

Mengungkap Potensi Kluwak (*Pangium edule* Reinw) Sebagai Antioksidan Alami dan Penghambat *Senescence*

(Revealing The Potential of Kluwak (*Pangium Edule* Reinw) as Natural Antioxidants and Senescence Inhibitors)

RATIH KURNIA WARDANI¹, YURANANDA MAGNALIA PUTRI¹, DHELLA ANGELINA NURJANAH¹, RATNA ASMAH SUSIDARTI^{2*}

¹Program Studi Sarjana Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada, Sekip Utara, Yogyakarta 55281.

²Departemen Kimia Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada, Sekip Utara, Yogyakarta 55281.

Diterima 6 November 2020, Disetujui 20 Juli 2021

Abstrak: *Senescence* merupakan kondisi yang menyebabkan disfungsi jaringan yang menyebabkan berbagai masalah seperti penuaan dini. Penuaan dini umumnya disebabkan oleh stres oksidatif yang berasal dari reaksi dalam tubuh maupun lingkungan (sinar UV, sinar X, dan radikal bebas). Biji kluwak (*Pangium edule* Reinw) mengandung berbagai senyawa antioksidan poten seperti: vitamin E, vitamin C, polifenol, flavonoid (kuersetin dan katekin), kuinin, dan β karoten. *Narrative review* ini bertujuan untuk mengungkap potensi kluwak sebagai agen antioksidan alami penghambat *senescence*. Metode pencarian literatur dengan teknik Booleen digunakan dengan menggabungkan beberapa kata kunci dengan notasi AND, OR, NOT dari berbagai literatur dari jurnal nasional maupun internasional yang diterbitkan dari berbagai *database*. Hasil yang diperoleh menunjukkan senyawa dalam biji kluwak dapat mencegah stres oksidatif penyebab *senescence* karena memiliki aktivitas antioksidan dari gugus fenolik dan ikatan rangkap terkonjugasi. Mekanisme yang dimiliki oleh biji kluwak, yaitu: menstabilkan ROS, meningkatkan enzim antioksidan dalam tubuh, menghambat enzim prooksidan, mencegah peroksidasi lipid, dan menghambat *marker senescence* (anti-SASP). Oleh sebab itu, kluwak berpotensi dikembangkan sebagai agen anti-*senescence* dalam bentuk sediaan kosmetika yang memiliki efek lokal, seperti hidrogel yang mudah dan aman digunakan dalam tubuh.

Kata kunci: kluwak, *senescence*, antioksidan, polifenol, hidrogel.

Abstract: *Senescence* is a condition that causes tissue dysfunction, causing problems such as premature *senescence*. Premature *senescence* is caused by oxidative stress that comes from reactions in the body and the environment (UV rays, X rays, and free radicals). Kluwak seeds (*Pangium edule* Reinw) contain a variety of powerful antioxidant compounds such as vitamin E, vitamin C, polyphenols, flavonoids (quercetin and catechins), quinine, and β carotene. This narrative review aims to uncover kluwak's potential as a natural *senescence*-inhibiting agent for antioxidants. The literature search method with the Booleen technique is used by combining several keywords with the notation AND, OR, NOT from various literatures from national and international journals published from various databases. The results showed that the compounds in kluwak can prevent oxidative stress that causes *senescence* because they have antioxidant activity from phenolic groups and conjugated double bonds. The mechanisms possessed by kluwak seeds are: stabilizing ROS, increasing antioxidant enzymes in the body, inhibiting prooxidant enzymes, preventing lipid peroxidation, and inhibit markers of *senescence* (anti-SASP). Therefore, kluwak is used as an anti-*senescence* agent in the form of cosmetic preparations that have local effects, such as hydrogels which are easy and safe to use in the body.

Keywords: kluwak, *senescence*, antioxidant, polyphenol, hydrogel.

*Penulis korespondensi:
Email: ratna_asmah@ugm.ac.id

PENDAHULUAN

TUNTUTAN hidup di era milenial dengan banyaknya paparan sinar matahari, polusi, dan gaya hidup yang tidak sehat dapat menyebabkan ketidakseimbangan akumulasi radikal bebas dengan antioksidan endogen sehingga menyebabkan terjadinya stres oksidatif⁽¹⁾. Tahap propagasi dalam pembentukan radikal disebut *chain reaction* karena terus berlangsung selama ada radikal yg reaktif dan berakhir jika berikatan dengan suatu senyawa seperti antioksidan⁽²⁾. Reaksi radikal berkelanjutan yang terjadi pada DNA akan memberikan dampak kerusakan yang signifikan yang dapat memicu terjadinya penuaan ini pada kulit bahkan berbagai penyakit kronis seperti kanker, jantung, dan penyakit degeneratif lainnya⁽³⁾.

Senescence merupakan tahap dari siklus sel dimana sel tidak mengalami pertumbuhan, namun juga tidak mengalami kematian sel⁽⁴⁾. *Senescence* dapat diatasi dengan pemberian senyawa antioksidan dan atau anti-*senescence* yang mampu memutus *chain reaction* pada tahap propagasi sehingga dapat mencegah stres oksidatif⁽⁵⁾. Oleh karena itu, untuk mencegah *senescence* diperlukan asupan antioksidan dan atau anti-*senescence* tambahan dari luar tubuh.

Kluwak (*Pangium edule* Reinw) merupakan tumbuhan liar yang tersebar luas di Indonesia dan bijinya banyak digunakan sebagai bumbu dasar masakan seperti rawon dan bronkos serta sebagai pengawet ikan oleh masyarakat⁽⁶⁾. Diketahui aktivitas antioksidan pada kluwak yang dinyatakan sebagai EC₅₀ berkisar 50,96-76,67%⁽⁷⁾. EC₅₀ didefinisikan sebagai jumlah antioksidan yang diperlukan untuk menurunkan aktivitas awal sebesar 50%⁽⁸⁾. Pada studi lain diketahui bahwa EC₅₀ untuk aktivitas penangkap radikal DPPH fenolat ekstrak aseton kluwak adalah 7,3±0,1 mg/mL yang mana menunjukkan konsentrasi efektif ekstrak untuk bertindak sebagai DPPH scavenger⁽⁹⁾.

Kluwak mengandung berbagai senyawa seperti tokotrienol, vitamin C, flavonoid (kuersetin dan katekin), β-karoten, dan kuinin yang termasuk dalam senyawa antioksidan poten dengan aktivitas antioksidannya berada pada gugus fenolik^(10,11). Senyawa-senyawa tersebut berpotensi mencegah *senescence* dengan mekanisme sebagai berikut, yaitu: penginduksi enzim yang bersifat antioksidan, penghambat enzim pro-oksidan, dan penetralan radikal bebas⁽¹²⁾. Oleh karena itu, kluwak berpotensi mencegah penuaan dini (*senescence*) yang merupakan masalah global yang dapat terjadi pada siapapun. Tak

hanya itu, keberadaan tanaman kluwak yang tersebar di seluruh Indonesia memudahkan masyarakat dalam memperolehnya dan harganya yang relatif murah.

Senescence dapat dilihat dengan mudah melalui kulit, seperti timbulnya kerutan pada wajah. Oleh karena itu, diperlukan formulasi sediaan yang menghambat *senescence* yang memiliki efek lokal pada kulit, seperti hidrogel. Ekstrak biji kluwak berpotensi untuk dikembangkan menjadi sediaan kosmetik hidrogel sehingga masyarakat mudah dalam menggunakannya dan merupakan sediaan yang aman, mudah digunakan, serta tidak menimbulkan risiko berbahaya bagi tubuh.

Narrative review ini bertujuan untuk memberikan gambaran terkait aktivitas antioksidan pada ekstrak biji kluwak yang dapat dimanfaatkan sebagai agen penghambat *senescence*, sekaligus potensi formulasi kosmetika sebagai sediaan hidrogel berbasis ekstrak biji kluwak yang diharapkan mampu meningkatkan efektivitas terapi melalui penghambatan *senescence*.

BAHAN DAN METODE

Penelitian ini merupakan *narrative review* yang menggunakan metode PICO(S) untuk pencarian kata kunci dan Boolean operator (*OR*, *AND*, and *NOT*) untuk memperluas atau menspesifikkan proses pencarian. Data diambil melalui *database online* seperti *google scholar*, *pubmed*, *science direct*, dan *pubchem*. Data yang digunakan berupa data sekunder yang merupakan hasil dari studi pustaka yang relevan dengan menggunakan kata kunci yang telah ditetapkan dengan PICO(S) yaitu penuaan dini pada kulit, aktivitas antioksidan kluwak, aktivitas anti-*senescence* kluwak, dan pencegahan penuaan dini. Kriteria inklusi dan eksklusi mengikuti hasil PICO(S) yaitu hanya mencari literatur yang terkait dengan penuaan dini pada kulit, aktivitas antioksidan dan anti-*senescence* pada kluwak, serta pencegahan penuaan dini pada kulit

HASIL DAN PEMBAHASAN

Kluwak dan Aktivitas Biologisnya. Kluwak (*Pangium edule*) merupakan tumbuhan liar yang tumbuh di Melanesia dan Asia Tenggara, termasuk Indonesia⁽¹³⁾. Kluwak tersebar di dataran rendah hingga daerah perbukitan dengan tinggi pohon mencapai 25 meter dan buahnya memiliki kulit tebal dengan ukuran 10-20 cm dengan *dsenescence* buah berwarna kekuningan⁽³⁾. Bijinya keras dan berwarna coklat serta terdapat *dsenescence* biji (endosperma)⁽¹⁴⁾. Gambar 1 menunjukkan pohon, buah dan biji kluwak.



Gambar 1. Pohon, buah, dan biji kluwak^(15,16).

Biji kluwak telah digunakan secara luas dalam kehidupan sehari-hari sebagai bumbu utama masakan tradisional seperti rawon dan bronkos, serta digunakan dalam pembuatan terasi, kecap, dan minyak biji kluwak. Kluwak juga dimanfaatkan sebagai pengawet ikan oleh nelayan tradisional. Kulit batangnya yang telah dilumatkan digunakan sebagai racun ikan, sedangkan daunnya digunakan sebagai insektisida nabati⁽¹⁷⁾.

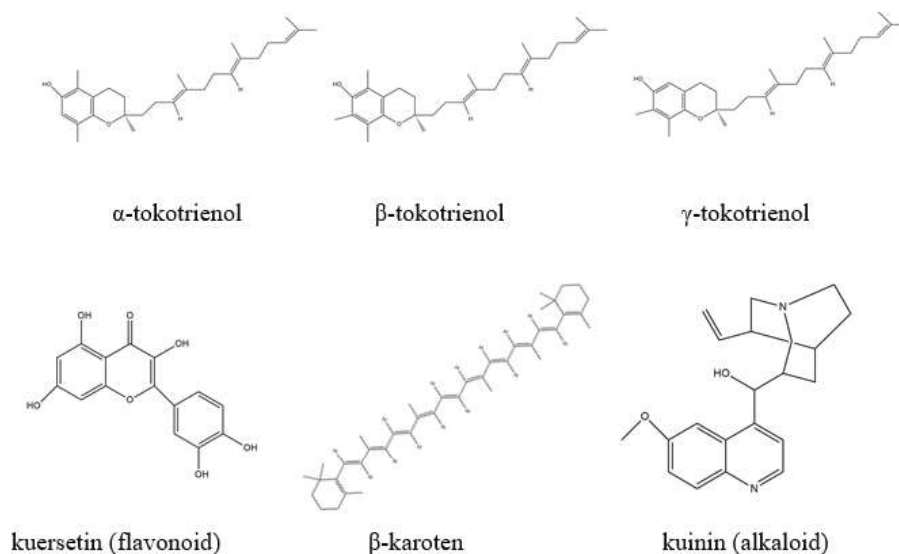
Pada umumnya ekstraksi kluwak dilakukan dengan metode maserasi menggunakan pelarut air maupun alkohol seperti etanol dan metanol. Berdasarkan kedua metode tersebut, diperoleh bahwa golongan senyawa flavonoid, vitamin E, vitamin C, alkaloid, tanin, dan saponin terkandung di dalam biji kluwak. Senyawa-senyawa polifenol ini memiliki aktivitas sebagai antioksidan yang

secara molekuler dapat menetralsir radikal bebas yang ada didalam tubuh, anti-*senescence* atau anti-SASP⁽¹⁸⁾. Selain itu, ekstrak biji kluwak juga bersifat sebagai antimikroba sehingga sering digunakan untuk pengawet makanan⁽¹⁹⁾.

Kluwak memiliki ciri khas dengan warna buahnya coklat kehitaman. Warna coklat kehitaman buah kluwak tersebut berasal dari senyawa tanin, selain memberikan warna pada buah kluwak, tanin juga diketahui memiliki aktivitas antioksidan dan antibakteri. Hal ini menunjukkan bahwa biji kluwak berpotensi sebagai antioksidan alami yang mengarah pada antisenescence, baik dalam bentuk *nutraceutical* maupun *pharmaceutical*. Senyawa yang terkandung dalam biji kluwak beserta golongan dan aktivitas biologisnya disajikan dalam Tabel 1, sedang struktur kimianya dapat dilihat pada Gambar 2.

Tabel 1. Senyawa yang terkandung dalam kluwak beserta aktivitasnya.

No	Senyawa	Golongan	Aktivitas	Referensi
1	Katekin	Flavonoid	Antioksidan	(27)
2	Asam galat	Asam Fenolat	Antimikroba	(28)
3	Vitamin C	Vitamin	Antioksidan	
4	β -caroten	Terpenoid	Antioksidan	
5	α -, γ -, β - tokotrienol	Vitamin	Antioksidan	(29)
6	Asam tanat	Tanin	Antioksidan	
7	Saponin	Glikosida	Antibakteri, antifungi, menghambat pertumbuhan tumor	(24)
8	Kuersetin	Flavonoid	Antineoplastik, <i>chemopreventive</i> , <i>radioprotective</i> , antioksidan	
9	Kuinin	Alkaloid	Antioksidan	



Gambar 2. Senyawa kimia yang terkandung dalam biji kluwak.

Senescence dan Penyebabnya. *Senescence* adalah tahap dalam siklus sel dimana sel tidak mengalami pertumbuhan tetapi juga tidak mengalami kematian atau disebut juga dengan *cell cycle arrest*⁽⁴⁾. *Senescence* dapat disebabkan oleh faktor intrinsik (usia, hormon, dan genetik) serta faktor ekstrinsik (paparan sinar UV, asap rokok/kendaraan, dan gaya hidup yang tidak sehat)⁽²⁰⁾.

Dampak dari *senescence* adalah penurunan fungsi organ tubuh yang menyebabkan penuaan dini dan berbagai penyakit kronis seperti kanker, jantung, dan penyakit degeneratif lainnya. Hal tersebut terjadi karena *senescence* menyebabkan penurunan *senescence* menyebabkan penurunan kemampuan dalam memperbaiki sel-sel yang rusak⁽²¹⁾.

Penuaan dini secara visual dapat terlihat melalui tampilan fisik pada kulit yang ditandai dengan timbulnya kerutan, garis halus, perubahan pigmentasi kulit, dan inflamasi⁽²²⁾. Hal ini terjadi karena kulit mengalami *senescence* sehingga produksi kolagen menurun dan degradasi kolagen meningkat⁽²³⁾.

Diketahui bahwa 80% penuaan kulit disebabkan oleh sinar UV atau disebut juga dengan *photosenescence*. Radiasi sinar UV merupakan inisiator utama pemicu *radical oxygen species* (ROS) pada kulit yang menyebabkan sel menjadi radikal yang berakibat pada terjadinya stres oksidatif⁽²⁴⁾.

Stres oksidatif adalah kondisi ketidakseimbangan antara antioksidan endogen dalam tubuh dengan ROS yang dapat menyebabkan aktivasi dari penanda penuaan atau *senescence-associated secretory phenotype* (SASP) seperti *matrix metalloproteinase* (MMP), interleukin (IL)-6, *transforming growth factor* (TGF)-β, *tumor necrosis factor* (TNF)-α, dan faktor transkripsi⁽²⁵⁾.

Salah satu cara untuk mengatasi penuaan kulit adalah dengan pemberian antioksidan baik secara oral maupun topikal. Antioksidan adalah suatu zat yang secara langsung dan tidak langsung menangkap ROS dengan tujuan untuk mempertahankan antioksidan atau menghambat produksi ROS. Dengan antioksidan maka, radikal menjadi lebih stabil melalui ikatan hidrogen intramolekuler dan oksidasi lebih lanjut⁽²⁶⁾. Pemakaian suplemen antioksidan atau antioksidan secara topikal sebelum terpapar sinar matahari merupakan strategi yang tepat dalam mencegah penuaan kulit.

Mekanisme Antioksidan dan Antisenescence pada Biji Kluwak. Pemberian antioksidan eksogen (luar tubuh) dan senyawa anti-SASP atau yang memiliki aktivitas senolitik dapat digunakan untuk mengatasi *senescence*⁽¹⁸⁾. Pemberian antioksidan sintesis seperti Butil Hidroksi Anisol (BHA) menyebabkan berbagai masalah kesehatan seperti tumor, kanker perut, dan kematian sel ginjal dan kandung kemih jika digunakan dalam jangka panjang⁽¹⁵⁾. Selain itu, pengobatan sintesis anti-SASP yang beraksi senolitik seperti dasatinib dan *Bcl family inhibitors* juga memiliki efek samping yang buruk⁽¹⁸⁾. Oleh karena itu, diperlukan kandungan senyawa antioksidan yang poten dan anti-SASP alami dari bahan alam yang merupakan alternatif untuk mengatasi *senescence*.

Kluwak mengandung berbagai senyawa antioksidan yang poten seperti katekin, asam tanat, kuersetin, vitamin C, dan β-karoten dan tokotrienol. Tokotrienol memiliki aktivitas antioksidan dengan meningkatkan enzim-enzim yang bersifat antioksidan, seperti: Superoksida Dismutase (SOD), katalase (CAT), dan glutathione peroksidase (GSHPx)⁽¹⁶⁾ melalui mekanisme anion superoksida (O⁻) yang

dikatalisis oleh enzim (SOD) sehingga akan menjadi molekul yang tidak berbahaya seperti oksigen (O_2). Selain itu, terdapat produk lain seperti hidrogen peroksida (H_2O_2) atau alkohol. Enzim (GSHPx) dan (CAT) akan mengubah hidrogen peroksida menjadi senyawa yang tidak berbahaya yaitu oksigen dan air⁽³⁰⁾. Mekanisme di atas penting dalam pencegahan peroksidasi lipid yang diinduksi oleh ROS.

Peroksidasi lipid diprakarsai oleh reaksi antara lipid tak jenuh dan spesies oksigen reaktif, yang mengarah pada pembentukan radikal lipid dan peroksida lipid yang menyebabkan kerusakan pada membran sel. Senyawa flavonoid seperti vitamin C, dan β -karoten dan tokotrienol diketahui memiliki aktivitas antioksidan yang signifikan berdasarkan kemampuannya untuk menangkap spesies oksigen reaktif dan radikal bebas.

Properti penyumbang hidrogen dari senyawa polifenol bertanggung jawab untuk penghambatan

radikal bebas yang diinduksi LPO⁽³¹⁾. Selain itu, tokotrienol dapat mencegah *cell cycle arrest* dan apoptosis pada *Human Diploid Fibroblast* (HDFs)^(32,33). Tak hanya itu, fraksi tokotrienol telah terbukti dapat menurunkan tumor protein p53 (TP53) yaitu marker sel *senescence* sehingga kerusakan DNA dapat dihindari⁽³⁰⁾.

Flavonoid (kuersetin dan katekin) dalam biji kluwak juga memiliki aktivitas antioksidan dengan mekanisme menyumbangkan elektron ke ROS sehingga ROS menjadi stabil, namun radikal flavonoid bersifat tidak aktif⁽³⁴⁾. Mekanisme ini termasuk dalam pencegahan peroksidasi lipid yang dimiliki juga oleh tokotrienol, vitamin C, dan β -karoten. Selain itu, flavonoid dapat menghambat enzim prooksidan (*xanthine oxidase*) yaitu enzim yang meningkatkan radikal bebas⁽²⁹⁾. Data aktivitas molekuler kandungan senyawa biji kluwak sebagai antioksidan dan anti-*senescence* dapat dilihat pada Tabel 2.

Gambar 2. Aktivitas molekuler senyawa biji kluwak sebagai antioksidan dan anti-*senescence*.

Nama Senyawa	Efek Fisiologis	Aktivitas <i>Antisenescence</i> dan Antioksidan	Referensi
Vitamin C	Mencegah peroksidasi lipid pada membran sel	- Mendonorkan elektron pada radikal lipid	(37)
		- Inaktivasi oksigen singlet	(38)
		- Eliminasi oksigen molekuler	(32)
		- Meningkatkan aktivitas enzim antioksidan (SOD, Cat, Gpx)	(39)
Tokotrienol	Mencegah peroksidasi lipid pada membran sel	- Menangkap dan meredam radikal bebas	(40)
		- Mencegah oksidasi non-enzimatik dari asam lemak tak jenuh	(41)
		- Memutus radikal peroksil lipid (LOO*) dan mengakhiri reaksi berantai peroksidasi lipid	(42)
Kuersetin	Berefek anti-SASP pada fibroblas manusia	- Menghambat aktivitas NF- κ B p65 - Menghambat ekspresi I κ B ζ - Menurunkan aktivasi NF- κ B yang diinduksi UV, menekan ekspresi IL-1, IL-6, IL-8, dan TNF-.	(31, 33)
β -karoten	Mencegah peroksidasi lipid	-Deaktivasi radikal peroksil/menetralkan radikal	(43)
		- Meredam singlet oksigen (1O_2)	(34)
Katekin	Menetralkan ROS	- Menghambat enzim prooksidan dan mendorong enzim antioksidan - Mencegah logam transisi aktif-redoks	(1)
	Menghambat pembentukan <i>reactive oxygen species</i> (ROS)	- Menghambat aktivitas <i>xanthine oxidase</i> secara in vitro	(44,18)

Tak hanya itu, diketahui bahwa flavonoid memiliki efek anti-SASP pada fibroblas manusia yang diinduksi *bleomycin* dengan mekanisme penghambatan aktivitas NF- κ B p65 melalui jalur pensinyalan IRAK1/I κ B α dan ekspresi I κ B ζ . NF-B merupakan faktor transkripsi penting yang terlibat dalam produksi SASP dan patogenesis banyak gangguan terkait usia, termasuk penyakit inflamasi dan metabolisme, sehingga penghambatan I κ B ζ dapat mengurangi ekspresi SASP⁽³⁵⁾. Sedangkan vitamin C dapat mencegah peroksidasi lipid melalui mekanisme pengubahan radikal askorbat dan dehidroaskorbat menjadi askorbat yang netral (*inactive radical*) sehingga peroksidasi lipid dapat dihindari⁽³⁶⁾.

Sediaan Hidrogel. Menurut Farmakope Indonesia VI, hidrogel termasuk kedalam sediaan gel yang terdiri dari molekul polimer hidrofilik yang berikatan melalui ikatan kimia. Hidrogel bersifat lembut/lunak dan elastis sehingga meminimalkan iritasi⁽⁴⁵⁾.

Hidrogel banyak dipilih dalam sediaan farmasi dikarenakan memiliki banyak kelebihan yaitu daya sebar pada kulit baik, efek dingin yang ditimbulkan akibat lambatnya penguapan air pada kulit, tidak menghambat fungsi fisiologis kulit, khususnya respirasi dan sensibilitas, oleh karena tidak melapisi permukaan kulit secara kedap dan tidak menghambat pori-pori kulit, mudah dicuci dengan air, memungkinkan pemakaiannya pada kulit yang berambut dan pelepasan obat baik⁽⁴⁰⁾.

Selain mengandung polifenol dan flavonoid, buah kluwak juga mengandung senyawa tanin yang cukup tinggi dengan persentase 7,52% yang memberikan ciri khas warna coklat kehitaman pada buah kluwak yang diketahui memiliki aktivitas antioksidan dan antibakteri. Oleh karena itu, pigmen alami ini dapat dimanfaatkan selain pewarna untuk hidrogel, juga dapat memanfaatkan aktivitasnya sebagai antioksidan.

Kluwak juga memiliki bau yang khas sehingga diperlukan penambahan *fragrance* atau pengaroma dalam formulasi sediaan kosmetik yaitu dengan penambahan *essential oil* alami dari tanaman yang memiliki aroma yang sedap seperti bunga⁽⁴⁶⁾. Dengan demikian, hidrogel berbasis kluwak memberikan kandungan antioksidan yang cukup tinggi yang berasal dari kandungan senyawa-senyawanya.

Strategi Pengembangan Biji Kluwak. Senyawa yang terkandung pada biji kluwak memiliki aktivitas antioksidan melalui beberapa mekanisme, yaitu: peningkatan enzim yang bersifat antioksidan; penghambatan enzim prooksidan; dan penetralan radikal bebas. Sedangkan aktivitas anti-*senescence*

pada biji kluwak dapat dilakukan melalui mekanisme penghambatan SASP (anti-SASP). Oleh karena salah satu terapi *senescence* menggunakan antioksidan, maka dapat disimpulkan bahwa biji kluwak berpotensi untuk dikembangkan sebagai agen antioksidan untuk menghambat *senescence* dalam bentuk sediaan kosmetik topikal, seperti hidrogel.

Pemilihan bentuk sediaan topikal dikarenakan penggunaannya yang mudah dan aman serta bersifat lokal atau diaplikasikan pada area yang tertentu saja sehingga tidak menimbulkan risiko yang berbahaya dan dapat digunakan dalam segala kondisi^(47,48). Hidrogel yang diformulasikan dengan surfaktan Tween 80 dan gel karbopol, menunjukkan sifat organoleptik terbaik baik secara konsistensi maupun kemampuan menyebar^(49,50).

Formulasi hidrogel berbasis ekstrak biji kluwak dapat dikembangkan secara luas mengingat masalah penuaan dini merupakan masalah umum yang dapat dialami oleh semua orang. Di sisi lain, biji kluwak merupakan tanaman yang mudah didapat dan memiliki harga yang murah. Oleh sebab itu, pengembangan produk hidrogel berbasis ekstrak biji kluwak ini akan sangat memberikan keuntungan dari segi terapi maupun ekonomi karena dapat meningkatkan nilai penerimaan dan nilai jual dari ekstrak biji kluwak.

SIMPULAN

Biji kluwak berpotensi untuk dikembangkan sebagai agen antioksidan penghambat *senescence* karena mengandung berbagai senyawa antioksidan poten, seperti tokotrienol, vitamin C, flavonoid (kuersetin dan katekin), β -karoten, dan kuinin melalui berbagai mekanisme seperti: penginduksi enzim yang bersifat antioksidan, penghambat enzim prooksidan, penetralan radikal bebas, dan anti-SASP. Biji kluwak juga berpotensi dikembangkan sebagai sediaan kosmetik topikal hidrogel.

UCAPAN TERIMA KASIH

Terima kasih kepada Direktorat Jenderal Pembelajaran dan Kemahasiswaan; Kementerian Pendidikan dan Kebudayaan-Riset dan Teknologi Republik Indonesia; Pusat Prestasi Nasional, Universitas Gadjah Mada, serta CCRC Farmasi UGM yang telah mendukung penulisan *narrative review* ini melalui Program Kreativitas Mahasiswa-Penelitian Eksakta (PKM-PE) tahun 2020.

DAFTAR PUSTAKA

- Senanayake SN. Green tea extract: Chemistry, antioxidant properties and food applications—A review. *Journal of Functional Foods*. 2013. 1;5(4):1529-41.
- Sibuea P. Antioksidan senyawa ajaib penangkal penuaan dini. Sinar Harapan, Yogyakarta. 2003.
- Mangunwardoyo W, Cahyaningsih E, Usia T. Uji aktivitas antimikroba ekstrak herba meniran (*Phyllanthus niruri* Linn). *Jurnal Obat Bahan Alam*. 2008. 7(1).
- Coppé JP, Desprez PY, Krtolica A, Campisi J. The senescence-associated secretory phenotype: the dark side of tumor suppression. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*. 2010. 28;5:99-118.
- Liguori I, Russo G, Curcio F, Bulli G, Aran L, Della-Morte D, dkk. Oxidative stress, aging, and diseases. *Clin Interv Aging*. 26 April 2018;13:757–72.
- Kasim A, David W. Characteristic of *Pangium edule* reinw as food preservative from different geographical sites. *Asia Pac J Sustain Agric Food Energy*. 1 November 2013;1(1):6–9.
- Durani, LW, Jaafar, F, Tan, JK, Tajul Arifin, K, Mohd Yusof, YA, Wan Ngah, WZ, & Makpol, S 2015, Targeting genes in insulin-associated signalling pathway, DNA damage, cell proliferation and cell differentiation pathways by tocotrienol-rich fraction in preventing cellular senescence of human diploid fibroblasts, *Clin Ter*, 166(6), e365-373.
- Sebaugh JL. Guidelines for accurate EC50/IC50 estimation. *Pharm Stat*. April 2011;10(2):128–34
- Chye FY, Sim KY. Antioxidative and antibacterial activities of *Pangium edule* seed extracts. *International Journal of Pharmacology*. 2009. 1;5(5):285-97.
- Andarwulan N, Fardiaz D, Wattimena GA, Shetty K. Antioxidant activity associated with lipid and phenolic mobilization during seed germination of *Pangium edule* Reinw. *Journal of agricultural and food chemistry*. 1999 Aug 16;47(8):3158-63.
- Makpol S, Durani LW, Chua KH, Mohd Yusof YA, Wan Ngah WZ. Tocotrienol-rich fraction prevents cell cycle arrest and elongates telomere length in senescent human diploid fibroblasts. *Journal of Biomedicine and Biotechnology*. 2011. 2011.
- Suyanto P. The antioxidant activity of the extract of *Pangium edule* Reinw.(Kluwak) seed in cooked ground turkey.
- Lim TK. *Pangium edule*. In *Edible medicinal and non-medicinal plants 2013* (pp. 780-784). Springer, Dordrecht.
- Gallardo-Escamilla FJ, Kelly AL, Delahunty CM. Sensory characteristics and related volatile flavor compound profiles of different types of whey. *Journal of Dairy Science*. 2005. 1;88(8):2689-99.
- Anonim. Kluwak. Keanekaragaman Hayati Daerah Istimewa Yogyakarta. 2017. Diambil dari: URL:<http://kehati.jogjaprovo.go.id/detailpost/kluwak>.
- Sibuea FS. Ekstraksi tanin dari kluwak (*Pangium edule* R.) menggunakan pelarut etanol dan aquades dan aplikasinya sebagai pewarna makanan [Doctoral dissertation]. Semarang: Universitas Negeri Semarang; 2015.
- Gurău F, Baldoni S, Prattichizzo F, Espinosa E, Amenta F, Procopio AD, Albertini MC, Bonafè M, Olivieri F. Anti-senescence compounds: a potential nutraceutical approach to healthy senescence. *Ageing Research Reviews*. 2018. 1;46:14-31.
- Frei B, Higdon JV. Antioxidant activity of tea polyphenols in vivo: evidence from animal studies. *The Journal of nutrition*. 2003. 1;133(10):3275S-84S
- Antimicrobial activity of kluwek (*Pangium edule*) seed extract as natural preservatives of tuna fish ball | *Jurnal Pengolahan Hasil Perikanan Indonesia*. 31 Januari 2018 [dikutip 30 Oktober 2021]; Tersedia pada: <https://jurnal.ipb.ac.id/index.php/jphpi/article/view/19815>.
- Farage MA, Miller KW, Elsner P, Maibach HI. Intrinsic and extrinsic factors in skin ageing: a review. *Int J Cosmet Sci*. 2008. 30(2):87–95.
- Goldsmith TC. Arguments against non-programmed senescence theories. *Biochemistry (Moscow)*. 2013 Sep;78(9):971-8.
- Sachs DL, Voorhees JJ. Age-Reversing Drugs and Devices in Dermatology. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2011 Jan;89(1):34-43.
- Varani J, Warner RL, Gharraee-Kermani M, Phan SH, Kang S, Chung J, Wang Z, Datta SC, Fisher GJ, Voorhees JJ. Vitamin A antagonizes decreased cell growth and elevated collagen-degrading matrix metalloproteinases and stimulates collagen accumulation in naturally aged human skin1. *Journal of Investigative Dermatology*. 2000. 1;114(3):480-6.
- Sparavigna A. Role of the extracellular matrix in skin senescence and dedicated treatment-State of the art. *Plastic and Aesthetic Research*. 2020. 20;7.
- Botterweck AA, Verhagen H, Goldbohm RA, Kleinjans J, Van den Brandt PA. Intake of butylated hydroxyanisole and butylated hydroxytoluene and stomach cancer risk: results from analyses in the Netherlands cohort study. *Food and Chemical Toxicology*. 2000. 1;38(7):599-605.
- Cătană CS, Atanasov AG, Berindan-Neagoe I. Natural products with anti-senescence potential: Affected targets and molecular mechanisms. *Biotechnology advances*. 2018. 1;36(6):1649-56.
- Mangunwardoyo W, Ismaini L, Heruwati ES. Analisis senyawa bio aktif dari ekstrak bui picung (*Pangium edule* Reinw.) Segar. *Berita Biologi*. 2008. 9(3):259-64.
- Rauha JP, Remes S, Heinonen M, Hopia A, Kähkönen M, Kujala T, Pihlaja K, Vuorela H, Vuorela P. Antimicrobial effects of finnish plant extracts containing flavonoids and other phenolic compounds. *International Journal of Food Microbiology*. 2000. 25;56(1):3-12.

29. Manuhutu E. Efektivitas biji kluwek (*Pangium edule* Reinw) sebagai bahan pengawet al. ami terhadap beberapa sifat mutu dan masa simpan ikan cakalang (*Katsuwonus pelamis* [Doctoral dissertation, tesis]. Manado (ID): Universitas Sam Ratulangi). 2011.
30. Davalli P, Mitic T, Caporali A, Lauriola A, D'Arca D. ROS, cell senescence, and novel molecular mechanisms in senescence and age-related diseases. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2016.
31. Badmus JA, Adedosu TO, Fatoki JO, Adegbite VA, Adaramoye OA, Odunola OA. Lipid peroxidation inhibition and antiradical activities of some leaf fractions of *Mangifera indica*. *Acta Pol Pharm*. 2011. 1;68(1):23-9.
32. Lee J, Koo N, Min DB. Reactive oxygen species, senescence, and antioxidative nutraceuticals. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*. 2004. 3(1):21-33.
33. Lim H, Park H, Kim HP. Effects of flavonoids on senescence-associated secretory phenotype formation from bleomycin-induced senescence in BJ fibroblasts. *Biochemical Pharmacology*. 2015. 15;96(4):337-48.
34. Husain SR, Cillard J, Cillard P. Hydroxyl radical scavenging activity of flavonoids. *Phytochemistry*. 1987. 1;26(9):2489-91.
35. Domaszewska-Szostek A, Puzianowska-Kuźnicka M, Kuryłowicz A. Flavonoids in skin senescence prevention and treatment. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021. 22(13):6814.
36. Makpol S, Abdul Rahim N, Kien Hui C, Wan Ngah WZ. Inhibition of mitochondrial cytochrome c release and suppression of caspases by gamma-tocotrienol prevent apoptosis and delay senescence in stress-induced premature senescence of skin fibroblasts. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2012. 22;2012.
37. Kuzkaya N, Weissmann N, Harrison DG, Dikalov S. Interactions of peroxynitrite, tetrahydrobiopterin, ascorbic acid, and thiols: implications for uncoupling endothelial nitric-oxide synthase. *Journal of Biological Chemistry*. 2003. 20;278(25):22546-54.
38. Valent S, Tóth M. Activation energy determinations suggest that thiols reverse autooxidation of tetrahydrobiopterin by a different mechanism than ascorbate. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*. 2006. 1;38(10):1786-93.
39. Yu W, Jia L, Park SK, Li J, Gopalan A, Simmons-Menchaca M, Sanders BG, Kline K. Anticancer actions of natural and synthetic vitamin E forms: RRR- α -tocopherol blocks the anticancer actions of γ -tocopherol. *Molecular Nutrition & Food Research*. 2009. 53(12):1573-81.
40. Pierpaoli E, Viola V, Barucca A, Orlando F, Galli F, Provinciali M. Effect of annatto-tocotrienols supplementation on the development of mammary tumors in HER-2/neu transgenic mice. *Carcinogenesis*. 2013. 1;34(6):1352-60.
41. Ahsan H, Ahad A, Iqbal J, Siddiqui WA. Pharmacological potential of tocotrienols: a review. *nutrition & metabolism*. 2014. 11(1):1-22.
42. Nimse SB, Pal D. Free radicals, natural antioxidants, and their reaction mechanisms. *RSC Advances*. 2015. 5(35):27986-8006.
43. Stahl W, Sies H. Antioxidant activity of carotenoids. *Molecular Aspects of Medicine*. 2003. 1;24(6):345-51.
44. Kim HS, Quon MJ, Kim JA. New insights into the mechanisms of polyphenols beyond antioxidant properties; lessons from the green tea polyphenol, epigallocatechin 3-gallate. *Redox biology*. 2014. 1;2:187-95.
45. Departemen Kesehatan Republik Indonesia. Farmakope Indonesia, Edisi VI. 606. Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 1995.
46. Nutrition C for FS and A. Fragrances in cosmetics. FDA [Internet]. 8 September 2020 [dikutip 20 Juli 2021]; diambil dari: URL: <https://www.fda.gov/cosmetics/cosmeticingredients/fragrances-cosmetics>.
47. Rafiqi Z, A Shiva, S Arab, & RM Yusuf. Association of dietary vitamin C and intake antioxidant enzymes in type 2 diabetes mellitus patients. *Global J. Health Sci*. 2013. 5(3):183-187.
48. Valko M, D Leibfritz, J Moncol, MTD Cronin, M Mazur, & J Telser. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int. J. Biochem. Cell Biol*. 2007. 39:44-84.
49. Fardiaz, D.; Romlah, S. Antioxidant activity of picung (*Pangium edule* Reinw.) seed. In *Development of Food Science and Technology in ASEAN; Proceedings of the 4th ASEAN Food Conference, 17-21, 1992; ASEAN: Jakarta, Indonesia, 1992.*
50. Nurhakim, AS, Evaluasi pengaruh *gelling agent* terhadap stabilitas fisik dan profil difusi sediaan gel minyak biji jinten hitam (*Nigella sativa* Linn) [Skripsi]. Jakarta: UIN Syarif Hidayatullah. 2010.