akinyemi *et al.*, 2014)

Pada penelitian Oh *et al.* (2017), ekstrak jahe mengurangi berat badan tikus yang diberi tinggi lemak dan meningkatkan kadar serum *high-density lipoprotein-cholesterol* (HDL-C) yang merupakan faktor pelindung terhadap penyakit jantung koroner. Selain itu, ekstrak jahe meningkatkan kadar apolipoprotein A-1 dan *lecithin-cholesterol acyltransferase* mRNA di hati, yang berhubungan dengan pembentukan *high-density lipoprotein* (HDL). Apolipoprotein A-1 (ApoA-1) merupakan penyusun protein struktural utama dalam partikel HDL dan berperan penting dalam mengatur pembentukan HDL. *Lecithin-cholesterol acyltransferase* (LCAT) secara langsung berkontribusi pada sintesis HDL.

### 3.1.2. Kayu Manis (*Cinnamomum sp.*)

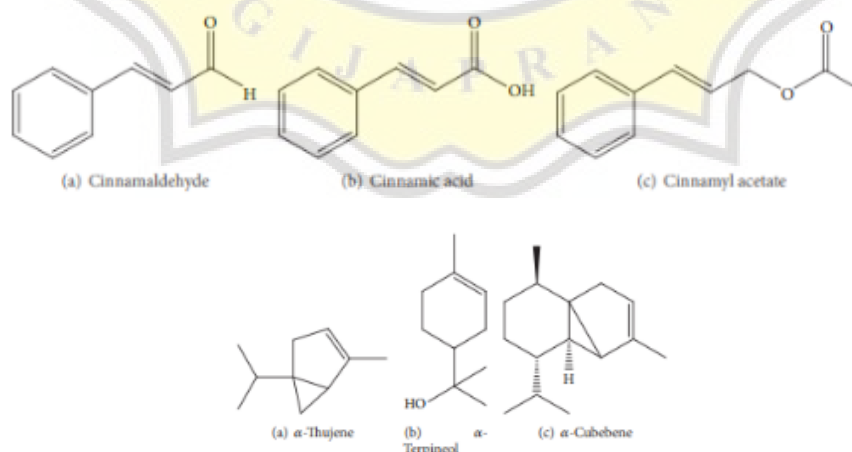
Sekitar 250 spesies termasuk dalam genus *Cinnamomum* dengan famili *Lauraceae*. Empat spesies utama *Cinnamomum* adalah *Cinnamomum zeylanicum* (Sri Lanka), *Cinnamomum loureirii* (Vietnam), *Cinnamomum burmanni* (Indonesia) dan *Cinnamomum aromaticum* (Cina). *Cinnamomum zeylanicum* memiliki rasa lebih manis dibandingkan *Cinnamomum aromaticum*. *Cinnamomum loureirii* memiliki rasa termanis dan aroma terkuat. *Cinnamomum aromaticum* memiliki aroma kuat dan rasa yang pedas-manis. Dan *Cinnamomum burmanni* memiliki rasa yang pahit hingga manis (Vangalapati *et al.*, 2012). Kayu manis banyak digunakan sebagai rempah-rempah dalam berbagai makanan maupun minuman yang memiliki berbagai manfaat kesehatan. Untuk mengetahui sifat fungsional dari kayu manis dapat dilihat pada Tabel 7.

Tabel 7. Sumber Pustaka Penelitian Sifat Fungsional Kayu Manis (*Cinnamomum sp.*)

No	Sifat Fungsional	Metode	Senyawa yang Terkandung	Hasil	Referensi
1.	Antioksidan	DPPH dan ABTS	Ekstrak kayu manis dan minyak atsiri kayu manis	IC <sub>50</sub> DPPH: - Ekstrak kayu manis: 42.03±0.06 - Minyak atsiri: 147.23±0.04 IC <sub>50</sub> ABTS: - Ekstrak kayu manis: 5.13±0.07 - Minyak atsiri: 64.51±0.09	(Brodowska <i>et al.</i> , 2016)
		DPPH dan ABTS	Ekstrak kayu manis	IC <sub>50</sub> DPPH: 1.939±0.055 IC <sub>50</sub> ABTS: 2.235±0.014	(Antasionasti & I, 2021)
2.	Anti-kanker	Sulforhodamine B (SRB)	Sinamaldehyd (HCA) dan BCA	IC <sub>50</sub> : - HCA: 2.64 µg/ml - BCA: 3.86 µg/ml	(Lee <i>et al.</i> , 1999)
		Sel tumor pada tikus	Ekstrak kayu manis	Ekstrak kayu manis 0.5 mg/mL mampu menghambat laju pertumbuhan sel tumor	(Kwon <i>et al.</i> , 2010)

No	Sifat Fungsional	Metode	Senyawa yang Terkandung	Hasil	Referensi
3	Mencegah Penyakit Kronis	Enzimatis Kolorimetrik	Ekstrak kayu manis	Total Kolesterol: $597 \pm 8$ (mg/dL) menjadi $378 \pm 8$ (mg/dL)	(Jin & Cho, 2011)
		Pemberian bubuk kayu manis (1, 2, 4, dan 6 g/kg) pada tikus	-	- Kadar Kolesterol Total: menurun - Kadar LDL-C: meningkat - Kadar HDL-C: meningkat	(Iqbal <i>et al.</i> , 2016)

Kulit bagian dalam yang dikeringkan dari tanaman kayu manis telah digunakan sebagai bahan penyedap dalam makanan, minuman, permen karet, dan lain-lain. Rasa dan aroma khas kayu manis berasal dari minyak atsiri aromatiknya. Kekuatan rasa kayu manis seringkali tergantung pada kandungan minyak esensial, dimana semakin tinggi levelnya, maka akan semakin kuat rasanya (Chen *et al.*, 2014). Kayu manis adalah sumber yang kaya akan minyak atsiri serta turunan lainnya. Berbagai kandungan kimia seperti sinamaldehyd, asam sinamat,  $\alpha$ -thujen, terpineol,  $\alpha$ -cubebene, eugenol, dan kumarin telah didapatkan dari kayu manis (Abdallah Emad Mohamed *et al.*, 2020). Struktur kimia senyawa kayu manis dapat dilihat pada Gambar 15.



Gambar 15. Struktur Kimia dari Beberapa Senyawa Penting yang Diisolasi dari Kayu Manis (Sumber: Rao & Gan, 2014)



Senyawa flavor utama pada kayu manis yang diekstrak dari kulit batang adalah sinamaldehyd (56-78%), sedangkan pada kayu manis yang diekstrak dari daun adalah eugenol (60-77%) yang menjadi senyawa utamanya (Ribeiro-Santos *et al.*, 2017). Hal ini didukung oleh penelitian dari Wang *et al.* (2009), yang melakukan penelitian mengenai komposisi senyawa volatil pada *Cinnamomum zeylanicum*. Pada penelitian tersebut, kromatografi gas/spektrometri massa (GC/MS) digunakan untuk mengidentifikasi dan mengukur komposisi senyawa volatil kayu manis yang diekstrak dari daun. Pada spesies *Cinnamomum zeylanicum*, 21 senyawa volatil terdeteksi, termasuk aldehida, alkohol, alkana, alkena, keton, eter dan sulfida. Eugenol (79,75%) adalah komponen volatil utama dibandingkan trans-sinamaldehyd (16,25%). Tidak hanya itu, penelitian dari Paranagama *et al.* (2001) juga menunjukkan bahwa kandungan eugenol pada daun kayu manis sebesar 76,74%, sedangkan pada kulit batang kayu manis sebesar 4,15%. Dan untuk kandungan sinamaldehyd pada kulit batang kayu manis sebesar 50,5%, sedangkan pada daun kayu manis sebesar 2,7%.

Penelitian yang dilakukan oleh Brodowska *et al.* (2016), menunjukkan bahwa profil minyak atsiri dari kulit kayu manis mengandung lebih dari 30 senyawa, 20 di antaranya telah diidentifikasi yang memberikan kontribusi 95,89% dari total kandungan minyak atsiri kulit kayu manis (Tabel 8). Senyawa utama minyak atsiri kayu manis adalah (E)-sinamaldehyd, yang dianggap paling dominan. Monoterpen utama dalam minyak kayu manis adalah  $\beta$ -pinene (1,08%). Monoterpen lain yang disajikan dalam persentase yang lebih rendah adalah sabinen (0,72%), linalool (0,94%), dan kamper (0,86%), serta senyawa volatil lainnya yang kurang dari 1%.

Tabel 8. Komposisi Minyak Atsiri Kulit Kayu Manis (*Cinnamomum cassia*)

No.	Kandungan	%
1	Benzaldehyde	2,22±0,29
2	β-pinene	1,08±0,04
3	Camphene	0,59±0,03
4	Sabinen	0,72±0,03
5	Linalool	0,94±0,09
6	(E)- Cinnamyl Alcohol	0,37±0,03
7	Camphor	0,86±0,06
8	Borneol	0,17±0,01
9	Benzenepropanal	0,62±0,07
10	α-Terpineol	0,40±0,01
11	(Z)-Cinnamaldehyde	0,43±0,05
12	Decanal	0,13±0,03
13	<b>(E)-Cinnamaldehyde</b>	<b>82,85±1,36</b>
14	Bornyl acetate	1,06±0,08
15	Eugenol	0,13±0,02
16	Geranyl acetate	0,29±0,02
17	(E)-Cinnamyl acetate	1,48±0,65
18	Caryophyllene	0,32±0,03
19	αhyl cinnamate	0,46±0,05
20	α-Calacorene	0,77±0,09
	Total	95,89±3,40

(Sumber: Brodowska *et al.*, 2016)

#### a. Aktivitas Antioksidan

Kayu manis, produk alami kaya akan komponen polifenol yang telah terbukti secara *in vitro* memiliki aktivitas antioksidan. *C. zeylanicum* ditemukan sebagai antioksidan kuat dan efektif dalam aktivitas radikal bebas terutama melawan radikal DPPH dan radikal ABTS. Mayoritas aktivitas antioksidan kayu manis adalah karena konstituen fenoliknya (Hariri & Ghiasvand, 2016). Kayu manis dan minyak atsirinya dilaporkan memiliki banyak kegunaan yang bermanfaat dalam pengawetan makanan karena aktivitas antioksidannya. Senyawa fenolik yang diekstrak dari kayu manis seperti sinamaldehyd bertindak sebagai pemusnah radikal peroksida dan menghindari kerusakan oksidatif. Minyak atsiri dan eugenol dari kulit kayu manis telah menunjukkan aktivitas antioksidan *in vitro* yang sangat kuat (Chericoni *et al.*, 2005). Hasil dari penelitian pada manusia menunjukkan bahwa kayu manis dapat menyebabkan penurunan yang signifikan pada

tingkat peroksidasi lipid dan dapat meningkatkan kekuatan antioksidan total (Roussel *et al.*, 2009).

Tabel 9. Kapasitas Antioksidan Ekstrak Kayu Manis dengan Metode DPPH dan ABTS

Konsentrasi ( $\mu\text{g/L}$ )	TEAC <sub>DPPH</sub> (mg/L)	TEAC <sub>ABTS</sub> (mg/L)
5	237,47 $\pm$ 0,14	251,22 $\pm$ 0.07
8.3	247,69 $\pm$ 0,86	648,67 $\pm$ 0.96
12.5	252,88 $\pm$ 0,06	892,36 $\pm$ 0.74
25	254,07 $\pm$ 0,27	2493,09 $\pm$ 0.62
50	255,20 $\pm$ 0,02	6979,58 $\pm$ 0.92
IC <sub>50</sub> ( $\mu\text{g/L}$ )	42,03 $\pm$ 0,06	5,13 $\pm$ 0.07

(Sumber: Brodowska *et al.*, 2016)

Berdasarkan pada Tabel 9, rasio penangkal radikal pada DPPH meningkat dengan meningkatnya konsentrasi sampel. Nilai *Trolox Equivalent Antioxidant Capacity* (TEAC) yang tercatat untuk DPPH dan ABTS menyajikan daya penangkal radikal tertinggi untuk konsentrasi tertinggi yang diuji (50  $\mu\text{g/L}$ ). Nilai IC<sub>50</sub> didefinisikan sebagai konsentrasi sampel yang diperlukan untuk menghilangkan 50% radikal bebas DPPH dan ABTS. Nilai IC<sub>50</sub> yang lebih kecil menunjukkan aktivitas antioksidan yang lebih kuat. Nilai IC<sub>50</sub> menunjukkan bahwa ekstrak kayu manis (42,03  $\mu\text{g/L}$ ) efektif sebagai penghambat radikal DPPH. Nilai IC<sub>50</sub> yang dihitung untuk TEAC<sub>ABTS</sub> menunjukkan bahwa penghambatan radikal ABTS efektif juga untuk ekstrak kayu manis (5,13  $\mu\text{g/L}$ ).

Tabel 10. Aktivitas Antioksidan pada Ekstrak Kayu Manis

Sampel	DPPH-IC <sub>50</sub> ( $\mu\text{g/mL}$ )	ABTS-IC <sub>50</sub> ( $\mu\text{g/mL}$ )
Ekstrak Kayu Manis	1,939 $\pm$ 0,055	2,235 $\pm$ 0,014
Vitamin C	0,554 $\pm$ 0,003	0,813 $\pm$ 0,028

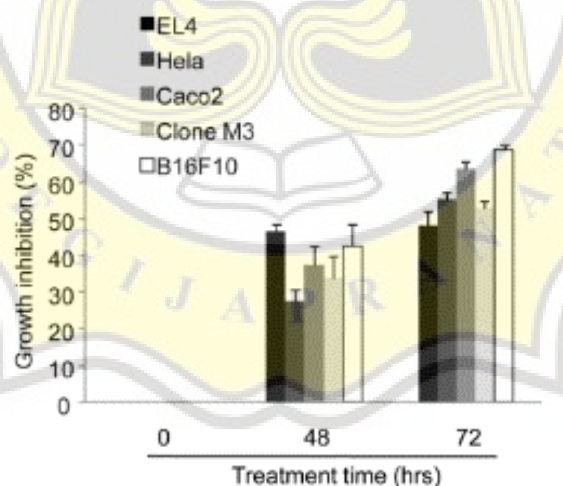
(Sumber: Antasionasti & I, 2021)

Berdasarkan pada Tabel 10, ekstrak kayu manis mempunyai aktivitas antioksidan yang tergolong kuat karena memiliki nilai IC<sub>50</sub> yang tergolong kecil yaitu 1,939  $\pm$  0,055  $\mu\text{g/mL}$  untuk DPPH dan 2,235  $\pm$  0,014  $\mu\text{g/mL}$  untuk ABTS. Walaupun aktivitas antioksidan

ekstrak kayu manis sudah tergolong kuat, namun aktivitas antioksidan pada vitamin C menunjukkan aktivitas antioksidan yang lebih kuat. Hal ini kemungkinan dapat terjadi karena reaksi yang terjadi senyawa oksigen reaktif terhadap vitamin C lebih cepat daripada komponen cairan lainnya.

#### b. Anti-kanker

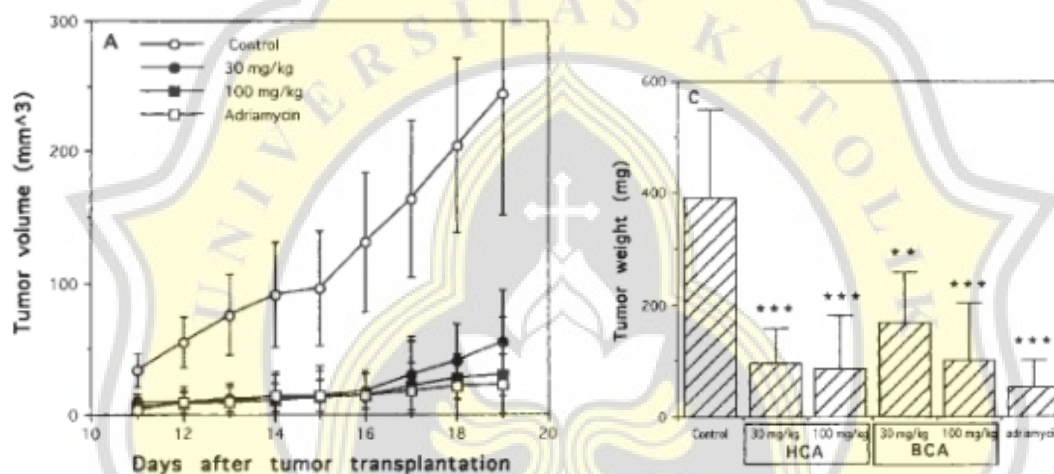
Tanaman obat tradisional aromatik seperti kayu manis telah menjadi terapi alternatif dalam pengobatan pasien kanker. Aktivitas antitumor kayu manis telah terbukti menghambat proliferasi beberapa sel kanker manusia termasuk kanker serviks, kanker leukemia, dan kanker kulit (Ribeiro-Santos *et al.*, 2017). Pada penelitian Kwon *et al.* (2010), didapatkan hasil bahwa ekstrak kayu manis sebanyak 0,5 mg/mL mampu menghambat pertumbuhan sel tumor. Berdasarkan Gambar 16, ditunjukkan bahwa sel tumor mengalami penurunan dalam proliferasi sel setelah 48 jam pengobatan ekstrak kayu manis. Pada 72 jam pengobatan ekstrak kayu manis, sel tumor juga mengalami penurunan yang signifikan dalam proliferasi sel. Sehingga dapat dikatakan dengan adanya ekstrak kayu manis, laju pertumbuhan sel tumor secara signifikan akan terhambat.



Gambar 16. Penghambatan Pertumbuhan Sel Tumor oleh Ekstrak Kayu Manis  
(Sumber: Kwon *et al.*, 2010)

Sama halnya dengan penelitian dari Lee *et al.* (1999), sinamaldehyd yang merupakan komponen bioaktif kayu manis, telah terbukti menghambat proliferasi beberapa sel kanker manusia termasuk sel tumor payudara, leukemia, ovarium, dan paru-paru. HCA

(2'-hydroxycinnamaldehyde) dan BCA (2'-benzoyloxycinnamaldehyde) menunjukkan penghambatan pertumbuhan yang kuat dari 29 jenis sel kanker manusia sel tumor manusia yang diuji. Konsentrasi rata-rata HCA dan BCA untuk penghambatan pertumbuhan tumor sebesar 50% ( $IC_{50}$ ) masing-masing yaitu 2,64 dan 3,86  $\mu\text{g/ml}$ . Selanjutnya, aktivitas penghambatan pertumbuhan tumor dari senyawa ini dievaluasi dalam model xenograft tumor manusia. HCA dan BCA sangat menghambat pertumbuhan tumor dan juga secara signifikan mengurangi berat tumor pada hari terakhir (Gambar 17). Hasil ini memberikan bukti kuat bahwa senyawa tersebut berpotensi untuk digunakan sebagai agen antikanker.



Gambar 17. Efek HCA dan BCA pada Pertumbuhan Tumor (Sumber: Lee *et al.*, 1999)

### c. Mencegah Penyakit Kronis (Kardiovaskular)

Kayu manis mengandung minyak atsiri dan turunannya yang memainkan peran penting sebagai anti-kardiovaskular. Ekstrak kayu manis efektif dalam mencegah hiperlipidemia, faktor risiko terpenting yang terkait dengan penyakit kardiovaskular (Alsoodeeri *et al.*, 2020). Ekstrak kayu manis juga berguna dalam mengendalikan metabolisme lipoprotein yang menghasilkan pelemahan kadar LDL dan peningkatan HDL sehingga menunjukkan efek hipolipidemik dari kayu manis (Iqbal *et al.*, 2016). Pada penelitian Jin & Cho (2011), dilakukan penelitian terhadap sukarelawan pria sehat yang dibagi menjadi kelompok kontrol dan kelompok yang diberi perlakuan bubuk kayu manis, dimana setiap kelompok terdiri atas 70 pria sehat. Kelompok kontrol diberi makanan tinggi kolesterol sebesar 4%

dan kelompok perlakuan diberi bubuk kayu manis sebesar 10% selama 35 hari. Pada penelitian ini menunjukkan bahwa terjadi penurunan pada kadar total kolesterol, yang semula sebesar  $597 \pm 8$  pada kelompok kontrol menjadi  $378 \pm 8$  pada kelompok yang diberi bubuk kayu manis.

Penelitian lain dilakukan oleh Iqbal *et al.* (2016), kayu manis pada dosis yang berbeda menurunkan kadar kolesterol total dan LDL, serta meningkatkan konsentrasi HDL. Pada Tabel 11 dapat terlihat bahwa bubuk kayu manis dengan perlakuan 1 g/kg sudah mampu menurunkan kadar kolesterol total, kadar LDL, dan menaikkan kadar HDL pada hari ke-60 pasca perlakuan. Semakin meningkatnya bubuk kayu manis yang digunakan, maka perubahan pada kolesterol total, LDL, dan HDL makin terlihat signifikan. Dapat terlihat pada perlakuan bubuk kayu manis 6 g/kg, kadar kolesterol total dan LDL secara signifikan menurun, serta kadar HDL secara signifikan meningkat pada hari ke-60.

Tabel 11. Pengaruh Bubuk Kayu Manis Terhadap Kadar Kolesterol, LDL, dan HDL pada Hari ke-60

Perlakuan	Kadar Kolesterol	LDL	HDL
Kontrol	$144,3 \pm 5,52$	$92,84 \pm 7,32$	$16,2 \pm 6,79$
Grup I (kayu manis 1 g/kg)	$98,6 \pm 6,03$	$38,60 \pm 5,78$	$38 \pm 8,27$
Grup II (kayu manis 2 g/kg)	$91 \pm 5,82$	$27,12 \pm 6,18$	$43 \pm 6,11$
Grup III (kayu manis 4 g/kg)	$87,3 \pm 4,02$	$19,50 \pm 6,25$	$49,2 \pm 5,63$
Grup IV (kayu manis 6 g/kg)	<b><math>84 \pm 6,43</math></b>	<b><math>15,20 \pm 8,02</math></b>	<b><math>51,6 \pm 5,01</math></b>

(Sumber: Iqbal *et al.*, 2016)

### 3.1.3. Cengkeh (*Syzygium aromaticum*)

Cengkeh adalah pohon berukuran sedang (8-12 m) dari famili *Mirtaceae* asli kepulauan Maluku di Indonesia timur. Selama berabad-abad, perdagangan cengkeh mendorong perkembangan ekonomi kawasan Asia. Cengkeh merupakan rempah-rempah yang paling berharga yang telah digunakan selama berabad-abad sebagai pengawet makanan dan untuk banyak tujuan pengobatan (Cortés-Rojas *et al.*, 2014). Ada berbagai senyawa yang dimiliki oleh cengkeh, seperti eugenol. Senyawa bioaktif ini memiliki peran penting

dalam bioaktivitas cengkeh (Nathaniel Hiwandika *et al.*, 2021). Sifat fungsional yang terkandung di dalam cengkeh dapat dilihat pada Tabel 12.

Tabel 12. Sumber Pustaka Penelitian Sifat Fungsional Cengkeh (*Syzygium aromaticum*)

No	Sifat Fungsional	Metode	Senyawa yang Terkandung	Hasil	Referensi
1.	Antioksidan	DPPH	Eugenol	IC <sub>50</sub> DPPH: 16,06 (µg/mL)	(Gülçin, 2011)
		DPPH	Minyak Cengkeh dan Eugenol	DPPH Minyak Cengkeh: 91,2% pada konsentrasi 0,5 g/mL DPPH Eugenol: 88,7% pada konsentrasi 20 g/mL	(Leopold Jirovetz <i>et al.</i> , 2006)
1.	Antioksidan	DPPH dan ABTS	Ekstrak Cengkeh	DPPH ekstrak cengkeh etanol: sekitar 90% DPPH ekstrak cengkeh pelarut air: 91,4% ABTS ekstrak cengkeh pelarut etanol: 98,5% ABTS ekstrak cengkeh pelarut air: 99,4%	(El-Maati <i>et al.</i> , 2016)
		MTT	Minyak Atsiri Cengkeh	IC <sub>50</sub> pada 24 jam: 36,43 g/mL IC <sub>50</sub> pada 48 jam: 17,6 g/mL	(Kumar <i>et al.</i> , 2014)
2.	Anti-kanker	Uji Viabilitas Sel	Minyak Cengkeh	Apoptosis sel HeLa: - Dosis 50µM: 17,71% - Dosis 100µM: 33,79% - Dosis 200µM: 62,99%	(Permatasari <i>et al.</i> , 2019)
No	Sifat Fungsional	Metode	Senyawa yang Terkandung	Hasil	Referensi
3.		Zebrafish	Ekstrak Cengkeh	- Total Kolesterol: 140,60 mg/Dl	(Arif <i>et al.</i> , 2022)

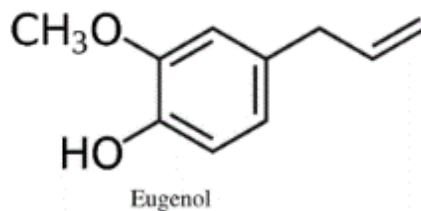
Mencegah Penyakit Kronis		menjadi 138,50 mg/dL - LDL: 20,70 mg/dL menjadi 18,30 mg/dL - HDL: 111,04 mg/dL menjadi 112,35 mg/dL
Enzimatik Kolorimetrik	Ekstrak Cengkeh	Total Kolesterol: (Jin & Cho, 2011) 597 ± 8 (mg/dL) menjadi 192 ± 4 (mg/dL)

Pada penelitian Chaieb K *et al.* (2007), sampel minyak atsiri cengkeh diisolasi dengan hidro-distilasi menggunakan analisis GC-MS. Hasil dari penelitian tersebut menunjukkan bahwa analisis kimia menghasilkan identifikasi 36 komponen, dengan konsentrasi tinggi eugenol (88,58%), eugenil asetat (5,62%),  $\beta$ -kariofilen (1,39%), 2-heptanon (0,93%), etil heksanoat (0,66%), humulenol (0,27%),  $\alpha$ -humulene (0,19%), calacorene (0,11%) dan calamenene (0,10%). Sedangkan berdasarkan penelitian dari Rajkowska K *et al.* (2019), senyawa bioaktif pada minyak atsiri cengkeh terdiri dari eugenol (85,2%),  $\beta$ -kariofilen (9,9%),  $\alpha$ -humulene (1,9%), kariofilen oksida (0,4%), dan  $\delta$ -Cadiene (0,4%). Pada penelitian Diáñez *et al.* (2018), senyawa bioaktif pada minyak atsiri cengkeh terdiri dari eugenol (86,38%),  $\beta$ -kariofilen (9,05%),  $\alpha$ -humulene (2,61%), kariofilen oksida (1,67%), dan  $\delta$ -Cadiene (0,29%). Maka dari hasil penelitian yang dilaporkan oleh Rajkowska K *et al.* (2019) dan Diáñez *et al.* (2018), dapat diketahui bahwa senyawa bioaktif dari minyak atsiri cengkeh adalah eugenol (85,2-86,38%) dan  $\beta$ -kariofilen (9,05-9,9%).

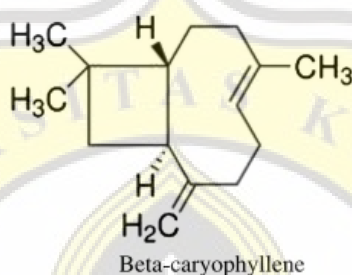
Eugenol [2-metoksi-4-(2-propenil)fenol] merupakan senyawa aktif yang ditemukan secara alami di berbagai rempah-rempah, terutama cengkeh (Gambar 18). Eugenol adalah agen antioksidan dan dapat digunakan untuk mencegah penyakit yang disebabkan oleh aktivitas radikal bebas, seperti kanker, penyakit kardiovaskular, penyakit neurodegeneratif, dan lain-lain.  $\beta$ -kariofilen adalah seskuiterpen bisiklik alami (Gambar 19).  $\beta$ -kariofilen adalah salah satu senyawa utama yang ditemukan dalam cengkeh selain eugenol. Senyawa ini memiliki beberapa aktivitas potensial seperti antiinflamasi, neuroprotektif, antidepresan, anti-alergi, antioksidan, dan anti-tumor. Efek farmakologis



dan terapeutik menunjukkan bahwa  $\beta$ -kariofilen bermanfaat bagi kesehatan manusia (Singletary, 2014).



Gambar 18. Struktur Eugenol (Sumber: Singletary, 2014)



Gambar 19. Struktur  $\beta$ -kariofilen (Sumber: Singletary, 2014)

#### a. **Aktivitas Antioksidan**

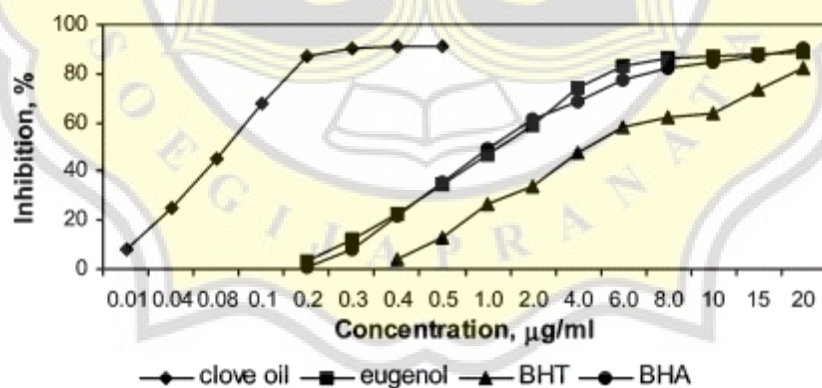
Konstituen utama minyak cengkeh adalah eugenol, yang dikaitkan dengan banyak sifat antioksidan. Eugenol dilaporkan berpartisipasi dalam reaksi fotokimia dan menampilkan aktivitas antioksidan yang kuat. Minyak atsiri cengkeh dapat digunakan sebagai sumber antioksidan alami yang mudah diakses. Oleh karena itu, mereka dapat berfungsi sebagai pengganti antioksidan sintesis, seperti *butylated hydroxyanisole* (BHA), dan *butylated hydroxytoluene* (BHT) (Chaieb *et al.*, 2007).

Tabel 13. Nilai IC<sub>50</sub> pada Eugenol Cengkeh dan Senyawa Standar

Kandungan	IC <sub>50</sub> DPPH (µg/mL)
BHA	25,51
BHT	34,01
Trolox	86,93
α-tokoferol	33,85
<b>Eugenol</b>	<b>16,06</b>

(Sumber: Gülçin, 2011)

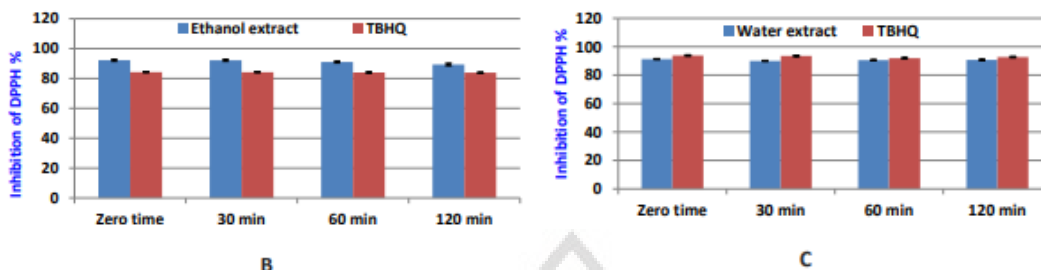
Berdasarkan Tabel 13, nilai IC<sub>50</sub> senyawa eugenol dibandingkan dengan senyawa standar seperti BHA, BHT, α-tokoferol, dan Trolox. Nilai IC<sub>50</sub> pada eugenol menunjukkan bahwa eugenol memiliki aktivitas radikal bebas DPPH yang tinggi, dengan nilai IC<sub>50</sub> terendah yaitu 16,06 µg/mL. Sedangkan nilai IC<sub>50</sub> pada senyawa standar berturut-turut yaitu 25,51 µg/mL, 34,01 µg/mL, 33,85 µg/mL, dan 86,93 µg/mL. Dari data penelitian tersebut, dapat dikatakan bahwa senyawa eugenol yang berasal dari cengkeh memiliki aktivitas antioksidan yang lebih tinggi dibandingkan dengan senyawa standar seperti BHA, BHT, α-tokoferol, dan Trolox.



Gambar 20. Kurva Penangkal Radikal DPPH pada Minyak Cengkeh, Eugenol, BHT, dan BHA (Sumber: Leopold Jirovetz *et al.*, 2006)

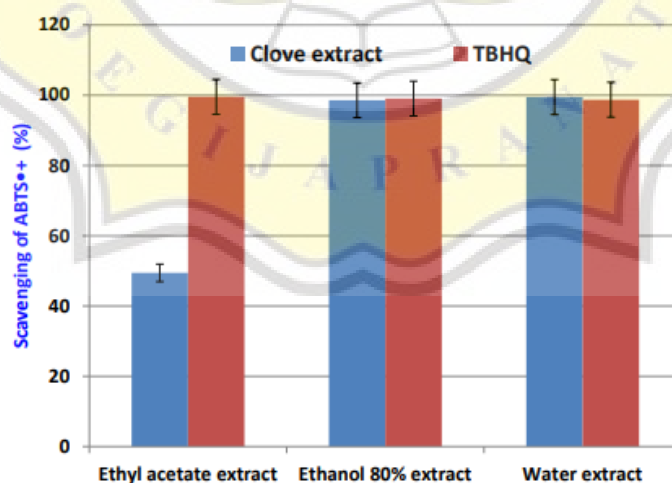
Berdasarkan Gambar 20, menunjukkan aktivitas penangkal radikal DPPH pada minyak cengkeh, eugenol, BHT, dan BHA. Aktivitas penangkal radikal DPPH terbesar pada penelitian diatas yaitu minyak cengkeh yang mencapai setinggi 91,2% pada konsentrasi 0,5 g/mL, sedangkan untuk eugenol, BHT, dan BHA, pada konsentrasi 20 g/mL baru

diperlukan untuk mencapai penangkalan radikal DPPH yang masing-masing sebesar 88,7, 82,4, dan 90,0%.



Gambar 21. Aktivitas Penangkal Radikal DPPH pada (B) Etanol dan (C) Air dengan TBHQ (Sumber: El-Maati *et al.*, 2016)

Gambar 21 merupakan hasil DPPH aktivitas antiradikal ekstrak cengkeh, dimana hasil penelitian menunjukkan bahwa semua ekstrak cengkeh menunjukkan aktivitas antiradikal. Ekstrak yang mengandung senyawa total fenolik yang tinggi menunjukkan aktivitas antiradikal yang tinggi jika dibandingkan dengan TBHQ. Pada penelitian ini, etanol dan air merupakan pelarut yang lebih baik untuk mengekstraksi senyawa fenolik dari cengkeh.

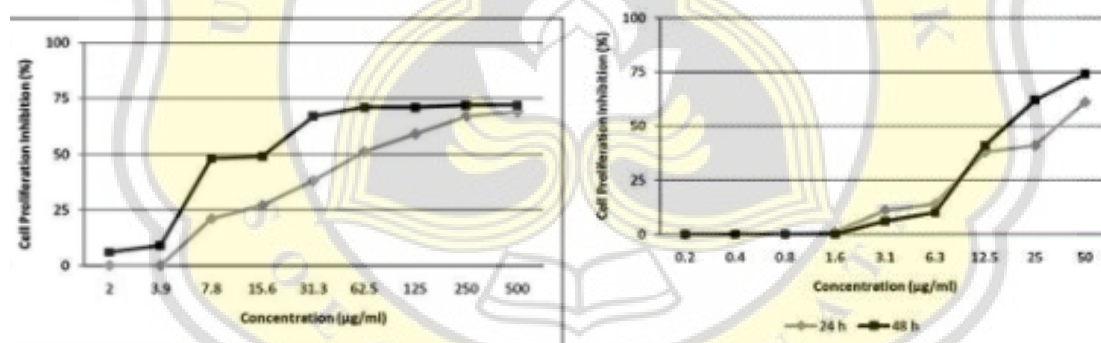


Gambar 22. Aktivitas Penangkal Radikal ABTS pada Ekstrak Cengkeh dengan TBHQ (Sumber: El-Maati *et al.*, 2016)

Berdasarkan pada Gambar 22, aktivitas penangkal radikal tertinggi tercatat untuk ekstrak air diikuti oleh ekstrak etanol dengan nilai masing-masing 99,4% dan 98,5%. Penangkal radikal ABTS oleh ekstrak cengkeh ditemukan lebih tinggi daripada radikal DPPH. Faktor-faktor seperti stereoselektivitas radikal dan kelarutan ekstrak dalam sistem yang berbeda dilaporkan mempengaruhi aktivitas ekstrak untuk menangkal radikal.

## b. Anti-kanker

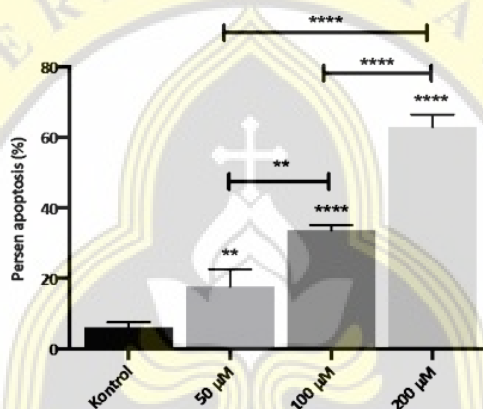
Fitokomponen cengkeh seperti eugenol memiliki banyak manfaat biologis salah satunya adalah antikarsinogenik. Zat yang ditemukan dalam ekstrak cengkeh mampu membunuh sel kanker dalam tubuh manusia dengan efek penghambatan proliferasi dan apoptosis (menyebabkan kematian sel terprogram). Apoptosis merupakan fenomena penting dalam kemoterapi kanker, karena obat antikanker memberikan efeknya terhadap sel kanker dengan menginduksi apoptosis. Eugenol dapat mengerahkan aktivitas sitotoksiknya pada sel kanker yang berbeda dengan menginduksi apoptosis (Dwivedil *et al.*, 2011).



Gambar 23. Uji MTT pada Sel MCF-7 dengan Menggunakan Ekstrak Etanol dan Minyak Atsiri Cengkeh (Sumber: Kumar *et al.*, 2014)

Berdasarkan Gambar 23, dilakukan uji MTT untuk membuktikan viabilitas ekstrak cengkeh sebagai agen antikanker yang potensial, terutama untuk kanker payudara pada sel MCF-7. Gambar diatas menyajikan data yang diperoleh untuk ketiga ekstrak setelah 24 jam dan 48 jam inkubasi. Hasil penelitian menunjukkan bahwa ekstrak dengan  $IC_{50}$  terendah memiliki potensi yang lebih tinggi untuk dikembangkan sebagai kemungkinan agen antikanker. Ekstrak etanol menunjukkan hasil yang menjanjikan, dengan penghambatan sel diamati setelah 24 jam dan 48 jam inkubasi. Sebagai perbandingan,

inkubasi 48 jam menghasilkan  $IC_{50}$  yang lebih rendah sebesar 16,71 g/mL, sedangkan 24 jam telah mencapai  $IC_{50}$  sebesar 61,29 g/mL. Minyak atsiri cengkeh menunjukkan potensi tertinggi sebagai sumber antikanker dengan konsentrasi  $IC_{50}$  yang lebih rendah dibandingkan ekstrak etanol baik dalam 24 jam dan 48 jam uji MTT, dimana masing-masing sebesar 36,43 g/mL dan 17,6 g/mL. Jika kedua ekstrak diinkubasi pada konsentrasi yang lebih tinggi atau lebih lama dari 48 jam, nilai  $IC_{50}$  ekstrak etanol dan minyak atsiri menjadi jauh lebih rendah dibandingkan dengan inkubasi 24 jam. Hal ini menunjukkan bahwa ekstrak etanol dan minyak atsiri cengkeh menghambat lini sel kanker payudara manusia MCF-7 berdasarkan pada waktu dan cara yang bergantung pada dosis (Kumar *et al.*, 2014).



Gambar 24. Efek Apoptosis Sel Kanker Servik atau Sel HeLa dari Minyak Cengkeh (Sumber: Permatasari *et al.*, 2019)

Pada Gambar 24, menunjukkan bahwa minyak cengkeh berperan sebagai antikarsinogenik pada sel HeLa atau kanker servik. Minyak cengkeh dengan berbagai dosis (50µM, 100µM, dan 200µM) mampu meningkatkan jumlah sel dalam melakukan apoptosis. Peningkatan dosis minyak cengkeh ini berbanding lurus dengan peningkatan apoptosis. Pada dosis 50µM mampu mampu mengapoptosis sel HeLa sebanyak 17,71%. Pada dosis 100µM mampu mampu mengapoptosis sel HeLa sebanyak 33,79%. Dan pada dosis 200µM mampu melakukan apoptosis maksimal sebesar 62,99%. Minyak cengkeh dengan dosis 200µM menjadi dosis yang paling efektif dibandingkan kedua dosis lainnya dalam menginduksi apoptosis karena hasil persentase lebih dari 60% sel kanker servik (sel HeLa) mengalami apoptosis. Aktivitas antikanker cengkeh telah dipelajari sejak lama

dan beberapa hasil menunjukkan bahwa cengkeh dan komponen kimianya memiliki sifat sebagai agen antikanker alami yang baik.

### c. Mencegah Penyakit Kronis (Kardiovaskular)

Cengkeh dapat menghambat penyakit kardiovaskular, salah satunya sebagai penghambat agregasi trombosit. Agregasi trombosit adalah proses dimana trombosit menempel satu sama lain untuk membentuk suatu sumbatan. Dimana jika mempunyai agregasi trombosit yang tinggi maka dapat meningkatkan penyakit stroke hingga jantung (Srinivasan, 2017; S. J. Chen *et al.*, 1996). Penelitian dilakukan oleh Arif *et al.* (2022) yang melakukan penelitian terhadap kelompok unggas. Unggas pada kelompok kontrol diberi pakan yang mengandung Enramycin (0,02%) dan kelompok unggas lain diberi suplementasi bubuk cengkeh pada dosis 0,5% selama 5 minggu. Hasil dari penelitian ini menunjukkan bahwa terjadi penurunan pada total kolesterol dan kadar LDL, serta terjadi peningkatan pada kadar HDL. Pada total kolesterol, terjadi penurunan dari 140,60 mg/dL pada kelompok kontrol menjadi 138,50 mg/dL pada kelompok unggas yang diberi suplementasi bubuk cengkeh. Pada kadar LDL, terjadi penurunan dari 20,70 mg/dL pada kelompok kontrol menjadi 18,30 mg/dL. Dan pada kadar HDL terjadi peningkatan dari 111,04 mg/dL pada kelompok kontrol menjadi 112,35 mg/dL pada kelompok unggas yang diberi suplementasi bubuk cengkeh.

Hal ini juga didukung oleh Jin & Cho (2011) yang melakukan penelitian terhadap sukarelawan pria sehat. Pria sehat dibagi menjadi kelompok kontrol dan kelompok yang diberi perlakuan bubuk cengkeh, dimana setiap kelompok terdiri atas 70 pria sehat. Kelompok kontrol diberi makanan tinggi kolesterol sebesar 4% dan kelompok perlakuan diberi bubuk cengkeh sebesar 10% selama 35 hari. Hasil dari penelitian ini adalah terjadi penurunan pada kadar total kolesterol, dimana pada kelompok kontrol sebesar  $597 \pm 8$  (mg/dL) dan pada kelompok perlakuan bubuk cengkeh sebesar  $192 \pm 4$  (mg/dL).

## 3.2. Sifat Fungsional *Herbal Wine*

*Herbal wine* yang disiapkan dengan penambahan rempah memiliki manfaat kesehatan yang baik bagi tubuh. Banyak penelitian yang mengatakan bahwa konsumsi *wine* (bahan dasar dari *herbal wine*) secara moderat atau sedang telah dikaitkan dengan pencegahan penyakit kanker dan penurunan risiko penyakit jantung koroner. Polifenol yang terkandung di dalam *wine* memiliki efek menguntungkan terhadap penyakit manusia seperti kardiovaskular dan kanker. Rempah-rempah kaya akan antioksidan karena senyawa fenoliknya yang terbukti memiliki kemampuan dalam pencegahan penyakit terkait stres oksidatif. Maka dari itu, dengan penambahan rempah-rempah ke dalam *wine* dapat memberikan manfaat yang lebih untuk kesehatan tubuh (Yuwa-Amornpitak *et al.*, 2012). Sifat fungsional pada *wine* sebagai bahan dasar *herbal wine* dapat dilihat pada Tabel 14.

Tabel 14. Sumber Pustaka Penelitian Sifat Fungsional *Wine* Sebagai Bahan Dasar *Herbal Wine*

No	Sifat Fungsional	Metode	Dosis	Hasil	Referensi
1.	Antioksidan	Pengukuran kandungan 8-OH <i>deoxyguanosine</i>	250 mL/hari <i>red wine</i>	<i>Red wine</i> 250mL/hari selama 2 bulan dapat mengurangi stres oksidatif	(Guarda <i>et al.</i> , 2005)
		Kapasitas Antioksidan	400 mL/hari <i>red wine</i>	Konsumsi 400 mL/hari <i>red wine</i> selama dua minggu dapat meningkatkan antioksidan	(Micallef <i>et al.</i> , 2007)
2.	Anti-kanker	Pemberian senyawa polifenol <i>red wine</i> pada tikus yang diinjeksi tumor C26	100 mg/kg/hari senyawa polifenol <i>red wine</i>	Senyawa polifenol <i>red wine</i> mengurangi pertumbuhan tumor C26	(Walter <i>et al.</i> , 2010)
		MTT	-	<i>Red wine</i> mampu menghambat pertumbuhan sel kanker MCF-7	(Chen <i>et al.</i> 2019)
No	Sifat Fungsional	Metode	Dosis	Hasil	Referensi

3. Mencegah Penyakit Kronis	Pemberian <i>red wine</i> pada pria sehat	<i>red wine</i> 400 mL/hari	17	<i>red wine</i>	Terjadi peningkatan kadar HDL	(Fuhrman B, Lavy A, 1995)
	Pemberian <i>red wine</i> pada sukarelawan sehat	<i>red wine</i> 200 mL/hari	39	<i>red wine</i>	Terjadi penurunan penggumpalan sel darah merah	(Toth <i>et al.</i> , 2014)
	Pemberian <i>red wine</i> pada pasien penderita aterosklerosis	<i>red wine</i> 100 mL/hari	108	<i>red wine</i>	Wanita: 100 mL/hari Pria: 200 mL/hari	- Total kolesterol: menurun - LDL: menurun - HDL: meningkat - LDL/HDL: menurun

#### a. Antioksidan

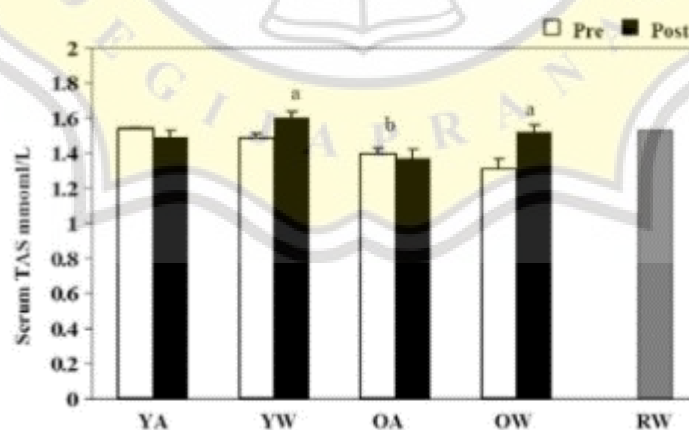
Di dalam *wine*, terdapat senyawa polifenol terutama resveratrol, katekin, dan antosianin yang merupakan antioksidan paling efektif dalam *wine*. Keseimbangan antara alkohol dan polifenol dalam *wine* penting dalam menentukan potensi antioksidannya. Senyawa polifenol dilaporkan memainkan peran penting dalam perlindungan terhadap stres oksidatif. Adanya senyawa polifenol dalam *wine* sebagai antioksidan ini menjadi salah satu kelebihan yang didapat dari mengonsumsi *wine* secara teratur, dimana dengan adanya aktivitas antioksidan ini dapat membantu dalam mengurangi resiko kanker dan penyakit kronis seperti serangan jantung, hipertensi, dan arterosklerosis (Snopek *et al.*, 2018). *Wine* memiliki antioksidan dan polifenol tingkat tinggi yang bagus untuk kesehatan tubuh.

Beberapa penelitian yang dilakukan pada manusia mengungkapkan bahwa kuantitas dan pola konsumsi *wine* merupakan penentu penting dari hasil antioksidan. Ketika hanya satu dosis *wine* yang diberikan, manfaatnya hanya sementara. Ketika 200 mL *red wine* diberikan setiap hari hingga tiga minggu, efek positif terlihat. Dalam penelitian selama empat minggu atau lebih, konsumsi harian 200 mL *red wine* atau *white wine* meningkatkan parameter antioksidan (Guilford & Pezzuto, 2011). Guarda *et al.* (2005) melakukan penelitian kepada 20 pasien sindrom koroner akut dan diacak menjadi 2 kelompok yaitu kelompok kontrol dan kelompok 250 ml/hari (dosis moderat) *red wine* selama 2 bulan. Kerusakan oksidatif dievaluasi dengan pengukuran kandungan 8-OH



*deoxyguanosine* dalam asam deoksiribonukleat leukosit. Hasilnya yaitu kandungan 8-OH *deoxyguanosine* menurun secara signifikan pada kedua kelompok, namun efeknya lebih besar pada kelompok *wine*. Hal ini menunjukkan bahwa pada perlakuan *red wine* 250ml/hari selama 2 bulan dapat mengurangi stres oksidatif dibandingkan dengan kelompok kontrol.

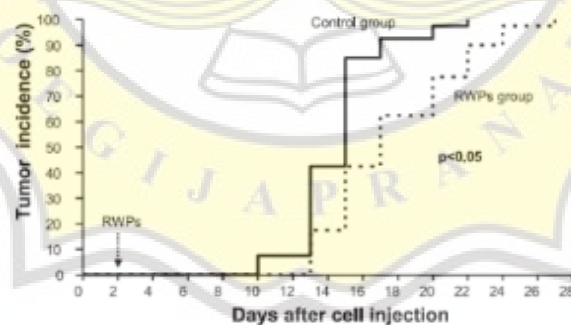
Penelitian lain dilakukan oleh Micallef *et al.* (2007) terhadap 20 relawan muda (18-30 tahun) dan 20 relawan tua ( $\geq 50$  tahun). Setiap kelompok umur dibagi menjadi 2 perlakuan yaitu perlakuan yang mengkonsumsi 400 mL/hari (dosis moderat) *red wine* selama dua minggu dan perlakuan kontrol yang berpantang alkohol selama dua minggu. Sampel darah dikumpulkan sebelum dan sesudah konsumsi *red wine* dan digunakan untuk analisa status total antioksidan. Berdasarkan pada Gambar 25 (YA: *young abstinence*; YW: *young wine*; OA: *older abstinence*; OW: *older wine*; RW: *red wine*), total antioksidan meningkat setelah konsumsi *red wine* selama dua minggu, sedangkan pada perlakuan kontrol mengalami penurunan antioksidan. Pada kelompok tua yang mengkonsumsi *red wine* mengalami peningkatan sebesar 16%. Dan pada kelompok muda mengalami peningkatan sebesar 7% setelah mengkonsumsi *red wine*. Hasil ini menunjukkan bahwa dengan mengkonsumsi *red wine*, status antioksidan total memiliki kemampuan untuk meningkat secara signifikan.



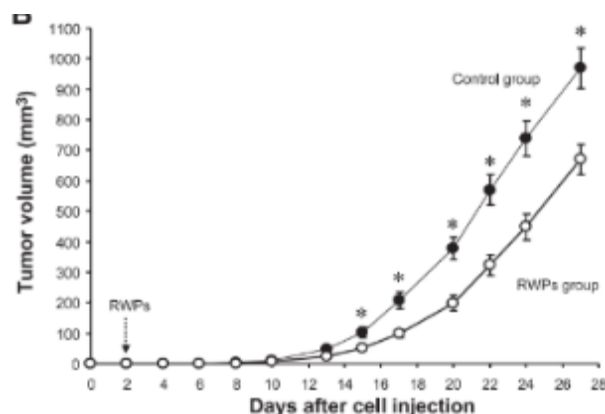
Gambar 25. Status Total Antioksidan (Sumber: Micallef *et al.* 2007)

## b. Anti-kanker

Konsumsi *wine* dalam jumlah sedang atau moderat dapat menurunkan risiko beberapa jenis kanker, termasuk usus besar, ovarium, dan prostat. Polifenol dalam *wine* dianggap sebagai salah satu konstituen yang bertanggung jawab untuk mengurangi risiko kanker karena bersifat protektif dalam kultur sel kanker (Guilford & Pezzuto, 2011). Berdasarkan penelitian dari Walter *et al.* (2010), tikus diinjeksi dengan sel karsinoma usus besar (sel C26) dan dua hari kemudian tikus diinjeksi senyawa polifenol *red wine* dengan dosis 100 mg/kg/hari (dosis setara manusia 500 mg/hari) selama 25 hari. Hasil penelitian dikatakan bahwa senyawa polifenol pada *red wine* secara efektif mengurangi perkembangan tumor karsinoma usus besar. Pada Gambar 26, menunjukkan bahwa pemberian senyawa polifenol *red wine* pada tikus mengurangi pertumbuhan tumor dari 85% menjadi 42% pada hari ke-17. Pertumbuhan tumor mencapai 100% pada kelompok kontrol pada hari ke-22, namun pada kelompok senyawa polifenol *red wine* memberikan efek penundaan pertumbuhan tumor C26 dimana pertumbuhan tumor 100% baru terjadi pada hari ke-27. Pada Gambar 27, menunjukkan bahwa *volume* tumor meningkat terus pada kedua kelompok. Namun, respon ini berkurang secara signifikan pada kelompok yang diberi senyawa polifenol *red wine* dibandingkan dengan kelompok kontrol. Pada hari ke 27, volume tumor adalah  $970 \pm 66 \text{ mm}^3$  pada kelompok kontrol dibandingkan dengan  $670 \pm 49 \text{ mm}^3$  pada kelompok yang diberi senyawa polifenol *red wine*, menunjukkan bahwa pengobatan dengan *red wine* mengurangi volume tumor sebesar 31%.

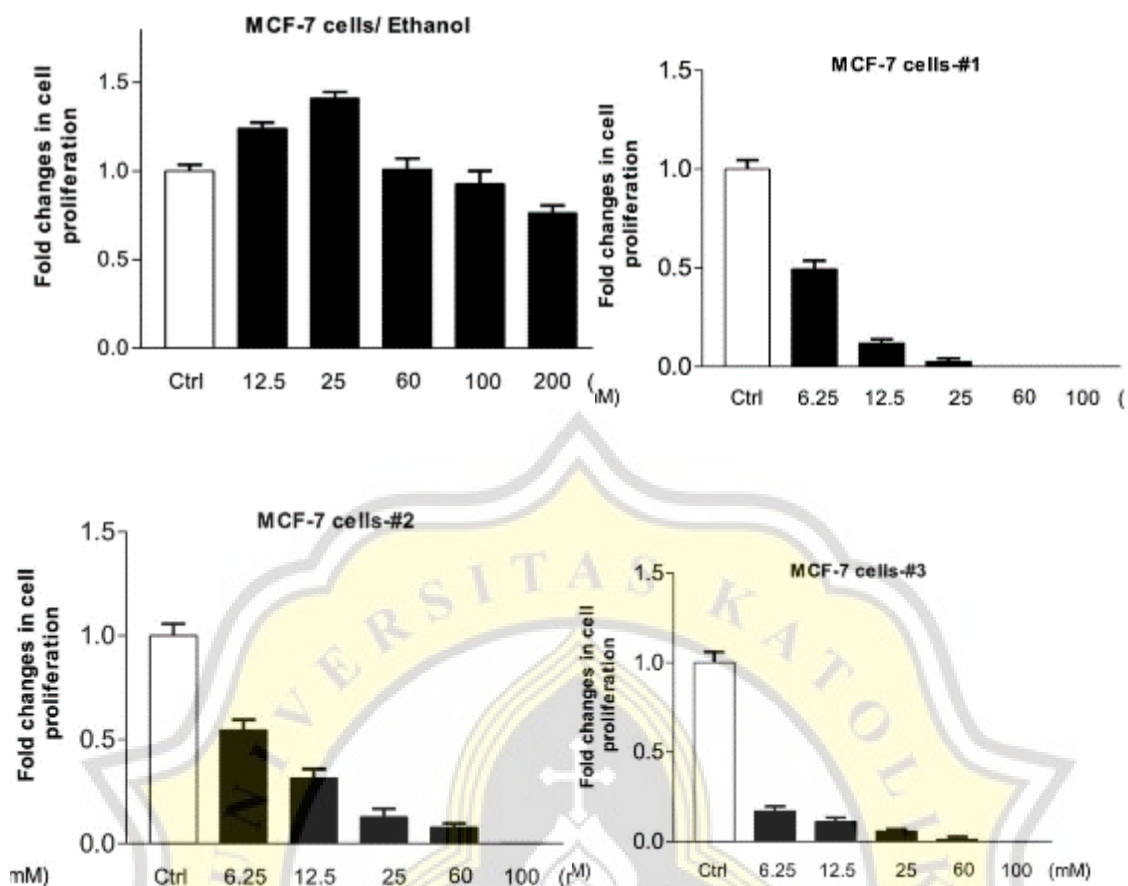


Gambar 26. Pemberian Senyawa Polifenol *Red Wine* menunda pertumbuhan tumor C26 pada tikus (Sumber: Walter *et al.*, 2010)



Gambar 27. Pemberian Senyawa Polifenol *Red Wine* mengurangi volume tumor C26 pada tikus (Sumber: Walter *et al.*, 2010)

Penelitian lain dilakukan oleh Chen *et al.* (2019), dimana terdapat 4 kelompok yaitu kelompok kontrol (cairan etanol), kelompok *mature red wine* (1), kelompok *young red wine* (2), dan kelompok *mature red wine* (4). Keempat kelompok ini diuji kemampuan dalam menghambat pertumbuhan sel kanker MCF-7 (Gambar 28). Hasil penelitian menunjukkan bahwa pada kelompok kontrol, saat konsentrasi 12.5 mM ke 25 mM meningkatkan sel kanker MCF-7. Jumlah sel berkurang dengan meningkatnya konsentrasi etanol dari 50 mM menjadi 200 mM. Sebaliknya, perlakuan *red wine* 1, 2, dan 3 mengurangi laju pertumbuhan sel kanker MCF-7. Pada konsentrasi 25 mM, *red wine* 1 dan 3 secara sempurna menghambat pertumbuhan sel kanker MCF-7. Hasil ini menunjukkan bahwa *red wine* memang mampu menghambat pertumbuhan sel kanker payudara manusia, MCF-7.



Gambar 28. *Red Wine* dalam Menghambat Perumbuhan Sel Kanker MCF-7  
(Sumber: Chen *et al.* 2019)

### c. Mencegah Penyakit Kronis (Kardiovaskular)

Senyawa polifenol dalam *wine* khususnya resveratrol, dikatakan mempunyai komponen bioaktif dalam mencegah penyakit kardiovaskular (Haseeb *et al.*, 2017). Konsumsi *wine* dalam jumlah sedang (satu hingga dua gelas setiap hari) telah dikaitkan dengan penurunan mortalitas kardiovaskular (Guilford & Pezzuto, 2011). *Wine* mampu meningkatkan *high-density lipoprotein* (HDL). Molekul lipid ini diperlukan untuk pengangkutan kolesterol dari arteri dan berbagai bagian tubuh kembali ke hati untuk metabolisme dan ekskresi. Oleh karena itu, HDL bersifat protektif terhadap arteriosklerosis (Das *et al.*, 2007). Penelitian yang dilakukan oleh Fuhrman B, Lavy A (1995), terhadap pria sehat menerima 400 mL/hari *red wine* selama dua minggu. Hasilnya menunjukkan adanya peningkatan HDL yang ditemukan dengan mengkonsumsi *red wine*.

Pada penelitian Toth *et al.* (2014), sebanyak 39 sukarelawan pria sehat dan tidak merokok antara umur 18-40 tahun dibagi menjadi dua kelompok, yaitu kelompok kontrol yang hanya minum air, dan kelompok *red wine* yang mengkonsumsi 200 mL (dosis moderat) *red wine* setiap hari saat makan malam yang dilakukan selama 3 minggu. Tidak ada alkohol yang diminum oleh sukarelawan selama satu minggu sebelum penelitian. Hasil yang diperoleh menunjukkan bahwa konsumsi *red wine* moderat atau sedang memiliki efek menguntungkan dibandingkan dengan kelompok kontrol yaitu terjadinya penurunan penggumpalan sel darah merah yang menjadi penyebab penyakit kardiovaskular.

Penelitian lain yang dilakukan oleh Droste *et al.* (2013) terhadap 108 pasien yang menderita penyakit *aterosklerosis* selama tahun 2009-2011. Penelitian dibagi menjadi 2 kelompok, yaitu kelompok pertama disarankan mengikuti diet Mediterania dan melakukan latihan fisik sedang selama 30 menit/hari (perubahan gaya hidup) selama 20 minggu, dan kelompok kedua disarankan untuk tidak mengubah gaya hidup. Berdasarkan dua kelompok ini, setengah dari pasien diacak untuk menghindari alkohol dan pasien lainnya minum 100 ml *red wine* (wanita) dan 200 ml *red wine* (pria) setiap hari. Hasil dari penelitian ini dapat dilihat pada Tabel 15. Pada pasien yang hanya mengkonsumsi *red wine* mengalami penurunan LDL. Penurunan LDL juga didukung oleh perubahan gaya hidup (olahraga). Perlakuan kombinasi antara perubahan gaya hidup dengan konsumsi *red wine* juga menurunkan rasio LDL dibandingkan tanpa melakukan perubahan gaya hidup dan tanpa konsumsi *red wine*. Perubahan gaya hidup menurunkan rasio LDL/HDL setelah 20 minggu sebesar 8% dan konsumsi *red wine* sebesar 13%.

Tabel 15. Hubungan antara Perubahan Gaya Hidup (Olahraga) dengan Konsumsi *Red Wine* terhadap Lipoprotein

	<i>No Life Change No Red Wine</i>	<i>No Life Change Red Wine</i>	<i>Life Change No Red Wine</i>	<i>Life Change Red Wine</i>
<i>Total Cholesterol (%)</i>	7,2	0,5	-2,5	-2,3
<i>LDL (%)</i>	11,7	-2,0	-1,5	-4,6

HDL (%)	-1,5	5,3	0,9	3,0
LDL/HDL (%)	15,7	-5,5	-1,1	-6,7

\**No Life Change* = Tidak berolahraga

\**No Red Wine* = Tidak konsumsi *red wine*

(Sumber: Droste *et al.*, 2013)

Menurut Haseeb *et al.* (2017), dalam mengkonsumsi alkohol sebaiknya diminum dengan dosis yang sedikit hingga sedang tetapi dilakukan secara terus menerus dan rutin. Pengonsumsian alkohol dengan dosis sedikit hingga sedang ini dapat mengurangi terjadinya penyakit kardiovaskular dan kanker yang berakibat pada kematian. Tetapi, jika alkohol dikonsumsi secara berlebihan dan akut maka dapat menyebabkan kematian mendadak.

Sebagian besar senyawa fenolik yang terkandung dalam *wine* juga dapat ditemukan dalam rempah-rempah, hal ini menunjukkan bahwa fortifikasi *wine* dengan aditif rasa yang berasal dari rempah-rempah dapat lebih meningkatkan kandungan senyawa fenolik di samping senyawa aromatik yang ditambahkan (Z. Liang *et al.*, 2021). Seperti yang telah dijelaskan, rempah-rempah seperti jahe, kayu manis, dan cengkeh memiliki sifat antioksidan karena didalam rempah-rempah tersebut terdapat senyawa fenoliknya tersendiri. Menurut Chauhan *et al.* (2016) penambahan rempah-rempah ke dalam *wine* mampu meningkatkan aktivitas antioksidan karena adanya kandungan fenol dalam rempah-rempah yang berperan sebagai antioksidan. Antioksidan yang tinggi ini berperan penting dalam memberikan efek kesehatan seperti efek anti-kanker dan efek kardioprotektif. *Wine* yang menjadi dasar dari *herbal wine* juga memiliki senyawa polifenol seperti resveratrol yang berperan sebagai antioksidan, anti-kanker, dan kardioprotektif. Sehingga dapat dikatakan bahwa dengan mengkonsumsi *herbal wine* yang disiapkan dengan penambahan rempah, memiliki manfaat kesehatan yang baik bagi tubuh jika dikonsumsi dengan dosis moderat atau sedang.