

Scoping Review: Pengaruh Konsumsi Aged Garlic terhadap Skor Coronary Artery Calcification (CAC) pada Pasien dengan Faktor Risiko Aterosklerosis Pembuluh Darah Arteri

Annisa Prima*, Adjat S. Rasjad, Ratna Damailia

Prodi Pendidikan Kedokteran, Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Bandung, Indonesia.

*annisaprimalestari14@gmail.com, adjatsrasyad@gmail.com,
ratnadamai.fk@gmail.com

Abstract. Atherosclerosis is a condition of hardening and thickening of the arteries due to lipid deposition, inflammatory cells, matrix deposits, and excess smooth muscle growth. One of the tests that can be carried out on the progress of atherosclerosis which ends with excess calcium deposition is coronary artery calcification score (CAC-score). Aged garlic is one of the results of processing garlic (*Allium sativum* L.) with high temperature and humidity treatment for a certain time. The main compound S-allyl cysteine (SAC) in aged garlic has a positive correlation with decreasing atherosclerosis progression. This study is a Scoping Review, by searching for articles from the Pubmed, Springer Link, Google Scholar databases and Science Direct. Articles that meet the inclusion criteria 309 are as many as articles and those included in the exclusion criteria 22 are as many as articles. The results of the feasibility test based on PICOS are as many as 4 articles. After a critical study based on CASP checklist, the remaining articles were 4 articles. The results of the study and analysis of 4 articles found that the CAC score and various other chemical biomarker variables could be used to assess the condition of atherosclerosis. increased risk of atherosclerosis, namely body mass index, blood pressure, and lipid profile. Aged garlic supplementation can reduce CAC scores compared to placebo. In the 2 articles reviewed, the intervention used was age garlic combined with other substances such as Coenzyme Q10, vitamin B, and L-arginine. The conclusion of this study is that aged garlic can reduce CAC scores and various chemical biomarkers of patients with risk factors for atherosclerosis arteries.

Keywords: *Aged Garlic, Atherosclerosis CAC, Coroner.*

Abstrak. Aterosklerosis merupakan kondisi pengerasan dan penebalan pembuluh darah arteri akibat deposisi lipid, sel inflamasi, deposit matriks, dan pertumbuhan otot polos berlebih. Salah satu pemeriksaan yang dapat dilakukan terhadap progresifitas aterosklerosis dengan deposisi kalsium adalah skor coronary artery calcification (CAC). Aged garlic merupakan salah satu hasil pengolahan bawang putih (*Allium sativum* L.) dengan perlakuan suhu dan kelembaban yang tinggi dalam waktu tertentu. Senyawa utama S-allylsistein (SAC) pada aged garlic memiliki korelasi positif terhadap penurunan progresifitas aterosklerosis. Penelitian ini merupakan Scoping Review dengan mencari artikel dari database Pubmed, Springer Link, Google Scholar dan Science Direct. Artikel yang sesuai kriteria inklusi sebanyak 309 artikel dan yang termasuk dalam kriteria eksklusi sebanyak 22 artikel. Hasil uji kelayakan berdasarkan PICOS sebanyak 4 artikel. Setelah dilakukan telaah kritis menggunakan checklist CASP, artikel yang tersisa sebanyak 4 artikel. Pada masing-masing penelitian meneliti faktor lain yang berhubungan dengan peningkatan risiko aterosklerosis yaitu body mass index, tekanan darah dan profil lipid. Pemberian suplemen aged garlic dapat menurunkan skor CAC dibandingkan dengan plasebo. Pada 2 artikel yang telah di review intervensi yang digunakan adalah age garlic dikombinasikan dengan zat lain seperti Coenzym Q10, vitamin B dan L-arginin. Hasil analisis dari 4 artikel mendapati hasil bahwa skor CAC dan berbagai variabel biomarker kimiawi lain dapat digunakan untuk menilai kondisi aterosklerosis. Simpulan dari penelitian ini adalah pemberian aged garlic dapat menurunkan skor CAC dan berbagai biomarker kimiawi pasien dengan faktor resiko aterosklerosis pembuluh darah arteri.

Kata Kunci: *Aged Garlic, Atherosklerosis, CAC, Koroner.*

A. Pendahuluan

Aterosklerosis merupakan kondisi pengerasan dan penebalan pembuluh darah arteri akibat deposisi lipid, sel inflamasi, deposit matriks dan pertumbuhan otot polos berlebih. Kejadian aterosklerosis bermula dari trauma pada tunika intima pembuluh yang menjadikan terstimulasinya agen proinflamasi dan platelet untuk melakukan migrasi pada area tersebut. Akibatnya akan terjadi pembentukan matriks ekstraseluler baru beserta proliferasi dari sel otot polos yang akan mengurangi diameter dalam dari pembuluh darah. Faktor risiko kejadian aterosklerosis meliputi faktor yang dapat dimodifikasi yaitu genetik, usia dan jenis kelamin, sementara faktor yang dapat dimodifikasi meliputi kebiasaan, lingkungan dan penyakit.¹

Salah satu penyakit metabolik yang berkaitan dengan aterosklerosis adalah sindroma metabolik (DM, hipertensi, obesitas, dislipidemia). Keadaan tersebut menyebabkan kadar *Reactive Oxygen Species* (ROS) di dalam tubuh meningkat, sehingga oksidasi lipid pun akan semakin masif dan menurunkan produksi *Nitric Oxide* (NO).² Kondisi penuaan dan patologis berupa trauma dan inflamasi kronis pada pembuluh darah pada tahap lanjut akan menimbulkan penimbunan kalsium.³ Kalsium merupakan salah satu mineral penyimpanannya berada pada tulang keras tubuh, hanya 1% kalsium yang akan beredar melalui pembuluh darah. Proses kalsifikasi yang terjadi pada atherosklerosis kronis merupakan bagian dari remodelling jaringan yaitu ketika terjadi differensiasi osteogenik oleh *Muscle segment homeobox protein homolog 2* (Msx2) yang menginduksi aktivasi sinyal *Wnt* dan alkaline fosfatase dimana pada akhirnya akan meningkatkan penempelan Ca^{2+} dan angiogenesis.¹⁴

Salah satu pemeriksaan yang dapat dilakukan terhadap progresifitas aterosklerosis yang berakhir dengan deposisi kalsium berlebih atau *coronary artery calcification* (CAC) adalah dengan metode non invasif *CT scan coronary angiography* (CTCA).³ Pemeriksaan ini memiliki output berupa skor CAC, dimana skor CAC yang tinggi akan meningkatkan kerentanan dan berpengaruh terhadap prognosis pasien penyakit jantung koroner. Skor CAC mempunyai korelasi positif dengan kejadian aterosklerosis.⁴ Skor CAC memiliki prediktor kuat untuk menentukan faktor risiko dan prognosis pasien penyakit jantung koroner jika dibanding dengan modalitas lain.⁵

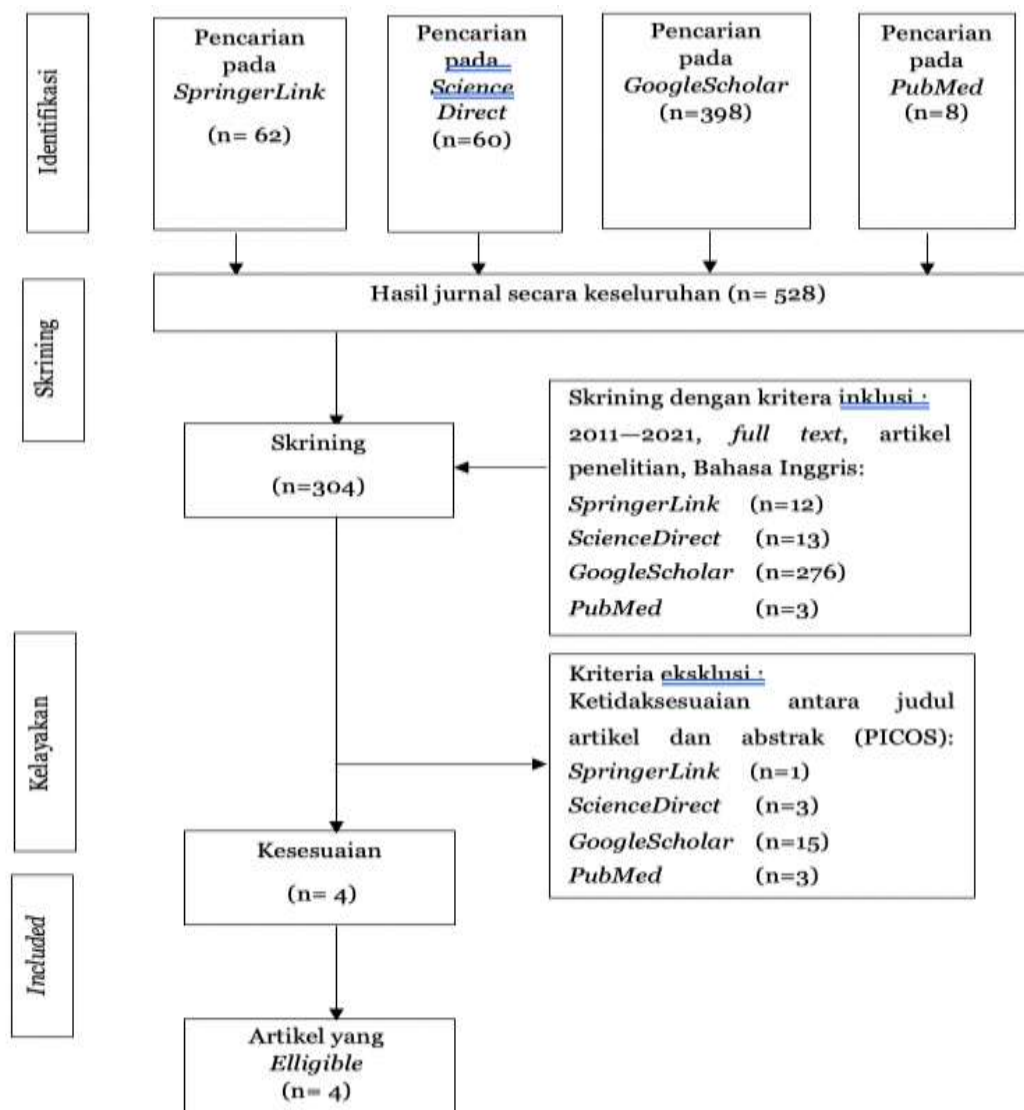
Indonesia merupakan negara tropis dengan jumlah tanaman herbal yang sangat beragam. Salah satunya adalah bawang putih (*Allium sativum* L.) Bawang putih merupakan salah satu sumber obat herbal dengan senyawa antioksidan yang tinggi. dengan dua senyawa organosulfur penting didalamnya yaitu, asam amino *non-volatile γ -glutamyl-S-alk(en)il-L-cysteine* dan minyak atsiri *S-alk(en)il sistein sulfoksida* (ACSOs) atau alliin.⁶ *Aged garlic* merupakan salah satu hasil pengolahan bawang putih (*Alium sativum* L.) dengan perlakuan suhu dan kelembapan yang tinggi dalam waktu tertentu. Menurut Bae dkk et al hasil pengolahan tersebut, menjadikan komposisi senyawa yang terkandung mengalami perubahan, yaitu dengan menurunnya kandungan allicin dan meningkatkan *S-allylcysteine* (SAC). Menurut Bae dkk et al pada tahun 2014 meneliti bahwa kadar SAC pada aged garlic setelah 30-40 hari pemrosesan adalah 194,3 ug/g, sementara pada bawang putih sebelum proses adalah 23,7 ug/g.⁷ Senyawa utama SAC pada aged garlic memiliki korelasi positif terhadap penurunan progresifitas aterosklerosis melalui berbagai cara, yaitu sebagai anti- oksidan, anti-kolesterol dan anti-agregasi platelet.⁸

Penelitian menurut Wlonsiska, M dkk tahun 2020 menunjukkan intervensi aged garlic selama 1 tahun mampu menurunkan progresifitas CAC dibanding dengan placebo.⁶ Sejalan dengan itu penelitian Nase dkk (2013) menunjukkan hasil suplementasi aged garlic dengan vitamin B selama 1 mampu menurunkan progresifitas atherosklerosis sebesar 85% dibanding dengan placebo.⁷ Berdasarkan penelitian tersebut, untuk mengetahui seberapa jauh efek pemberian *aged garlic* dilakukan penelitian ini menggunakan *scoping review* dari beberapa jurnal penelitian mengenai pengaruh konsumsi *aged garlic* terhadap skor CAC pada pasien dengan faktor risikaterosklerosis pembuluh darah arteri.

B. Metodologi Penelitian

Tipe penelitian ini menggunakan *scoping review*. Fokus utama penelitian ini adalah pengaruh konsumsi *aged garlic* terhadap skor *coronary artery calcification* (CAC). Sampel penelitian ini berjumlah 304 artikel penelitian dari jurnal nasional dan internasional. Data penelitian disaring melewati 3 tahap. Pertama, data dikumpulkan dari 5 sumber data yaitu *SpringerLink*, *ScienceDirect*, *GoogleScholar* dan *PubMed* menggunakan kata kunci “(Aged Garlic OR Black garlic) AND Atherosclerosis AND CAC”. Kedua, judul dan abstrak artikel penelitian diskriming berdasarkan kriteria inklusi yang telah ditentukan, diantaranya artikel penelitian *original* yang dipublikasi di jurnal nasional dan jurnal internasional dengan studi *randomized control trial* terkait pengaruh konsumsi *aged garlic* terhadap skor CAC pada pasien dengan faktor risiko aterosklerosis pembuluh darah arteri; artikel yang dipublikasi pada rentang tahun 2011 – 2021 (10 tahun); artikel penelitian *full-text*; artikel berbahasa. Pada tahap ketiga, artikel diskriming berdasarkan kriteria eksklusi yaitu ketidaksesuaian abstrak artikel dengan judul penelitian (kesesuaian abstrak dengan PICOS); artikel tidak dapat diakses; artikel duplikasi dengan sumber data lainnya. Artikel terkumpul sebanyak 4 artikel yang sesuai dengan PICOS: *Population* (orang dewasa dengan faktor risiko aterosklerosis), *Intervention* (*aged garlic*), *Outcome* (skor CAC) dan Studi (*randomized control trial*).

Gambar 1. Tahapan Pencarian dan Pemilihan Artikel



C. Hasil Penelitian dan Pembahasan

Berdasarkan kriteria inklusi, eksklusi dan kelayakan yang sudah ditentukan sebelumnya, dihasilkan empat artikel dari empat sumber data yang berkaitan dengan judul penelitian disajikan dalam tabel 1.

Tabel 1. Hasil *Scoping Review* Pengaruh Konsumsi *Aged Garlic* terhadap Skor *Coronary Artery Calcification* (CAC) pada Pasien dengan Faktor Risiko Aterosklerosis Pembuluh Darah Arteri

No	Judul/Tahun/Lokasi	Tujuan/Responden/Desain penelitian	Intervensi/Metode Pengukuran/Analisis	Hasil
1	<i>Aged garlic extract and coenzyme Q10 have favorable effect on inflammatory markers and coronary atherosclerosis progression: A randomized clinical trial.</i> 2012. USA	Mengevaluasi efek pemberian kombinasi AGE garlic dan Coenzym Q10 (CoQ10) dalam merk supplement kyolic 110 terhadap kondisi atherosklerosis yang dinilai menggunakan tingkat <i>Coronary Artery Calcium</i> (CAC) pada 50 responden menggunakan studi <i>randomized placebo controlled, double blind trial</i> .	AGE garlic (1200 mg) +CoQ10 (120 mg), placebo terhadap CAC, <i>outcome</i> diukur dengan: - <i>light speed VCT scanner non contrast</i> - lesi CAC diidentifikasi dengan minimal 3 gambar berurutan dengan luas 1.02 mm ² yang memiliki densitas >130 <i>hounsfield units</i> - total skor lesi merupakan penjumlahan dari 4 skor lesi (arteri coronary sinistra, arteri coronary anterior sinistra descendens, arteri circumflexa, arteri coronary dextra Hasil data dianalisis dengan analisis univariat untuk melihat distribusi frekuensi data, analisis bivariat <i>t-test</i> dan <i>chi square</i> untuk melihat hubungan antar grup serta uji regresi linier untuk data melihat hubungan <i>trend</i> data numerik seperti profil lipid, CAC dan <i>C-reactive protein</i> .	Terdapat penurunan skor CAC yang signifikan setelah 1 tahun pemberian suplemen AGE <i>garlic+CoQ10</i> dibandingkan placebo ($p<0,01$) dan penurunan AGE <i>garlic+CoQ10</i> berasosiasi 3,99 kali penurunan skor CAC dibanding placebo (OR=3,99, $p=0,01$)

2	<i>Aged garlic extract with supplement is associated with increase in brown adipose, decrease in white adipose tissue and predict lack of progression in coronary atherosclerosis.</i> 2013, USA.	Menilai hubungan pemberian suplemen extract AGE-S garlic terhadap perubahan kadar lemak putih dan cokelat pada jaringan lemak epicardial, kadar homosistein dan coronary arteri calcium (CAC) pada 65 responden menggunakan <i>randomized control trial</i> .	Pemberian suplemen AGE-S <i>garlic</i> kemudian <i>outcome</i> diukur dengan menggunakan <i>E spees electron beam scanner (EBCT)</i> . CAC di peroleh ketika terdapat kepadatan >130 <i>hounsfield unit</i> (HU) pada ≥ 3 gambar diatas permukaan arteri koroner. Kemudian diukur skor CAC menggunakan skoring Agatson. Progresifitas CAC diukur saat ada kemajuan $>15\%$ Data dianalisis dengan Statistik deskriptif, <i>t test</i> dan <i>chi square</i> digunakan untuk menilai hubungan variabel tiap grup dan <i>regression logistic test</i> digunakan untuk melihat trend pada setiap data numerik.	1. terdapat penurunan progresifitas CAC, pada kelompok yang diberikan suplemen AGE-S dibanding kelompok placebo ($p<0,05$) 2. resiko progresifitas CAC menurun 65% pada kelompok suplemen dibanding plasebo
3	<i>The effect of aged garlic extract on the atherosclerotic process- a randomized double blind placebo-controlled trial.</i> 2020. Sweden.	Meneliti efek pemberian ekstrak AGE <i>garlic</i> terhadap progresifitas CAC dan tekanan darah pada 93 responden menggunakan <i>double blind randomized control trial</i> .	AGE <i>garlic</i> (2400 mg) dan placebo terhadap CAC, <i>outcome</i> diukur menggunakan alat <i>CT scan cardiac</i> dengan 128-multidetektor tanpa menggunakan kontras, penilaian dilakukan dengan skoring Agatson. CAC didefinisikan sebagai ditemukannya plak pada minimal 3 gambar dengan densitas >130 Hounsfield unit. Sampel data dianalisis dilakukan analisis univariat untuk menilai distribusi frekuensi data pasien, <i>t test</i> dan <i>chi square</i> pada data kategorik untuk menilai hubungan antar variabel penelitian, uji ANOVA untuk	1. penurunan progresifitas CAC 2,95x ($OR=2,95$) pada grup yang diberi terapi AGE <i>garlic</i> dibanding dengan plasebo 2. terdapat kenaikan skor CAC yang signifikan pada kelompok plasebo sebanyak 28% dibanding kelompok AGE <i>garlic</i> 3. terdapat penurunan level gula darah ($OR3.01$) dan interleukin 6 ($OR=2,56$) pada kelompok yang diberi terapi AGE

			melihat perbedaan pada setiap grup waktu ke waktu dan uji regresi logistik untuk menilai trend data numerik.	garlic dibanding pada plasebo
4	<i>The effects of aged garlic extract on coronary artery calcification progression.</i> 2015. USA.	Menilai pemberian AGED garlic terhadap progresifitas plak aterosklerotik pada 182 responden menggunakan <i>double blind randomized control trial</i>	AGE garlic terhadap CAC yang diukur dengan <i>e-speed electron beam scanner</i> (EBCT) atau <i>volume CT scan</i>, penilaian dilakukan pada fase mid-diastolik. - lesi CAC diidentifikasi dengan minimal 3 gambar berurutan dengan luas 1.02 mm² yang memiliki densitas >130 hounsfield units - total skor lesi merupakan penjumlahan dari 4 skor lesi (arteri coronary sinistra, arteri coronary anterior sinistra descendens, arteri circumflexa, arteri coronary dextra. Data dianalisis dengan uji normalitas menggunakan uji Shapiro-Wilk, variabel kontinu disajikan dalam rerata dan median sedangkan data kategorik disajikan dalam persentase. Jika distribusi data normal, uji T digunakan untuk menilai hubungan antar grup. Uji chi square digunakan untuk menilai hubungan variabel kategorik antar grup dan regresi logistik digunakan untuk melihat hubungan progresifitas skor CAC antar grup.	Terdapat penurunan progresivitas skor CAC yang signifikan pada grup AGE garlic dibandingkan dengan placebo (p=0,325), sedangkan tidak ada perbedaan yang signifikan pada pemberian AGE garlic ditambah terapi statin dengan tanpa statin (p=0,94)

Penelitian mengenai hubungan *aged garlic* terhadap skor CAC pada pasien dengan faktor risiko aterosklerosis sesuai dengan 4 artikel yang telah di *review*. Keseluruhan artikel ini juga tidak hanya meneliti komponen variabel skor CAC pada masing-masing penelitiannya, tetapi juga meneliti komponen variabel lain untuk menilai kondisi atherosklerosis pembuluh darah koroner yaitu *c-reactive protein*, kadar lemak putih epikardial, total lemak epikardial, homosistein, *interleukin*, kadar lemak coklat dan rasio lemak total/lemak putih. Selain itu, pada masing-masing penelitian juga meneliti faktor lain yang berhubungan dengan peningkatan risiko atherosklerosis, yaitu *body mass index*, *tekanan darah* dan *profil lipid*.^{6,34–36}

Hasil dari ke-4 artikel yang telah direview mendapati bahwa pemberian suplemen AGE *garlic* dapat menurunkan skor CAC dibandingkan dengan plasebo. Pada 2 artikel yang telah di review intervensi yang digunakan adalah AGE *garlic* dikombinasikan dengan zat lain seperti koenzim Q10, vitamin B dan L-arginin. Namun pada 2 penelitian lainnya oleh Wlonsiska, dkk tahun 2020 dan Hom tahun 2015 yang murni hanya menggunakan intervensi AGE *garlic*. Koenzim Q10 (CoQ-10) merupakan salah satu senyawa kimia yang memiliki efek terapeutik sebagai antioksidan yang kuat didalam tubuh.^{6,36} Hipotesis terkini mendapati bahwa kondisi atherosklerosis merupakan akibat dari disfungsi mitokondria dan kurangnya kadar CoQ10 di dalam tubuh sehingga kadar LDL tubuh meningkat. Melalui pemberian suplemen CoQ10 diharapkan mampu untuk memotong patogenesis atherosklerosis tersebut. Pada penelitian Zeb, dkk tahun 2012 terapi yang digunakan adalah kombinasi AGE *garlic* dengan CoQ10 melalui merk dagang suplemen Kyolic 110, sedangkan pada penelitian Ahmadi, dkk tahun 2013 menggunakan kombinasi AGE *garlic* dengan vitamin B6, vitamin B 12, asam folat dan L-arginin melalui merk dagang Kyolic 108.^{34,35} Dosis age *garlic* yang digunakan pada 4 artikel ini paling rendah adalah 250 mg/hari dan paling tinggi adalah 2400 mg/hari.^{6,34–36} Pada penelitian Zeb, dkk tahun 2012 didapatkan juga penurunan kadar *C-reactive protein* pada kelompok yang diberikan intervensi AGE *garlic*.³⁴ Atherosklerosis merupakan penyakit yang memiliki kompleksitas patogenesis yang luas, namun pada intinya adalah akibat ketidakseimbangan homeostasis LDL dan agen proinflamasi.³⁷

D. Kesimpulan

Pada artikel yang telah ditelaah dapat disimpulkan bahwa pemberian aged *garlic* dapat menurunkan skor CAC pasien dengan faktor risiko atherosklerosis pembuluh darah arteri.

Acknowledge

Penulis ucapan terima kasih kepada Profesor Nanan Sekarwana sebagai Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Islam Bandung dan Ibu Nurul Romadhona sebagai ketua sidang skripsi.

Daftar Pustaka

- [1] Mota R, Homeister JW, Willis MS, Bahnson EM. Atherosclerosis: pathogenesis, genetics and experimental models. Willey J. 2017;1–10.
- [2] Kathiresan S, Voight BF, Purcell S, Musunuru K, Ardissino D, Mannucci PM, dkk. Genome-wide association of early-onset myocardial infarction with single nucleotide polymorphisms and copy number variants. Nat Genet. 2009;41(3):334–41.
- [4] Mohan J, Bhatti K, Tawney A, Zeltser R. Coronary artery calcification. StatPearls J. 2020.
- [5] Budoff MJ, Nasir K, McClelland RL, Detrano R, Wong N, Blumenthal RS, dkk. Coronary calcium predicts events better with absolute calcium scores than age-sex race/ethnicity percentiles. J Am Coll Cardiol. 2009;53(4):345–52.
- [6] Hecht HS. Coronary artery calcium scanning: past, present, and future. JACC Cardiovasc Imaging. 2015;8(5):579–96.
- [7] Wlosinska M, Nilsson AC, Hlebowicz J, Hauggaard A, Kjellin M, Fakhro M, dkk. The effect of aged garlic extract on the atherosclerotic process-a randomized double-blind placebo-controlled trial. BMC Complement Med Ther. 2020;20(1).

- [8] Naser K, Nuesibeh R, Rashed W. Managers' perception of dividend policy : evidence from companies listed on abu dhabi securities exchange. *Issues Bus Manag Econ*. 2013;1(1):1–12.
- [9] Kirichenko T V., Sukhorukov VN, Markin AM, Nikiforov NG, Liu PY, Sobenin IA, dkk. Medicinal plants as a potential and successful treatment option in the context of atherosclerosis. *Front Pharmacol*. 2020;11:1–15.
- [10] Berghéanu SC, Bodde MC, Jukema JW. Pathophysiology and treatment of atherosclerosis: current view and future perspective on lipoprotein modification treatment. *Netherlands Hear J*. 2017;25(4):231–242. Seneviratne A, Hulsmans M, Holvoet P, Monaco C. Biomechanical factors and macrophages in plaque stability. *Cardiovasc Res*. 2013;99(2):284–293.
- [11] Ishibashi F, Yokoyama S, Miyahara K, Dabreo A, Weiss ER, Iafrazi M, dkk. Quantitative colorimetry of atherosclerotic plaque using the lab color space during angiography for the detection of lipid cores underneath thin fibrous caps. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2007;23(6):679–691.
- [12] Qasim AN, Rafeek H, Rasania SP, Churchill TW, Yang W, Ferrari VA, dkk. Cardiovascular risk factors and mitral annular calcification in type 2 diabetes. *J Atherosclerosis*. 2013;226(2):419–424.
- [13] Nasir K, Katz R, Takasu J, Shavelle DM, Detrano R, Lima JA, dkk. Ethnic differences between extra-coronary measures on cardiac computed tomography: multi-ethnic study of atherosclerosis (MESA). *J Atherosclerosis*. 2008;198(1):104–114.
- [14] Hultén E, Bittencourt MS, Ghoshhajra B, O'Leary D, Christman MP, Blaha MJ, dkk. Incremental prognostic value of coronary artery calcium score versus CT angiography among symptomatic patients without known coronary artery disease. *J Atherosclerosis*. 2014;233(1):190–205.
- [15] Morales-Villegas E. Coronary atherosclerosis the implications of being a woman. *Curr Hypertens Rev*. 2014;9(4):297–309.
- [16] Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, dkk. 2016 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: the task force for the management of dyslipidaemias of the european society of cardiology (ESC) and european atherosclerosis society (EAS) developed with the special contribution of the european. *J Atherosclerosis*. 2016;253:281–344.
- [17] Kronenberg F, Utermann G. Lipoprotein(a): resurrected by genetics. *J Intern Med*. 2013;273(1):6–30.
- [18] Parwata MOA. Bahan ajar antioksidan. *Kim Terap Progr Pascasarj Univ Udayana*. 2016:1–54.
- [19] Hernawan UE, Setyawan AD. Review : organosulphure compound of garlic (*Allium sativum* L.) and its biological activities. *Biofarmasi J Nat Prod Biochem*. 2003;1(2):65–76. Moulia MN, Syarif R, Iriani ES, Kusumaningrum HD, Suyatna NE. Antimikroba ekstrak bawang putih. *J Pangan*. 2018;27(1):55–66.
- [20] Ramirez DA, Locatelli DA, González RE, Cavagnaro PF, Camargo AB. Analytical methods for bioactive sulfur compounds in *Allium*: an integrated review and future directions. *J Food Compos Anal*. 2017;61:4–19.
- [21] Bae SE, Cho SY, Won YD, Lee SH, Park HJ. Changes in s-allyl cysteine contents and physicochemical properties of black garlic during heat treatment. *LWT - Food Sci Technol*. 2014;55(1):397–402.
- [22] García-Villalón AL, Amor S, Monge L, Fernández N, Prodanov M, Muñoz M, et al. In vitro studies of an aged black garlic extract enriched in S- allylcysteine and polyphenols with cardioprotective effects. *J Funct Foods*. 2016;27:189–200.
- [23] Kimura S, Tung YC, Pan MH, Su NW, Lai YJ, Cheng KC. Black garlic: a critical review of its production, bioactivity, and application. *J Food Drug Anal*. 2017;25(1):62–70.

- [24] Sato E, Kohno M, Hamano H, Niwano Y. Increased anti-oxidative potency of garlic by spontaneous short-term fermentation. *Plant Foods Hum Nutr.* 2006;61(4):157–60.
- [25] Finlayson BA, Scriven LE. The method of weighted residual: a review. *Appl. Mech. Rev.* 1966;(19):735-748.
- [26] Elost A, Slevin M, Rahman K, Ahmed N. Aged garlic has more potent antiglycation and antioxidant properties compared to fresh garlic extract in vitro. *Sci Rep.* 2017;7:1–9.
- [27] Ryu K, Ide N, Matsuura H, Itakura Y. $N\alpha$ -(1-deoxy-D-fructos-1-yl)-L- arginine, an antioxidant compound identified in aged garlic extract. *J Nutr.* 2001;131:972–976.
- [28] Yeh Y, Liu L. Recent advances on the nutritional effects associated with the use of garlic
- [29] as a supplement cholesterol-lowering effect of garlic extracts and organosulfur compounds: human and animal studies 1. *AmJ Clin Nutr.* 2001;166(1):989–993.
- [30] Siegel G, Emden J, Wenzel K, Mironneau J, Stock G. Potassium channel activation in vascular smooth muscle. *Adv Exp Med Biol.* 1991;311:53–72. Campbell EA, Korzhveva N, Mustaev A, Murakami K, Nair S, Goldfarb A, dkk. Structural mechanism for rifampicin inhibition of bacterial RNA polymerase. *Cell.* 2001;104(6):901–912.
- [31] Rahman K, Billington D. Dietary supplementation with aged garlic extract inhibits ADP-induced platelet aggregation in humans. *J Nutr.* 2000;130(11):2662–2665.
- [32] Steiner M, Li W. Aged garlic extract, a modulator of cardiovascular risk factors: A dose-finding study on the effects of AGE on platelet functions. *J Nutr.* 2001;131(3):980–984.
- [33] Zeb I, Ahmadi N, Kadakia J, Larijani. Aged garlic extract and coenzyme Q10 have favorable effect on inflammatory markers and coronary atherosclerosis progression: A randomized clinical trial. Elsevier. 2012 [Internet]. [diakses pada tanggal 27 Oktober 2021]; tersedia pada: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0975358312330027>
- [34] Ahmadi N, Nabavi V, Hajsadeghi F, Zeb I, Flores F, Ebrahimi R, dkk. Aged garlic extract with supplement is associated with increase in brown adipose, decrease in white adipose tissue and predict lack of progression in coronary atherosclerosis. *Int J Cardiol.* 2013;168(3):2310–2314.
- [35] Hom C, Luo Y. The effects of aged garlic extract on coronary artery calcification progression. *J Nutr Food Sci.* 2015.
- [36] Moss JWE, Ramji DP. Nutraceutical therapies for atherosclerosis. *Nat Rev Cardiol.* 2016;13(9):513–532.
- [37] Upadhyay RK. Emerging risk biomarkers in cardiovascular diseases and disorders. *J Lipids.* 2015:1–50.
- [38] Chen YT, Lee CH, Chen YA, Wu JT, Tsai MS, Cheng KC, dkk. Preparation of s-allyl cysteine-enriched garlic by two-step processing. *LWT.* 2020;1:124.
- [39] Batiha GES, Beshbishy AM, Wasef LG, Elewa YHA, Al-Sagan AA, El-Hack MEA, dkk. Chemical constituents and pharmacological activities of garlic (*Allium sativum* L.): a review. *Nutrients.* 2020;12(3):1–21.
- [40] Saputri, Yuyun, Damayanti (2021). *Karakteristik Pasien dengan Nodul Tiroid di Rumah Sakit Al-Ihsan Bandung.* 1(2). 71-79.