

BLACK GARLIC (*Allium sativum*) SEBAGAI TERAPI ADJUVAN POTENSIAL PADA KERUSAKAN HEPAR YANG DIINDUKSI MINYAK JELANTAH

Putu Devie Sri Astari¹, Rizki Hanriko²

¹Mahasiswa, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

²Bagian Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

Abstrak

Masyarakat dari kalangan menengah kebawah memiliki pola konsumsi minyak jelantah untuk menghemat biaya. Minyak jelantah mengandung radikal bebas yang menyebabkan kerusakan organ hepar. *Black garlic* dapat menjadi pelindung hepar karena mengandung zat antioksidan tinggi yang dapat menangkap radikal bebas dan mencegah terjadinya reaksi oksidatif. Flavonoid memiliki peran untuk menangkap radikal bebas untuk menstabilkan radikal peroksi lemak. *Black garlic* mengandung flavonoid yang memiliki kemampuan memodulasi jalur sinyal sel yang dapat mengatur berbagai proses sel, misalnya pada pertumbuhan, proliferasi, dan apoptosis. *Black garlic* memiliki potensi hepatoprotektif untuk memblokir efek oksidan *tert-Butil Hidroperoksida* (t-BHP) pada kematian sel, peroksidasi lipid, stres oksidatif, dan peradangan pada hepatosit tikus serta dapat menjadi kandidat alami yang sangat baik dalam pengembangan terapi adjuvan dan makanan sehat untuk perlindungan hepar dari kerusakan akibat konsumsi minyak jelantah.

Kata kunci: Minyak Jelantah, *Black Garlic*, *Allium sativum*, Flavonoid, Kerusakan Hepar

BLACK GARLIC (*Allium sativum*) AS A POTENTIAL ADJUVANT THERAPY IN HEPAR DAMAGE INDICATED BY USED COOKING OIL

Abstract

People from the lower middle class have consume used cooking oil patterns to save costs but can cause liver damage. Used cooking oil contains free radicals which cause liver damage. *Black garlic* can be a liver protective because it contains high antioxidant substances that can capture free radicals and prevent oxidative reactions. Flavonoids have a role to capture free radicals to stabilize fat peroxy radicals. Flavonoids have the ability to modulate cell signaling pathways that can regulate various cell processes, for example in growth, proliferation, and apoptosis. *Black garlic* has hepatoprotective potential to block the effect of *tert-Butyl Hydroperoxide* (t-BHP) oxidant on cell death, lipid peroxidation, oxidative stress, and inflammation in rat hepatocytes and can be an excellent natural candidate in the development of adjuvant therapies and healthy food for liver protection from damage due to the consumption of used cooking oil.

Keywords: Used Cooking Oil, *Black Garlic*, *Allium sativum*, Flavonoids, Liver Damage

Korespondensi: Putu Devie Sri Astari, Alamat Jl. Suplier Desa Kali Deras Kecamatan Mesuji Kabupaten Ogan Komering Ilir Sumatera Selatan. HP 081369640084, E-mail putudeviesriastari@gmail.com

PENDAHULUAN

Berdasarkan data dari United States Departement of Agriculture (USDA) tahun 2018, Indonesia merupakan negara penghasil minyak kelapa sawit terbesar didunia dengan total produksi sebesar 40.500.000 Metrik Ton (MT). Menurut Gabungan Industri Minyak Nabati Indonesia (GIMNI) tahun 2018, konsumsi minyak sawit domestik diperkirakan mencapai 12,76 juta ton atau melonjak 15,37% dari realisasi 2017 sebanyak 11,06 juta ton.^{1,2}

Konsumsi minyak kelapa sawit yang tinggi tidak diimbangi dengan harga yang terjangkau bagi rumah tangga maupun pedagang kecil sehingga masyarakat dari kalangan menengah kebawah memiliki pola konsumsi minyak

goreng yang digunakan secara berulang-ulang untuk menghemat biaya. Minyak goreng bekas atau disebut minyak jelantah mengandung beberapa komponen hasil dekomposisi minyak yang menyebabkan kerusakan organ tubuh terutama hepar.^{3,4}

Komponen dekomposisi tersebut salah satunya adalah radikal bebas yang dapat merusak sel dalam tubuh kita dengan cara mengambil elektron dari membran sel dan beberapa unsur sel lain supaya menjadi stabil. Nilai peroksida pada minyak goreng bekas menyebabkan terbentuknya radikal bebas baru dan bertambahnya reaksi berantai yang dapat menyebabkan radikal bebas menjadi

lebih reaktif dan dapat menyebabkan kerusakan pada hepatositnya sehingga organ hepar tersebut tidak dapat berfungsi secara maksimal.^{5,6}

Black garlic (bawang hitam) dikenal dari Korea Selatan dan digunakan sebagai suplemen herbal yang memiliki aktivitas antikoksidan yang lebih tinggi dibandingkan dengan bawang putih. *Black garlic* dapat menjadi pelindung hepar karena mengandung zat antioksidan tinggi yang dapat menangkap radikal bebas dan mencegah terjadinya reaksi oksidatif. Konsumsi diet yang mengandung *black garlic* 5% meningkatkan resistensi insulin, penurunan kolesterol total serum dan trigliserida, dan peningkatan kadar HDL-kolesterol pada tikus. Penelitian ini menunjukkan bahwa *black garlic* dapat menjadi kandidat alami yang sangat baik dalam pengembangan terapi adjuvan dan makanan sehat untuk perlindungan hepar sebagai organ utama metabolisme lemak.^{7,8}

ISI

Hepar merupakan organ tubuh yang paling sering menerima kerusakan. Dalam hal ini kerusakan sel hepar disebabkan oleh pemberian minyak jelantah. Komponen struktural utama hepar adalah sel-sel hepar, atau hepatosit, sel ito, dan sel Kupffer. Hepar memiliki fungsi untuk menskresikan dan menginaktifkan aldosteron, glukokortikoid, estrogen, testosteron dan progesteron. Bila terdapat zat toksik, maka akan terjadi transformasi zat-zat berbahaya dan akhirnya akan diekskresi lewat ginjal. Proses yang dialami adalah proses oksidasi, reduksi, hidrolisis dan konjugasi. Pertama adalah jalur oksidasi yang memerlukan enzim sitokrom P-450 yang akan mengalami proses konjugasi glukoronide, sulfat ataupun glutathion yang semuanya merupakan zat yang hidrofilik.^{6,9,10,11}

Kerusakan sel hepar dibagi menjadi kerusakan yang *reversible* dan *irreversible*. Kerusakan reversible yaitu pembengkakan sel dan perlemakan hepar. Pembengkakan sel merupakan manifestasi pertama yang ada pada hampir semua bentuk kerusakan sel, sebagai akibat pergeseran cairan ekstraseluler ke dalam sel, akibat gangguan pengaturan ion dan volume karena kehilangan ATP. Bila air berlanjut tertimbun dalam sel, vakuola-

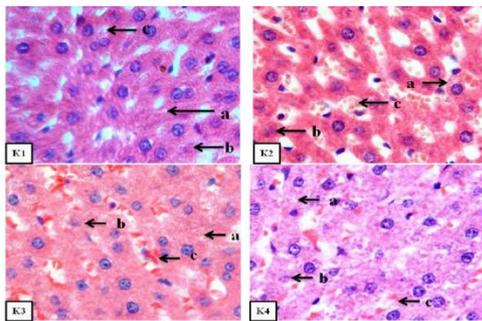
vakuola kecil jernih tampak dalam sitoplasma diduga merupakan retikulum endoplasma yang melebar dan menonjol keluar. Hepatosit yang membengkak juga akan tampak edematosa (degenerasi balon) dengan sitoplasma ireguler bergumpal dan rongga-rongga jernih yang lebar.^{6,12,13}

Perlemakan hepar merupakan akumulasi trigliserida dalam sel-sel parenkim hepar yang timbul pada peningkatan mobilisasi lemak jaringan yang menyebabkan peningkatan jumlah asam lemak yang sampai ke hepar. Peningkatan kecepatan konversi dari asam lemak menjadi trigliserida di dalam hepar karena aktivitas enzim yang terlibat meningkat, penurunan oksidasi trigliserida menjadi asetilkoA, penurunan bahan keton dan penurunan sintesis protein akseptor lipid juga akan menimbulkan akumulasi trigliserida.^{13,14}

Kerusakan sel *Irreversible* yaitu nekrosis dan fibrosis. Nekrosis sel dapat terjadi langsung atau dapat mengikuti degenerasi sel (kerusakan reversibel). Gambaran mikroskopik dari nekrosis dapat berupa gambaran piknosis, karioreksis, dan kariolisis. Fibrosis merupakan akumulasi matriks ekstraseluler yang merupakan respon dari cedera akut atau kronik pada hepar. Pada tahap awal, fibrosis mungkin terbentuk di dalam atau di sekitar saluran porta atau vena sentralis atau mungkin mengendap langsung didalam sinusoid yang merupakan reaksi penyembuhan terhadap cedera. Cedera pada hepatosit akan mengakibatkan pelepasan sitokin dan faktor solubel lainnya oleh sel *kupffer* serta sel tipe lainnya pada hepar. Faktor-faktor ini akan mengaktifasi sel stelata yang akan mensintesis sejumlah besar komponen matriks ekstraseluler.^{6,13,15}

Mekanisme kerusakan sel hepar disebabkan oleh minyak jelantah yang mengandung radikal bebas berikatan dengan O₂ di dalam tubuh membentuk peroksil (peroksi radikal), peroksil mengabsorpsi atom hidrogen dari molekul lemak tak jenuh, sehingga terjadi reaksi berkepanjangan yang menghasilkan peroksinitrit, peroksil dan peroksinitrit yang bersifat lipofilik dan dapat menyebabkan peroksida lipid dalam membran sel, kemudian melepaskan ribosa dan retikulum endoplasmik, sehingga pemasokan energi yang diperlukan untuk memelihara fungsi dan struktur retikulum

endoplasmik terlambat dan sintesis protein menurun sehingga sel kehilangan daya untuk mengeluarkan trigliserida dan terjadilah kerusakan yang menyebabkan nekrosis sel hepar. Peroksida (COO°) yang masuk ke dalam tubuh akan sampai pada membran plasma dan meningkatkan jumlah ion-ion dalam tubuh yaitu Na^+ , K^+ , Fe^{2+} , dan Cu^{2+} yang dapat mengakibatkan nekrosis pada sel hepar. Hal ini terbukti pada gambar 1 pengamatan sel hepar yang rusak, terlihat inti selnya tidak jelas, sel mengerut, dan sitoplasmanya gelap.^{5, 16}



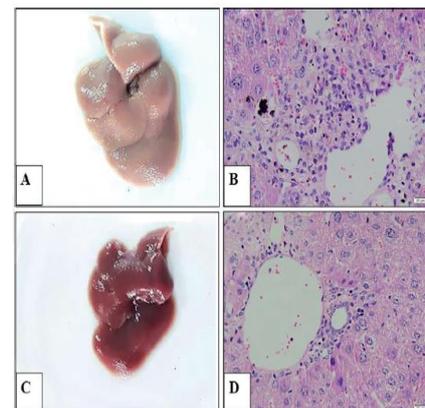
Gambar 1. Gambaran histopatologi hepar yang di induksi minyak jelantah. a. degenerasi cloudy swelling, b. nekrosis, c. kongesti pada pewarnaan hematoksinil perbesaran 400x.⁵

Black garlic (bawang hitam) merupakan proses hasil pemanasan dari tanaman bawang putih (*Allium sativum*), yang mengandung senyawa Allisin sebanyak lima kali lebih tinggi dibandingkan dengan tanaman bawang putih segar. *Black garlic* diolah dari bawang putih mentah yang diproses dengan pemanasan pada suhu 70-80 ° C di bawah kondisi kelembaban yang terkontrol selama 1-3 bulan tanpa bahan tambahan. Kadar beberapa jenis asam amino dalam *black garlic* berkurang, tetapi kadar polifenol dan flavonoid meningkat berlipat-lipat. Flavonoid memiliki peran untuk menangkap radikal bebas, seperti anion superoksida, radikal peroksil, hidroksil, serta radikal alkohoksil yang efektif. Flavonoid juga memiliki kemampuan untuk berikatan dengan ion logam, seperti besi dan tembaga yang dapat mengkatalisis produksi radikal bebas dan juga mengkatalisis peroksidasi lipid.^{17, 18}

Flavonoid memiliki kemampuan memodulasi jalur sinyal sel yang dapat mengatur berbagai proses sel, misalnya pada pertumbuhan, proliferasi, dan apoptosis. Mekanisme lain yang berperan di dalam

aktivitas antioksidan flavonoid adalah inhibisi enzim-enzim oksidan atau produksi radikal bebas oleh sel, regenerasi α -tokoferol dari radikal α -tokoferoksil, dan dapat mengurangi peroksidasi lemak dan nitrit oksida. Pada waktu proses pemanasan, nilai polifenol pada *black garlic* sebanyak 538,33 mg GAE/gr (Garlic Acid Equivalent), kandungan polifenol *black garlic* dilaporkan meningkat sebanyak 10 mg/gr.^{7, 19}

Menurut penelitian Gia-Buu Tran, Tan-Viet Pham, dan Ngoc-Nam Trinh (2019), bahwa tampak pada gambar A dan B adalah hepar mencit yang di induksi *carbon tetrachloride* (CCl_4) yang diberikan dengan dosis 1 ml yang dicampur dengan 50% minyak zaitun/kgBB selama 28 hari. Gambaran makroskopis menunjukkan adanya pembengkakan hepar, tekstur yang keras, berwarna cokelat pucat dengan permukaan yang kasar serta gambaran mikroskopis hepar mencit menunjukkan inflamasi yang berat dan terjadi nekrosis sel hepar. Gambar C dan D merupakan gambaran hepar mencit yang diberi *black garlic* (200 mg / kgBB) menunjukkan perbaikan pada gambaran makroskopis hepar mencit (gambaran semi keras, warna kemerahan, dan permukaan sedikit kasar) dan struktur histologis hepar yang menunjukkan peradangan yang menurun.²⁰

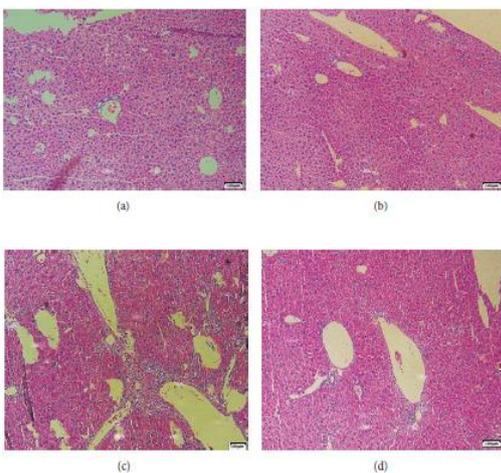


Gambar 2. Gambaran hepar mencit yang di induksi CCl_4 menunjukkan pembengkakan, inflamasi dan nekrosis sel hepar (a dan b) sedangkan hepar yang diberi *black garlic* menunjukkan perbaikan struktur histologis dengan peradangan yang menurun (c dan d).²⁰

Black garlic memiliki efek antioksidan yang kuat, melindungi tikus dari CCl_4 dan kerusakan hepar yang disebabkan oleh D-galactosamine. Sehingga sangat disarankan bahwa pengobatan dengan antioksidan dalam

black garlic dapat bermanfaat untuk perlindungan dari cedera hepar yang disebabkan oleh CCl_4 dan D-galactosamine. *Black garlic* juga menghambat peningkatan *Aspartat Transaminase* (AST) dan *Alanine Transaminase* (ALT) yang diinduksi karbon tetraklorida, yang merupakan penanda kerusakan hepatoselular pada tikus.²¹

Pada penelitian Tran GB, Dam SM, dan Le TNT (2018), menunjukkan bahwa pengaruh ekstrak *black garlic* pada histologi hepar dari tikus percobaan (lihat gambar 3). Gambar (a) menunjukkan gambaran hepar normal. Tidak ada perbedaan yang signifikan antara bagian hepar dari tikus kontrol normal dan *black garlic* diwarnai dengan pewarnaan HE (b). Pada Gambar (c) menunjukkan intoksikasi CCl_4 menyebabkan peradangan hepar yang parah dengan infiltrasi sel mononuclear sekitar vena hepatis disertai dengan nekrosis hepatosit yang berdekatan. Sedangkan pada gambar (d) menunjukkan *black garlic* memperbaiki respon inflamasi dengan infiltrasi sel mononuclear ringan di sekitar ruang portal dengan hepatosit yang normal. Data tersebut menunjukkan ekstrak *black garlic* melemahkan hepatotoksitas dan peradangan hepar yang disebabkan oleh pemberian CCl_4 .²¹



Gambar 3. Gambaran hepar tikus yang diinduksi CCl_4 dan *black garlic*, a. hepar normal, b. hepar normal yang diberi *black garlic*, c. intoksikasi CCl_4 , d. intoksikasi CCl_4 yang diberi *black garlic*.²¹

Black garlic memiliki manfaat menurunkan kadar trigliserida, kolesterol total, dan LDL- kolesterol serta meningkatkan kadar HDL-kolesterol. *Black garlic* dapat menurunkan kadar trigliserida, kolesterol total, dan LDL-kolesterol serta meningkatkan kadar HDL-

kolesterol pada mencit yang diinduksi CCl_4 . *Black garlic* dapat melindungi hepar dari kerusakan akibat radikal bebas minyak jelantah yang menyebabkan peroksidasi lipid dalam sel meningkatkan ion-ion Na^+ , K^+ , Fe^{2+} , dan Cu^{2+} hingga terjadi nekrosis pada sel hepar. *Black garlic* telah terbukti melindungi hepar dari efek samping hepatoksisitas dan apoptosis, obat antikanker yaitu siklofosamid. Penurunan jumlah *thiobarbituric acid reactive substances* (TBARS) dalam hepar, jantung dan plasma darah akan mereduksi sitokrom P450 2E1 dengan meningkatkan kadar Glutathion (GSH) hepar dan enzim antioksidan seperti GSH-Px, CAT, dan glutathione reductase pada kelompok yang diberi *black garlic*.^{21,22,23}

Black garlic memiliki aktivitas antioksidan tinggi untuk memperbaiki sel hepatosit yang rusak sehingga dapat menjadi kandidat alami pengembangan terapi adjuvan. Terapi adjuvan merupakan terapi tambahan yang menunjang efektifitas terapi utama. *Black garlic* sebagai kandidat alami terapi adjuvan dapat mempercepat proses penyembuhan hepar yang mengalami kerusakan akibat induksi oksidan minyak jelantah. *Black garlic* juga dapat melindungi hepar dari efek samping obat antikanker yaitu siklofosamid. *Black garlic* memiliki efek hepatoprotektif pada hepatosit tikus klon-9 yang distimulasi t-BHP dan mekanisme yang mendasarinya ditentukan dengan analisis aktivitas enzim antioksidan, *reverse transcription-quantitative polymerase chain reaction* (RT - qPCR) dan *western blotting*. *Black garlic* menghambat tingkat ekspresi IL-6 dan IL-8 sebagai penanda inflamasi dan secara efisien melemahkan kematian sel yang distimulasi oleh t-BHP, peroksidasi lipid, stres oksidatif dan peradangan pada hepatosit tikus klon-9. *Black garlic* melemahkan kematian sel melalui pensinyalan *c-Jun N-terminal kinase* (JNK) dengan menghambat fosforilasi JNK pada hepar tikus yang diinduksi t-BHP. Efek hepatoprotektif *black garlic* bukan hanya pada penyakit hepar yang akut, namun juga pada penyakit hepar kronis.^{7, 23, 24}

RINGKASAN

Pemberian minyak kelapa sawit yang telah dipanaskan puluhan kali mengandung radikal bebas akan menimbulkan kerusakan hepar dan membangkitkan respon peradangan hepar

dengan menghambat sintesis protein sehingga sel kehilangan daya untuk mengeluarkan trigliserida. Radikal bebas dapat merusak sel dalam tubuh kita dengan cara mengambil elektron dari membran sel dan beberapa unsur sel lain supaya menjadi stabil. Nilai peroksida pada minyak goreng bekas menyebabkan terbentuknya radikal bebas baru dan bertambahnya reaksi berantai yang dapat menyebabkan radikal bebas menjadi lebih reaktif dan dapat menyebabkan kerusakan pada hepatositnya sehingga organ hepar tersebut tidak dapat berfungsi secara maksimal. Namun kerusakan hepar dapat dicegah dengan pemberian *black garlic* yang memiliki aktivitas antioksidan tinggi.

Flavonoid memiliki peran untuk menangkap radikal bebas untuk menstabilkan radikal peroksi lemak. Flavonoid memiliki kemampuan memodulasi jalur sinyal sel yang dapat mengatur berbagai proses sel. *Black garlic* memiliki potensi hepatoprotektif untuk memblokir efek oksidan tert Butil Hidroperoksida (t-BHP) pada kematian sel, peroksidasi lipid, stres oksidatif, dan peradangan pada hepatosit tikus.

Black garlic memiliki manfaat menurunkan kadar trigliserida, kolesterol total, dan LDL-kolesterol serta meningkatkan kadar HDL-kolesterol. *Black garlic* dapat menurunkan kadar trigliserida, kolesterol total, dan LDL-kolesterol serta meningkatkan kadar HDL-kolesterol pada mencit yang diinduksi CCL₄. *Black garlic* dapat melindungi hepar dari kerusakan akibat radikal bebas minyak jelantah yang menyebabkan peroksidasi lipid dalam sel meningkatkan ion-ion Na⁺, K⁺, Fe²⁺, dan Cu²⁺ hingga terjadi nekrosis pada sel hepar. *Black garlic* dapat mempercepat proses penyembuhan hepar yang mengalami kerusakan akibat induksi oksidan minyak jelantah dan juga dapat melindungi hepar dari efek samping hepatoksisitas dan apoptosis obat antikanker yaitu siklofosamid.

KESIMPULAN

Black garlic dapat menjadi kandidat alami yang sangat potensial dalam pengembangan terapi adjuvan pada pasien yang mengalami kerusakan hepar akibat konsumsi minyak jelantah. *Black garlic* juga dapat menjadi makanan sehat untuk

melindungi hepar dari kerusakan akibat konsumsi minyak jelantah.

DAFTAR PUSTAKA

1. GIMNI. Konsumsi Minyak Sawit Domestik 12 Juta Ton. Gabungan Industri Minyak Nabati Indonesia. 2018.
2. United States Departement of Agriculture: Foreign Aggriculture Service. *Oilseeds: World Market and Trade Current Report*. 2018.
3. Mahesya AP, Susianti, Windarti I. The Effect of Used Cooking Oil Purified by Noni Fruit (*Morinda citrifolia*) on The Overview of Male Wistar Rat Hepatocytes. Jurnal kedokteran Universitas Lampung. 2013.
4. Sutejo, Rahmawati I. Kerusakan Sel Hati Dan Meningkatkan Kolesterol Serum Mencit Akibat Pemberian Minyak Goreng Bekas Pakai. Ikesma Fakultas Kedokteran Universitas Jember, Vol. 8, 2015.
5. Aisyah S, Hamdani B, Dessy FBR, Dwinna A, Nur S, dan Ummu B., *et.al*. Efek Pemberian Minyak Jelantah Terhadap Gambaran Histopatologis Hati Tikus Putih (*Rattus Norvegicus*). Jurnal Medika Veterinaria Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Syiah Kuala. 2015.
6. Kumar, V., Cotran, R.S., dan Robbins S.L. *Buku Ajar Patologi. Edisi 7*; alih Bahasa, Huriawati Hartanto, Nurwany Darmaniah, Nanda Wulandari. Jakarta: EGC, 2007.
7. Ko-Chao Lee, Chih-Chuan Teng, Chien-Heng Shen, Wen-Shih Huang, Chien-Chang Lu, Hsing-Chun Kuo, dan Shui-Yi Tung. Protective effect of black garlic extracts on tert-Butyl hydroperoxide-induced injury in hepatocytes via a c-Jun N-terminal kinase dependent mechanism. *Experimental and Therapeutic Medicine*. 2018.
8. Lee YM, Gweon OC, Seo YJ, Im J, Kang MJ, dan Kim MJ., *et.al*. Antioxidant effect of galic and aged black garlic in animal model of type 2 diabetic. *Nutrition research and practice*. 2009.
9. Fauziyah, Kanti Rahmi. Profil Tekanan Darah Normal Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Galur Wistar Dan *Sprague-Dawley*. Jurnal Act Veterinaria Indonesia Fakultas Kedokteran Hewan Institut Pertanian Bogor. 2018.

10. Guyton, A.C., dan Hall, J.E. Buku Ajar Fisiologi Kedokteran. *Edisi 11*. Jakarta: EGC, 2008
11. Schunke, M., Schulte, E., & Schumacher, U. *Atlas Anatomi Manusia Prometheus: Organ Dalam* Edisi 3. Jakarta: EGC, 2017
12. Price, A. Sylvia, Lorraine Mc. Carty Wilson. *Patofisiologi : Konsep Klinis: Proses-proses Penyakit*, Edisi 6, Alih bahasa Peter Anugrah. Jakarta: EGC, 2005.
13. Yudistira, MAP. Pengaruh Pemberian Minyak Jelantah Terhadap Gambaran Histopatologi Hepar Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Jantan Galur *Sprague dawley*. Jurnal Fakultas Kedokteran Universitas Lampung. 2017.
14. Laksmindra Fitria dan Mulyati Sarto. Profil Hematologi Tikus (*Rattus norvegicus* Berkenhout, 1769) Galur Wistar Jantan dan Betina Umur 4, 6, dan 8 Minggu. Yogyakarta: Universitas Gadjah Mada. 2014.
15. Junqueira L.C., J.Carneiro, R.O. Kelley. *Histologi Dasar*. Edisi ke-5. Tambayang J., penerjemah. Terjemahan dari *Basic Histology*. Jakarta: EGC, 2007
16. Oeije AA, Lukita AW, Achmad S, Tohardi A. Gambaran anatomi mikroskopik dan kadar melondialdehida pada hati mencit setelah pemberian minyak kelapa sawit bekas menggoreng. Jurnal Kedokteran Maranatha. 2007.
17. Iskandar Y, Halimah E, dan Rumaseuw ES. Review: Pemberian Ekstrak Bawang Putih (*Allium Sativum* L) Pada Proses Pemanasan terhadap Penurunan Kadar Ldl Dan Hdl Pada Tikus Putih Jantan Galur Winstar. Jurnal Kesehatan Caring and Enthusiasm No. 1 Vol. 9 April 2018. 2018.
18. Ok-Ju Kang. Physicochemical Characteristics of Black Garlic after Different Thermal Processing Steps. *Preventive nutrition and food science*. 2016.
19. Muhartono, Larasati N.D, Hanriko R dan Sutyarso. Khasiat Proteksi Madu Terhadap Kerusakan Hepar Tikus yang Diinduksi Etanol. Jurnal kedokteran Universitas Lampung. 2013.
20. Gia-Buu Tran, Tan-Viet Pham, dan Ngoc-Nam Trinh. Black Garlic and Its Therapeutic Benefits. Intech Open: Institute of Biotechnology and Food-Technology, Industrial University of Ho Chi Minh City. 2019.
21. Tran GB, Dam SM, dan Le TNT. Amelioration of single clove black garlic aqueous extract on dyslipidemia and hepatitis in chronic carbon tetrachloride intoxicated Swiss albino mice. *International Journal of Hepatology*. 2018
22. Ahmed, RA. Hepatoprotective and antiapoptotic role of aged black garlic against hepatotoxicity induced by cyclophosphamide. *The Journal of Basic and Applied Zoology*. 2018.
23. Shin JH, Lee CW, Oh SJ, Yun J, Kang MR, dan Han SB, *et, al*. Hepatoprotective effect of aged black garlic extract in rodents. *Korean Toxicological Research*. 2014.
24. Wulandari, Regina. Peran Radioterapi Eksterna Adjuvan Terhadap Penderita Kanker Payudara Stadium Lokal-Lanjut. Semarang: Universitas Diponegoro. 2012