

PERAN SPESIES OKSIGEN REAKTIF PADA INFLAMASI SERTA ANTIOKSIDAN ALAMI SEBAGAI FITOTERAPI

Kiki Ikrima¹, Riezki Amalia², Mutakin³, Jutti Levita²

¹Program Studi Sarjana Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Padjadjaran Jl. Raya Bandung-Sumedang km 21 Sumedang 45363

²Departemen Farmakologi dan Farmasi Klinik, Fakultas Farmasi, Universitas Padjadjaran Jl. Raya Bandung-Sumedang km 21 Sumedang 45363

³Departemen Analisis Farmasi dan Kimia Medisinal, Fakultas Farmasi, Universitas Padjadjaran Jl. Raya Bandung-Sumedang km 21 Sumedang 45363

Diserahkan 27/06/2019, diterima 23/01/2020

ABSTRAK

Radikal bebas merupakan senyawa kimia yang mengandung satu atau lebih elektron yang tidak berpasangan dalam orbital terluarnya. Radikal bebas yang paling banyak dikenal yaitu spesies oksigen reaktif (SOR) dan spesies nitrogen reaktif (SNR). SOR merupakan mediator yang berperan pada kerusakan intraseluler lipid, protein, karbohidrat, dan asam nukleat. SOR bersifat sangat reaktif karena kondisinya tidak stabil (memiliki elektron yang tidak berpasangan). Stres oksidatif terjadi ketika ada ketidakseimbangan antara molekul oksidan dan antioksidan sehingga meningkatkan kelebihan produksi SOR, akibatnya terjadi kerusakan jaringan. SOR berperan penting pada patofisiologi inflamasi. Senyawa antioksidan mampu memperlambat atau mencegah proses oksidasi yang menghasilkan radikal bebas, serta memecah rantai berantai yang dapat merusak sel dan jaringan, sehingga antioksidan dapat digunakan sebagai pilihan terapi untuk penyakit inflamasi yang umumnya disebabkan oleh SOR.

Kata kunci: antioksidan, flavonoid, peroksidasi lipid, senyawa oksigen reaktif

ABSTRACT

Free radicals are chemical compounds that contain one or more unpaired electrons in their outer orbitals. The most well-known free radicals are reactive oxygen species (ROS) and reactive nitrogen species (RNS). ROS is a mediator responsible for intracellular damage of lipids, proteins, carbohydrates, and nucleic acids and is highly reactive due to its unstable condition with unpaired electron. Oxidative stress occurs when there is an imbalance between oxidant molecules and antioxidants which increases the overproduction of ROS and subsequently the resulting ROS will cause tissue damage. ROS plays important role in the pathophysiology of inflammation. Antioxidants can slow or prevent the oxidation process that produces free radicals. In addition, antioxidants are capable of breaking chains that damage cells and tissues, thus, these compounds can be used to treat inflammatory diseases commonly caused by ROS.

Keywords: antioxidants, flavonoids, lipid peroxidation, reactive oxygen species

PENDAHULUAN

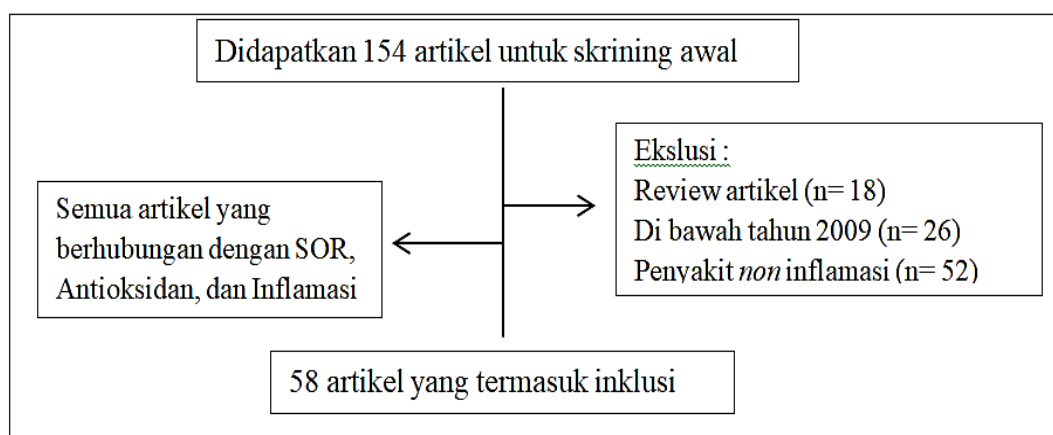
Radikal bebas merupakan senyawa yang tidak stabil dan reaktif karena terdapat satu atau lebih elektron yang tidak berpasangan dalam orbital terluarnya, umumnya lebih reaktif daripada non-radikal karena elektronnya yang tidak berpasangan. Titik superskrip (·) digunakan untuk menunjukkan radikal bebas. SOR merupakan mediator yang berperan pada kerusakan intraseluler lipid, protein, karbohidrat, dan asam nukleat. SOR bersifat sangat reaktif karena kondisinya tidak stabil (memiliki elektron yang tidak berpasangan) (Ezmaelzadeh et al., 2016; Tian et al., 2017). Stres oksidatif terjadi ketika ada ketidakseimbangan antara molekul oksidan dan antioksidan sehingga meningkatkan kelebihan produksi SOR. SOR yang dihasilkan mampu menghancurkan keseimbangan redoks internal yang dapat menyebabkan kerusakan jaringan atau penuaan dini (Rahal et al., 2014; Gupta et al., 2017).

Artikel ini membahas mengenai peran SOR pada inflamasi serta berbagai antioksidan alami sebagai fitoterapinya.

METODE

Pencarian pustaka ditunjukkan dalam Bagan 1. *Database online* yang digunakan

dalam pencarian literatur diantaranya yaitu PubMed dengan kata kunci (“Spesies Oksigen Reaktif (Apex)” [Jurnal] ATAU “ros” [Semua Bidang]) DAN (“Stres Oksidatif”[MeSH Terms] ATAU (“Oksidatif”) [Semua Bidang] DAN (“Stres”) [Semua Bidang] DAN (“Antioksidan”)[Aksi Farmakologi] ATAU (“Antioksidan”)[MeSH Terms] ATAU (“Antioksidan”)[Semua Bidang] DAN (“Penyakit”) [MeSH Terms] ATAU (“Penyakit”) [Semua Bidang], didapatkan 3859 artikel. Google dengan kata kunci “Ros”, “Antioksidan”, “Penyakit” didapatkan 37.900 kata kunci yang sesuai. Google Scholar dengan kata kunci “Ros”, “Antioksidan”, “Penyakit” didapatkan 2980 artikel. ScopeMed dengan kata kunci “Ros”, “Antioksidan”, “Penyakit” [Pada Judul] didapatkan 1776 artikel. *Pharmacology and Clinical Pharmacy Research* dengan kata kunci “Ros” didapatkan 4 artikel dan “Antioksidan” didapatkan 6 artikel. Dalam pencarian literatur didapatkan 154 artikel, 96 diantaranya tereklusi dan 58 diantaranya termasuk inklusi. Artikel yang termasuk eksklusi yaitu artikel di bawah tahun 2009, *review* artikel, dan artikel mengenai penyakit *non* inflamasi.



Gambar 1. Metodologi Literatur Review Artikel

Pembentukan Spesies Oksigen Reaktif (SOR)

Oksigen merupakan oksidan utama yang digunakan selama metabolisme oksidatif mitokondria dari berbagai molekul organik dalam reaksi metabolik yang menyediakan energi seluler. SOR yang mungkin berpotensi merusak jaringan dihasilkan sebagai produk sampingan selama metabolisme oksidatif. Spesies reaktif, seperti anion superoksida (O_2^-), hidrogen peroksida (H_2O_2) dan radikal hidroksil ($OH^\cdot$), melibatkan radikal dan turunan oksigen nonradikal, yang dihasilkan oleh reduksi parsial oksigen (Dickinson et al, 2011).

SOR dapat dihasilkan dari reaksi biologis NADPH, Xantin oksidasi, mitokondria, oksidasi, dan SOD yang merupakan turunan dari eNOS, siklooksigenasi, dan lipooksigenasi (Sulastri et

al, 2011 ; Kizhakekuttu et al, 2010 ; Beg et al, 2010).

SOD dapat menghasilkan hidrogen peroksida melalui proses dismutase secara enzimatis. Protein dan lipid dapat dioksidasi oleh SOD. Selain itu juga dapat bereaksi dengan NO dan spesies lainnya yang mengakibatkan protein, lipid, dan kofaktor enzim teroksidasi. Hal ini dapat menyebabkan stress oksidatif pada jaringan. Radikal hidroksil merupakan radikal yang sangat reaktif yang mengakibatkan kerusakan pada DNA. Radikal hidroksil hasil konversi dari hidrogen peroksida yang didapatkan dari proses dismutase enzimatis superoksida (Sulastri et al, 2011 ; Kizhakekuttu et al, 2010).

Proses metabolisme normal di mitokondria atau kompartemen seluler lainnya menghasilkan SOR yang diindikasikan sebagai oksidan atau radikal

bebas dan sebagai produk sampingan fosforilasi oksidatif. Sebagian besar proses oksidasi terjadi dengan pembebasan sejumlah besar energi (Holohan et al, 2013).

Di dalam tubuh terdapat antioksidan endogen (prooksidan dan antioksidan) yang dapat mencegah kerusakan jaringan akibat SOR dengan memproduksi enzim CAT, HPx, dan SOD untuk menetralkan SOR. Namun jika terjadi produksi SOR berlebih, tubuh membutuhkan antioksidan dari luar atau eksogen (Makker et al, 2009)

Peroksidasi Lipid

Hasil dari radikal bebas yang berlebih yaitu peroksidasi lipid yang mengakibatkan kerusakan jaringan. Peroksidasi lipid pada umumnya digunakan sebagai penanda adanya kerusakan jaringan akibat radikal bebas (Sintha et al, 2009).

Lipid adalah salah satu target utama SOR karena adanya ikatan rangkap dalam asam lemak tak jenuh yang sangat berpotensi terhadap adanya serangan radikal bebas. Hidroperoksidase memiliki efek berbahaya pada sel secara langsung atau melalui degradasi menjadi radikal hidroksil. Pada saat bereaksi dengan logam transisi seperti tembaga dan besi mereka membentuk aldehida yang sangat reaktif seperti malondialdehid (MDA) yang berpotensi merusak membran sel. Pembentukan PL

dikarenakan adanya reaksi antara membran sel lipid tidak jenuh dengan produksi SOR berlebih. Hal ini mengakibatkan protein dan asam nukleat dimodifikasi menjadi bentuk asing (antigen) dalam tubuh (Fuente et al, 2009).

Salah satu reaksi sistem imun terhadap antigen yaitu dengan pembentukan antibodi yang kemudian akan mempengaruhi jaringan normal dan menyebabkan timbulnya penyakit autoimun. Hal ini juga dapat terjadi pada protein dan lipid dalam lipoprotein (LDL), dimana LDL menjadi antigen bagi hati sehingga hati tidak dapat melakukan metabolisme terhadap LDL yang mengakibatkan LDL terakumulasi dalam darah dan menyebabkan kerusakan endotel pembuluh darah. Kolesterol yang tidak teresterifikasi dapat memperburuk akumulasi LDL pada pembuluh darah. (Turan, 2010)

PENYAKIT INFLAMASI YANG DISEBABKAN OLEH SOR

Radang Usus (Kolitis)

Inflammatory Bowel Disease (IBD)

merupakan penyakit yang berhubungan dengan peradangan pada gastrointestinal. Gejala dari IBD yaitu adanya peradangan pada saluran cerna bagian atas yaitu oral (mulut) sampai saluran cerna bagian bawah yaitu rectum. Hal ini dikenal dengan penyakit crohn. Selain itu juga terdapat gejala kolitis

ulseratif yaitu terjadi peradangan pada usus besar (kolon) dan ulkus pada permukaan usus. (Yosy et al, 2014)

Stres oksidatif memiliki peran yang sangat krusial dalam IBD karena adanya keterlibatan SOR dalam peradangan kronis yang terjadi pada usus. Hal ini dikaitkan dengan adanya produksi SOR yang berlebih sehingga terjadi ketidakseimbangan antara aktivitas antioksidan dengan SOR yang menyebabkan stres oksidatif (Dudzińska et al, 2018).

Akumulasi SOR dapat menyebabkan kerusakan pada gen spesifik yang terlibat dalam pertumbuhan atau diferensiasi sel dan dapat menyebabkan perubahan kadar enzim antioksidan. Stres oksidatif pada pasien IBD dengan peningkatan kadar SOR dan penurunan kadar antioksidan pada mukosa yang meradang, pada akhirnya dapat berkontribusi terhadap kerusakan jaringan kronis (Rana et al, 2014).

Rheumatoid arthritis (RA)

Rheumatoid arthritis (RA) merupakan penyakit yang ditandai dengan adanya peradangan kronis akibat hiperplasia sinovial dan infiltrasi sel-sel inflamasi yang menyebabkan kerusakan pada tulang dan tulang rawan (Smolen dan Aletaha, 2009). RA menunjukkan adanya respon inflamasi melalui keterlibatan sel-sel inflamasi seperti

monosit, limfosit, neutrofil dan makrofag (Kundu et al. 2011). Netrofil dan limfosit polimorfonuklear memainkan peran penting dalam peradangan sinovial dan kerusakan sendi (Datta et al. 2014). Spesies oksigen reaktif (ROS) dan spesies nitrogen reaktif (RNS) berkontribusi langsung pada sinovitis destruktif dan proliferaatif pada pasien dengan RA (Kundu et al. 2011).

Stres oksidatif yang terjadi karena produksi radikal bebas yang berlebihan atau gangguan sistem pertahanan anti-oksidan telah dilaporkan sebelumnya pada pasien RA (Mateen et al., 2016). Sitokin pro-inflamasi, Tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin 1- β (IL-1 β) dan IL-6 dianggap memainkan peran utama dalam peradangan yang terjadi pada pasien RA. Menanggapi sitokin ini, sel fibroblast seperti-sinovial (FLS) mempromosikan pembentukan kemokin, siklooksigenasi-2 (COX-2), matriks metalloproteinase (MMPs) dan prostaglandin yang pada akhirnya memperburuk peradangan dan kerusakan tulang rawan (McInnes dan Schett, 2011).

Cinnamaldehyde dan eugenol memiliki efek antioksidan yang dapat mengurangi produksi SOR berlebih. Selain itu, cinnamaldehyde dan eugenol juga dapat menurunkan pelepasan mediator inflamasi. Hal ini terbukti dengan efek terapi dalam

mengurangi radang sendi pada tikus (Mateen et al, 2019).

Inflamasi pada Mata

Produksi SOR yang berlebihan dikaitkan dengan banyak keadaan patologis, termasuk penyakit mata dan inflamasi. Radikal hidroksil dan nitrosil adalah penyebab utama penghancuran biomolekul, baik dengan aksi langsung atau dengan memicu reaksi berantai radikal bebas (Slezak et al, 2016)

H₂ adalah antioksidan kuat yang secara terapi efektif untuk penyakit akut maupun kronis. H₂ dapat memecah SOR, terutama radikal hidroksil dan peroksinitrit, (Ohta et al, 2015 ; Ohta et al, 2014). Selain itu, H₂ menunjukkan efek antiapoptosis, antiinflamasi, sitoprotektif dan mitohormetik. Pada cedera mata akut atau penyakit, seperti luka bakar alkali kornea atau iradiasi kornea dengan sinar UVB, H₂ paling efisien jika diaplikasikan (diencerkan dalam buffer) pada permukaan mata (Kubota et al, 2011). Untuk pengobatan penyakit degeneratif retina yang terkait dengan stres oksidatif, H₂ yang dilarutkan dalam salin dalam tingkat jenuh dan diteteskan ke permukaan kornea dengan cepat menembus ke mata bagian dalam dan mencapai vitreus sekitar 20% dari konsentrasi awal H₂. Hal ini memungkinkan pengobatan penyakit segmen mata posterior

menggunakan tetes mata H₂ (tingkat jenuh) yang diaplikasikan pada permukaan mata (Oharazawa et al, 2010)

H₂ memiliki beberapa keuntungan untuk digunakan dalam aplikasi medis. Dapat dicerna atau dikonsumsi dengan berbagai metode: Menghirup gas H₂, minum H₂ yang dilarutkan dalam air, menyuntikkan H₂ yang dilarutkan dalam larutan garam, meneteskan H₂ yang dilarutkan dalam salin ke permukaan mata (Ono et al, 2017 ; Matei et al 2018 ; Kamimura et al, 2016).

ANTIOKSIDAN ALAMI

Tumbuhan memiliki kandungan fenol, asam fenolik, flavonoid dan turunannya yang dapat digunakan sebagai sumber yang kaya antioksidan. Buah-buahan dan sayuran juga mengandung sumber yang berlimpah dari senyawa-senyawa ini sebagai antioksidan. Beberapa penelitian telah melaporkan potensi antioksidan dari beragam sayuran hijau. Sayuran kaya akan sumber antioksidan, khususnya anthocyanin, flavonones, flavonol, dan vitamin C (Liu 2013).

Tanaman obat memiliki kandungan bioaktif yang memiliki efek potensial terapi terhadap berbagai penyakit (Pandey et al., 2009). Konsumsi tanaman ini telah dilaporkan menurunkan risiko aterosklerosis, kanker, hipertensi, stroke, dan penyakit hati

(Wong et al., 2016; Muanda et al., 2011). Aktivitas antioksidan dari tanaman obat telah dikaitkan dengan keberadaan polifenol seperti flavonoid, asam fenolik, tanin, anthocyanin (Lobo et al., 2010; Wong et al., 2016; Muanda et al., 2011), dan β -karoten, vitamin C dan E yang memiliki kemampuan untuk menangkap radikal bebas yang dihasilkan dalam sistem kehidupan (Lobo et al., 2010). Aktivitas penangkapan radikal bebas oleh antioksidan polifenol pada tanaman dan produk tanaman telah dibuktikan mampu untuk menyumbangkan proton ke SOR. Fitokimia seperti flavonoid, minyak atsiri, dan antosianin telah dilakukan penelitian sebagai sumber antioksidan alami dalam promosi kesehatan serta kosmetik karena lebih aman daripada antioksidan sintetis (Zibbu et al., 2012).

Eugenol (*4-allyl-2-methoxyphenol*) terdapat pada madu dan minyak esensial dari berbagai rempah termasuk *Cinnamomum*

verum, *Syzygium aromaticum* dan *Pimenta racemosa* (Jaganathan et al., 2011). *Cinnamomum cassia* telah digunakan secara tradisional untuk terapi peradangan, gastritis, dispepsia dan gangguan sirkulasi darah. Komponen minyak kayu manis yaitu sinamaldehyd yang memiliki efek antioksidan, anti-inflamasi, anti-bakteri, anti-jamur dan anti kanker (Chen et al., 2014; Ferland et al., 2012; Jaganathan et al., 2011). Cinamaldehyd dan eugenol dapat mengurangi perkembangan RA pada tikus dengan mengurangi pembentukan SOR dan memperbaiki status antioksidan. Selain itu juga dapat menurunkan level mediator proinflamasi (Mateen et al., 2019).

Moringa oleifera merupakan tanaman yang termasuk keluarga Moringaceae. Daunnya mengandung nutrisi, terutama asam amino esensial, vitamin, dan β -karoten (Sharma et al., 2012).

Tabel 2. Aktivitas Antioksidan Alami yang Terdapat pada Fitokonstituen Berbagai Tumbuhan

No.	Pustaka	Fitokonstituen	Antioksidan
1.	Huliselan et al, 2015	Alkaloid	Flavonoid dan alkaloid yang terkandung dalam daun sesewanua (<i>Clerodendron squamatum Vahl.</i>) memiliki efek potensial sebagai antioksidan alami
2.	Vlaisavljevic et al, 2019	Karoten dan Xantofil	Aktivitas antioksidan astaxantin, α dan β karoten, lutein, likopen, zeaxantin, kantaxantin diselidiki.
3.	Fayed et al, 2009	Minyak Atsiri	Minyak atsiri (mis: α -terpinen, δ -3-karen, mirsen, α -pinen, p-kimen, β -felandren, citronellol, trans-geraniol, α -kopaen, agarospirol, globulol) diisolasi dari <i>Citrus reticulate</i> dan <i>Pelargonium graveolens</i> memiliki aktivitas antioksidan.
4.	Putri et al, 2015	Antosianin	Antosianin jenis sianidin terkandung dala ekstrak etanol kulit buah naga super merah dan membentuk puncak maksimum pada panjang gelombang 547 nm yang memiliki potensi kapasitas antioksidan yang sangat kuat dengan nilai IC50 sebesar 73,2772 mg/L
5.	Mudrikatin, 2018	Isoflavon	Isoflavon salah satu jenis flavonoid penting yang memiliki potensi kapasitas antioksidan.
6.	Rauf et al, 2010	Flavan – 3 ols	Katekin yang terdapat dalam ekstrak Gambir (<i>Uncaria gambir Roxb.</i>) memiliki kapasitas antioksidan alami
7.	Selawa et al, 2013	Flavonol	Flavonol yang terkandung dalam ekstrak etanol daun binahong (<i>Anredera cordifolia (Ten.) Steenis</i>) memiliki efek potensial sebagai antioksidan alami
8.	Juanda et al, 2015	Flavonon	Spesies jeruk (<i>Citrus Sp.</i>) banyak mengandung flavonoid, flavanon glikosida dan asam hidroksi sinamat, vitamin C dan karotenoid yang memiliki potensi antioksidan
9.	Johannes et al, 2016	Kumarin	Senyawa kumarin yang terdapat dalam ekstrak daun jeruju (<i>A.ilicifolius</i>) memiliki aktivitas antioksidan yang cukup kuat
10.	Wu et al, 2009	Stilben	Asam kajaninstilben dari <i>Cajanus cajan</i> memiliki aktivitas antioksidan yang sama seperti resveratrol antioksidan alami.
11.	Rizkayanti et al, 2017	Lignan	Ekstrak daun Moringa (<i>Moringa oleifera Lam</i>) mengandung senyawa fenolik seperti asam fenolik, kumarin, quinon, dan lignan yang memiliki potensi kapasitas antioksidan
12.	Hatam et al, 2013	Lignin	Ekstrak Kulit Nanas (<i>Ananas comosus (L) Merr</i>) mengandung metabolit

			sekunder fenolik berupa asam fenolik, tannin, lignin, dan flavonoid yang memiliki aktivitas antioksidan dan antikarsinogenik.
13.	Pereira et al, 2009	Asam Fenolik	Asam fenolik memiliki aktivitas antioksidan. Contoh asam galat, asam fenolik, asam ellagik, asam p-koumarik, asam ferulik, asam vanillik, asam protokatekhuik
14.	Rastuti et al, 2012	Triterpenoid, Saponin	Ekstrak daun kalba (<i>Albizia falcataria</i>) mengandung metabolit sekunder golongan terpenoid, fenolat, flavonoid. Berdasarkan aktivitas antioksidan, ekstrak metanol daun kalba (<i>Albizia falcataria</i>) memiliki aktivitas antioksidan yang lebih kuat
15.	Artini et al, 2012	Fitosterol	Ekstrak n butanol daun sirsak (<i>Annona muricata L.</i>) memiliki aktivitas antioksidan yang lebih tinggi dibandingkan dengan ekstrak daun sirsak lainnya. Kandungan yang terdapat dalam daun sirsak yaitu senyawa flavonoid, tannin, fitosterol, kalsium oksalat dan alkaloid.
16.	Zhang et al, 2009	Tanin	Tanin seperti ellagitanin dan propelargonidin yang diisolasi dari buah <i>Syzygium cumini</i> menunjukkan efek antioksidan.
17.	Islam et al, 2016	Asam Hidroksikinamat	Salah satu turunan asam hidroksisinamatik yaitu asam ferulat telah banyak dimanfaatkan sebagai antioksidan, antialergi, antikanker karena sifatnya yang dapat menetralsir radikal bebas
18	Asih et al, 2015	Flavonoid	Flavonoid yang terkandung dalam ekstrak n butanol Buah terong belanda (<i>Solanum betaceum Cav.</i>) memiliki kapasitas antioksidan yang cukup kuat dengan nilai IC 50 sebesar 1.302,08 ppm. Flavonoid lain seperti mirisetin, quersetin, rutin, katekin, kaempferol, fisetin dan naringenin juga penting untuk aktivitas antioksidan.

SIMPULAN

SOR yang dihasilkan dari stress oksidatif dapat menghancurkan keseimbangan redoks internal yang dapat menyebabkan kerusakan jaringan atau penuaan dini. Antioksidan alami, yaitu flavonoid, lignan, fitosterol, dapat bekerja sebagai penangkal radikal bebas yang mencegah proses oksidasi di dalam tubuh. Antioksidan juga mampu memutuskan reaksi berantai yang merusak sel dan jaringan, sehingga senyawa-senyawa ini dapat digunakan sebagai pilihan terapi untuk penyakit inflamasi yang umumnya disebabkan oleh SOR.

UCAPAN TERIMA KASIH

Terima kasih disampaikan kepada pihak yang telah mendukung, memberikan saran, serta merevisi dalam penyusunan artikel ini.

PUSTAKA

- Artini, N.P.R., Wahjuni, S. and Sulihingtyas, W.D., 2012. Ekstrak daun sirsak (*Annona muricata* L.) sebagai antioksidan pada penurunan kadar asam urat tikus wistar. *Jurnal Kimia*.
- Asih, I.A.R.A., Sudiarta, I.W. and Suci, A.A.W., 2015. Aktivitas antioksidan senyawa golongan flavonoid ekstrak etanol daging buah terong belanda (*solanum betaceum* cav.). *Jurnal Kimia (Journal of Chemistry)*.
- Beg M, Sharma V, Akhtar N, Gupta A, Jasim M. 2011. Role of antioxidants in hypertension. *J Indian Acad Clin Med* 12(2):122–7
- Chen, L., Yang, Y., Yuan, P., Yang, Y., Chen, K., Jia, Q., Li, Y., 2014. Immunosuppressive effects of Atype procyanidin oligomers from *Cinnamomum tamala*. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*.
- Datta S, Kundu S, Ghosh P, De S, Ghosh A, Chatterjee M . 2014 Correlation of oxidant status with oxidative tissue damage in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 33(11):1557–1564
- Dickinson BC, Chang CJ. 2011. Kimia dan biologi spesies oksigen reaktif dalam sinyal atau respons stres. *Nat Chem Biol* 7: 504–511.
- Dudzińska, E., Gryzinska, M., Ognik, K., Gil-Kulik, P. and Kocki, J., 2018. Oxidative stress and effect of treatment on the oxidation product decomposition processes in IBD. *Oxidative medicine and cellular longevity*
- Esmaelzadeh, H. Vosooghnia, M. Reza Sheikhian et al. 2016. Pro-oxidant antioxidant balance in inflammatory bowel disease *International Journal of Clinical Medicine*, vol. 7, no. 5, pp. 334–341
- Fayed SA, 2009. Antioxidant and anticancer activities of *Citrus reticulata* (Petitgrain Mandarin) and *Pelargonium graveolens* (Geranium) essential oils. *Research Journal of Agriculture and Biological Sciences*, 5, 740-747.
- Ferland, C.E., Beaudry, F., Vachon, P., 2012. Antinociceptive Effects of Eugenol Evaluated in a Monoiodoacetate • Jinduced

- Osteoarthritis Rat Model. *Phytotherapy research* 26, 1278-1285.
- Fuente MD, Miquel J. 2009. An Update Of the Oxidation--Inflammation Theory of Aging: The Involvement of The Immune System in Oxi---Inflamm---Aging. *Current Pharmaceutical Design*, 15, 3003--3026 3003
- Gupta DK, Pena LB, Romero-Puertas MC, Hernández A, Inouhe M, Sandalio LM. 2017. NADPH oxidases differentially regulate ROS metabolism and nutrient uptake under cadmium toxicity. *Plant Cell Environ* 40(4):509–26.
- Hatam, S.F., Suryanto, E. and Abidjulu, J., 2013. Aktivitas antioksidan dari ekstrak kulit nanas (*Ananas comosus* (L) Merr). *Pharmacon*, 2(1).
- Holohan, C, S.V. Schaeybroeck, D.B. Longley, P.G. Johnston. 2013. Cancer drug resistance: an evolving paradigm, *Nat. Rev. Cancer* 13 714–726.
- Huliselan, Y.M., 2015. Aktivitas Antioksidan Ekstrak Etanol, Etil Asetat, dan n-Heksan dari Daun Sesewanua (*Clerodendron squamatum* Vahl.). *Pharmacon*, 4(3), pp.155-163.
- Islam, M.F., Firdaus, F. and Soekamto, N.H., 2016. Sintesis Senyawa N-fenetil 4-O-asetil ferulamida dari Asam Ferulat melalui Reaksi Amidasi Tidak Langsung. *Indo. J. Chem. Res.*, 4(1), pp.344-347.
- Jaganathan, S.K., Mazumdar, A., Mondhe, D., Mandal, M., 2011. Apoptotic effect of eugenol in human colon cancer cell lines. *Cell biology international* 35, 607-615.
- Johannes, E. and Suhadiyah, S., 2016. Analisis kimia dan Kandungan Antioksidan dari Ekstrak Daun Jeruju *Acanthus ilicifolius*. *BioWallacea*, 2(2), pp.116-120.
- Juanda, D., 2015. Penetapan Kadar Total Fenol dan Aktivitas Antioksidan dari Jus Buah Lima Spesies Jeruk (*Citrus* sp.). *Jurnal Farmasi Galenika*, 2(01).
- Kamimura N, Ichimiya H, Iuchi K, Ohta S. 2016. Molecular hydrogen stimulates the gene expression of transcriptional coactivator PGC-1 to enhance fatty acid metabolism. *NPJ Aging Mech Dis* 28;2:16008.
- Kizhakekuttu TJ, Widlansky ME. 2010. Natural antioxidants and hypertension: promise and challenges. *Cardiovas Ther.* 28(4): e20–32.
- Kubota M, Shimmura S, Kubota S, et al. 2011. Hydrogen and N-acetyl-L-cysteine rescue oxidative stress-induced angiogenesis in a mouse corneal alkali-burn model. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 52(1):427–433.
- Kundu S, Bala A, Ghosh P, Mitra A, Sarkar A, Bauri AK, Ghosh A, Chattopadhyay S, Chatterjee. 2011. Attenuation of oxidative stress by Allylpyrocatechol in synovial cellular infiltrate of patients with Rheumatoid Arthritis. *Free Radical Res* 45:518–526
- Liu HR. 2013. Health-promoting components of fruits and vegetables in the diet. *Adv Nutr* 4(3):384S–392S
- Lobo V, Patil A, Phatak A, Chandra N. 2010. Free radicals, antioxidants and functional foods: impact on human health. *Pharmacogn Rev*; 4(8):118–26.

- Makker K, Agarwal A, Sharma R. 2009. Oxidative stress and male infertility. *Indian J Med Res* 129: 357 – 67
- Mateen, S., Moin, S., Khan, A.Q., Zafar, A. dan Fatima, N., 2016. Peningkatan pembentukan spesies oksigen reaktif dan stres oksidatif pada rheumatoid arthritis. *PloS satu*, 11 (4), p.e0152925..
- Mateen, S., Shahzad, S., Ahmad, S., Naeem, S.S., Khalid, S., Akhtar, K., Rizvi, W. and Moin, S., 2019. Cinnamaldehyde and eugenol attenuates collagen induced arthritis via reduction of free radicals and pro-inflammatory cytokines. *Phytomedicine*, 53, pp.70-78.
- Matei N, Camara R, Zhang JH. 2018. Emerging mechanisms and novel applications hydrogen gas therapy. *Med Gas Res*. 8:98-109.
- McInnes, I.B., Schett, G., 2011. The pathogenesis of rheumatoid arthritis. *New England Journal of Medicine* 365, 2205-2219.
- Muanda F, Koné D, Dicko A, Soulimani R, Younos C. 2011. Phytochemical composition and antioxidant capacity of three malian medicinal plant parts. *Evid Based Complement Alternat Med*;:620862.
- Mudrikatin, S., 2018. The in silico study of phytoestrogenic activity of soy in substitution of estrogen function. *Journal Of Complementary Medicine Research*, 8(1), pp.11-14.
- Oharazawa H, Igarashi T, Yokota T, et al. 2010. Protection of the retina by rapid diffusion of hydrogen: administration of hydrogen-loaded eye drops in retinal ischemia-reperfusion injury. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 51(1):487–492.
- Ohta S. 2014. Molecular hydrogen as a preventive and therapeutic medical gas: initiation, development and potential of hydrogen medicine. *Pharmacol Ther*. 144(1):1-11.
- Ohta S. 2015. Molecular hydrogen as a novel antioxidant: overview of the advantages of hydrogen for medical applications. *Methods Enzymol*. 555:289-317.
- Ono H, Nishijima Y, Ohta S, et al. 2017. Hydrogen gas inhalation treatment in acute cerebral infarction: A randomized controlled clinical study on safety and neuroprotection. *J Stroke Cerebrovasc*. 26:2587-2594.
- Pandey KB, Rizvi SI. 2009. Plant polyphenols as dietary antioxidants in human health and disease. *Oxid Med Cell Longev*; 2:270–8.
- Pereira D, Valentao P, Pereira JA, Andrade PB. 2009. Phenolics: From Chemistry to Biology. *Molecules*, 14, 2202-2211.
- Putri, N.K.M., Gunawan, I.W.G. and Suarsa, I.W., 2015. Aktivitas Antioksidan Antosianin dalam Ekstrak Etanol Kulit Buah Naga Super Merah (*Hylocereus costaricensis*) dan Analisis Kadar Totalnya. *Jurnal Kimia*.
- Rahal A, Kumar A, Singh V, Yadav B, Tiwari R, Chakraborty S, et al. 2014. Oxidative stress, prooxidants, and antioxidants: the interplay. *Biomed Res Int*:761264.
- Rana, S, V. Sharma, K. K. Prasad, S. K. Sinha, and K. Singh, 2014. Role of oxidative stress & antioxidant defence in ulcerative colitis patients from north India. *The Indian Journal*

- of Medical Research, vol. 139, no. 4, pp. 568–571
- Rastuti, U. and Purwati, P., 2012. Uji Aktivitas Antioksidan Ekstrak Daun Kalba (*Albizia Falcataria*) Dengan Metode Dpph (1, 1-Difenil-2-Pikrilhidrazil) Dan Identifikasi Senyawa Metabolit Sekundernya. *Molekul*, 7(1), pp.33-42.
- Rauf, R., Santoso, U. and Suparmo, S., 2010. Aktivitas penangkapan radikal DPPH ekstrak gambir (*Uncaria gambir* Roxb.). *agriTECH*, 30(1).
- Rizkayanti, R., Diah, A.W.M. and Jura, M.R., 2017. Uji Aktivitas Antioksidan Ekstrak Air dan Ekstrak Etanol Daun Kelor (*Moringa Oleifera* LAM). *Jurnal Akademika Kimia*, 6(2), pp.125-131.
- Selawa, W., Runtuwene, M.R. and Citraningtyas, G., 2013. Kandungan flavonoid dan kapasitas antioksidan total ekstrak etanol daun binahong [*anredera cordifolia* (ten.) steenis.]. *Pharmacon*, 2(1).
- Sharma N, Gupta PC, Rao CV. 2012. Nutrient content, mineral, content and antioxidant activity of *Amaranthus viridis* and *Moringa oleifera* leaves. *Res J Med Plants* 6(3):253–59.
- Sintha RJ, Singh R, Mehrotra S, Singh RK. 2009. Implications of free radicals and antioxidant levels in carcinoma of the breast: A neverending battle for survival. *Indian J Canc*; 46:146-150.
- Slezak J, Kura B, Frimmel K, et al. 2016. Preventive and therapeutic application of molecular hydrogen in situations with excessive production of free radicals. *Physiol Res* 65(1): S11-28.
- Smolen, J.S., Aletaha, D., 2009. Developments in the clinical understanding of rheumatoid arthritis. *Arthritis research & therapy* 11, 204.
- Sulastri D, Liputo NI. 2011. Konsumsi antioksidan dan ekspresi gen eNOS3 alel-786T>C pada penderita hipertensi etnik Minangkabau. *MKB*. 43(1):1–9.
- Tian, T, Z. Wang, and J. Zhang, 2017. Pathomechanisms of oxidative stress in inflammatory bowel. Disease and potential antioxidant therapies. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, vol., Article ID 4535194, 18 pages, 2017.
- Turan B. 2010. Role of Antioxidants in Redox Regulation of Diabetic CardiovascularComplications. *Current Pharmaceutical Biotechnology* 11, 819--836
- Vlaisavljevic, Sanja & Colmán Martínez, Mariel & Stojanović, Anamarija & Martínez-Huélamo, Miriam & Grung, Bjørn & María Lamuela Raventós, Rosa. (2019). Karakterisasi senyawa bioaktif dan penilaian aktivitas antioksidan dari varietas *Lycopersicum esculentum* L. tradisional yang berbeda: analisis kimia. *Jurnal Internasional Ilmu Pangan dan Nutrisi*. 10.1080 / 09637486.2019.1587742.
- Wong CC, Li HB, Cheng KW, Chen F. 2016. A systematic survey of antioxidant activity of 30 Chinese medicinal plants using the ferric reducing antioxidant power assay. *Food Chem*; 97(4):705–11.
- Wu N, Fu K, Fu Y, Zu Y, Chang F, Chen Y, Liu X, Kong Y, Liu W, Gu C. 2009.

- Antioxidant activities of extracts and main components of pigeonpea [*Cajanus cajan* (L.) Millsp.] leaves. *Molecules*, 14, 1043.
- Yosy, D.S. and Salwan, H., 2014. Inflammatory Bowel Disease Pada Anak. *Majalah Kedokteran Sriwijaya*, 46(2), pp.158-163.
- Zhang LL, Lin YM. 2009. Antioxidant tannins from *Syzygium cumini* fruit, *African Journal of Biotechnology*, 8, 2301-2309.
- Zibbu G, Batra A. 2012. *In vitro* and *in vivo* determination of phenolic contents and antioxidant activity of desert plants of Apocynaceae family. *Asian J Pharm Clin Res*; 5:76–83.