

EKSTRAK PENTA HERBS FORTE : KAPASITAS ANTIOKSIDAN, UJI TOKSISITAS DAN PENGARUH TERHADAP KADAR GSH HATI TIKUS YANG DIINDUKSI HIPOKSIA SISTEMIK KRONIK

Chaeza Nara Verita^{1*}, Eny Yulianti², Frans Ferdinal³

Program Studi Kedokteran Fakultas Kedokteran Universitas Tarumanagara Jakarta¹, Bagian Biokimia dan Biologi Molekuler Fakultas Kedokteran Universitas Tarumanagara, Jakarta, Indonesia², Bagian Biokimia dan Biologi Molekuler Fakultas Kedokteran Universitas Tarumanagara, Jakarta, Indonesia³

*Corresponding Author : frafrdl@fk.untar.ac.id

ABSTRAK

Hipoksia sistemik kronik dapat meningkatkan pembentukan senyawa oksigen reaktif (ROS) yang berperan dalam terjadinya stres oksidatif dan kerusakan jaringan, khususnya pada organ hati. Kondisi ini menyebabkan penurunan aktivitas sistem antioksidan endogen, salah satunya glutathione tereduksi (GSH). Penta Herbs Forte merupakan kombinasi ekstrak lima tanaman herbal, yaitu jahe merah, temulawak, meniran, sambiloto, dan sembung, yang diketahui memiliki potensi antioksidan. Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi kapasitas antioksidan ekstrak Penta Herbs Forte menggunakan metode ABTS, uji toksisitas menggunakan metode Brine Shrimp Lethality Test (BSLT), serta pengaruhnya terhadap kadar GSH hati tikus yang diinduksi hipoksia sistemik kronik. Penelitian ini merupakan studi eksperimental yang terdiri dari uji in vitro dan in vivo. Uji kapasitas antioksidan dilakukan dengan metode ABTS dan dinyatakan sebagai nilai IC_{50} . Uji toksisitas dilakukan menggunakan BSLT untuk menentukan nilai LC_{50} . Uji in vivo dilakukan pada tikus Sprague Dawley jantan yang dibagi ke dalam kelompok kontrol dan kelompok uji yang diberikan ekstrak Penta Herbs Forte, kemudian diinduksi hipoksia sistemik kronik. Kadar GSH hati diukur menggunakan metode Ellman. Hasil penelitian menunjukkan bahwa ekstrak Penta Herbs Forte memiliki kapasitas antioksidan yang tinggi berdasarkan uji ABTS dan menunjukkan aktivitas toksik pada uji BSLT. Kadar GSH hati mengalami penurunan seiring lamanya paparan hipoksia pada kedua kelompok. Namun, kadar GSH hati pada kelompok yang diberikan ekstrak Penta Herbs Forte lebih tinggi dibandingkan kelompok kontrol. Dapat disimpulkan bahwa ekstrak Penta Herbs Forte memiliki aktivitas antioksidan dan berperan dalam mempertahankan kadar GSH hati pada kondisi hipoksia sistemik kronik.

Kata kunci : ABTS, antioksidan, glutathione, hipoksia sistemik, penta herbs forte

ABSTRACT

Chronic systemic hypoxia can increase the production of reactive oxygen species (ROS), leading to oxidative stress and subsequent tissue damage, particularly in the liver. This study aimed to evaluate the antioxidant capacity of Penta Herbs Forte extract using the ABTS method, assess its toxicity using the Brine Shrimp Lethality Test (BSLT), and determine its effect on hepatic GSH levels in rats induced with chronic systemic hypoxia. This experimental study consisted of in vitro and in vivo assays. Antioxidant capacity was assessed using the ABTS method and expressed as IC_{50} values. Toxicity was evaluated using the BSLT to determine LC_{50} values. The in vivo study was conducted on male Sprague Dawley rats divided into control and treatment groups, with the treatment group receiving Penta Herbs Forte extract prior to induction of chronic systemic hypoxia. Hepatic GSH levels were measured using the Ellman method. The results showed that Penta Herbs Forte extract exhibited high antioxidant capacity based on the ABTS assay and demonstrated toxic activity in the BSLT assay. Hepatic GSH levels decreased with increasing duration of hypoxia exposure in both groups. However, GSH levels in the treatment group were consistently higher than those in the control group. In conclusion, Penta Herbs Forte extract possesses antioxidant activity and contributes to maintaining hepatic GSH levels under chronic systemic hypoxia conditions.

Keywords : ABTS, antioxidant, glutathione, hypoxia, penta herbs forte

PENDAHULUAN

Hipoksia sistemik kronik merupakan kondisi patologis yang ditandai dengan penurunan ketersediaan oksigen dalam jaringan, yang dapat mengganggu fungsi seluler dan memicu berbagai respons adaptif maupun maladaptif (Liang dkk., 2023). Salah satu konsekuensi utama dari hipoksia adalah peningkatan pembentukan reactive oxygen species (ROS) yang berperan penting dalam terjadinya stres oksidatif. Ketidakseimbangan antara produksi ROS dan kapasitas sistem antioksidan tubuh dapat menyebabkan kerusakan biomolekul, termasuk lipid, protein, dan DNA, yang pada akhirnya berdampak pada disfungsi organ, khususnya hati sebagai organ utama metabolisme dan detoksifikasi (Banerjee dkk., 2023; Juan dkk., 2021). Hati memiliki kebutuhan oksigen yang tinggi untuk menjalankan fungsi fisiologisnya. Pada kondisi hipoksia, peningkatan stres oksidatif dapat menyebabkan gangguan homeostasis redoks dan menurunkan aktivitas sistem antioksidan endogen, salah satunya glutathione tereduksi (GSH) (Fariás dkk., 2016). GSH berperan penting dalam menetralkan ROS serta menjaga integritas sel hepatosit. Penurunan kadar GSH telah dilaporkan berhubungan dengan peningkatan kerentanan jaringan hati terhadap kerusakan oksidatif pada berbagai kondisi patologis, termasuk hipoksia sistemik kronik (Chen dkk., 2022).

Upaya untuk menekan stres oksidatif dapat dilakukan melalui pemberian antioksidan eksogen yang memperkuat sistem antioksidan endogen tubuh. Tanaman obat merupakan sumber utama antioksidan alami karena kaya akan flavonoid, senyawa fenolik, dan terpenoid yang mampu menangkap radikal bebas, mengkelat ion logam, dan memodulasi jalur pensinyalan redoks (misalnya NF- κ B, Nrf2) (Andrés dkk., 2024; Pérez-Torres dkk., 2021). Jahe merah (*Zingiber officinale*) mengandung gingerol, shogaol, dan paradol yang terbukti menurunkan kadar penanda stres oksidatif (MDA), meningkatkan kapasitas antioksidan total, serta mengaktifkan enzim antioksidan seperti SOD, CAT, dan GPx pada model in vitro, in vivo, dan uji klinis (Zammel dkk., 2021).

Temulawak (*Curcuma xanthorrhiza*) kaya kurkuminoid; analog kurkumin mampu meningkatkan aktivitas enzim antioksidan dan mengaktifkan jalur Nrf2–Keap1 serta menurunkan ROS pada kondisi stres oksidatif seluler (Ramdan dkk., 2024). Meniran (*Phyllanthus niruri*), sambiloto (*Andrographis paniculata*), dan sembung (*Blumea balsamifera*) secara luas dilaporkan mengandung polifenol dan terpenoid dengan aktivitas penangkap radikal dan efek antiinflamasi yang berkontribusi pada proteksi jaringan terhadap kerusakan oksidatif, sejalan dengan mekanisme kelompok fitokimia serupa pada tanaman obat lain (Perdana, 2022; Rahmi dkk., 2021). Dengan demikian, kombinasi lima tanaman dalam Penta Herbs Forte berpotensi memberikan efek sinergis dalam menekan stres oksidatif melalui peningkatan kapasitas antioksidan dan modulasi respon inflamasi, sebagaimana juga ditunjukkan pada berbagai formula polifenol dan kombinasi herbal lain yang menurunkan biomarker stres oksidatif dan peradangan (Bekkouch dkk., 2025; Chang dkk., 2025).

Meskipun potensi antioksidan dari masing-masing tanaman tersebut telah banyak diteliti, data ilmiah mengenai kapasitas antioksidan kombinasi Penta Herbs Forte, tingkat toksisitasnya, serta pengaruhnya terhadap kadar GSH hati pada kondisi hipoksia sistemik kronik masih terbatas. Oleh karena itu, penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi kapasitas antioksidan ekstrak Penta Herbs Forte menggunakan metode ABTS, menilai toksisitasnya melalui uji *Brine Shrimp Lethality Test* (BSLT), serta menganalisis pengaruh pemberian ekstrak tersebut terhadap kadar GSH hati tikus yang diinduksi hipoksia sistemik kronik.

METODE

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental yang mencakup uji in vitro dan in vivo. Uji in vitro dilakukan untuk menilai kapasitas antioksidan dan toksisitas ekstrak Penta Herbs

Forte, sedangkan uji in vivo bertujuan untuk mengevaluasi pengaruh pemberian ekstrak terhadap kadar glutathione tereduksi (GSH) hati tikus yang diinduksi hipoksia sistemik kronik. Penta Herbs Forte merupakan kombinasi ekstrak dari lima tanaman herbal, yaitu jahe merah (*Zingiber officinale* var. *rubrum*), temulawak (*Curcuma xanthorrhiza*), meniran (*Phyllanthus niruri*), sambiloto (*Andrographis paniculata*), dan sembung (*Blumea balsamifera*). Bagian tanaman yang digunakan meliputi rimpang jahe merah dan temulawak serta daun meniran, sambiloto, dan sembung. Seluruh bahan dikeringkan, dihaluskan, kemudian diekstraksi menggunakan metode perkolasi dengan pelarut etanol absolut. Ekstrak yang diperoleh diuapkan menggunakan rotary evaporator hingga terbentuk ekstrak kental, selanjutnya masing-masing ekstrak dicampurkan dalam proporsi yang sama untuk menghasilkan ekstrak Penta Herbs Forte.

Uji kapasitas antioksidan dilakukan menggunakan metode ABTS dengan pembentukan radikal ABTS⁺ melalui reaksi ABTS dan kalium persulfat yang diinkubasi dalam kondisi gelap. Ekstrak Penta Herbs Forte diencerkan dalam berbagai konsentrasi dan direaksikan dengan larutan ABTS, kemudian penurunan absorbansi diukur menggunakan spektrofotometer. Kapasitas antioksidan dinyatakan sebagai nilai IC₅₀, yaitu konsentrasi ekstrak yang mampu menghambat 50% aktivitas radikal ABTS. Uji toksisitas dilakukan menggunakan metode Brine Shrimp Lethality Test (BSLT) dengan larva *Artemia salina* Leach berumur 48 jam. Larva dimasukkan ke dalam larutan ekstrak dengan berbagai konsentrasi dan diinkubasi selama 24 jam, kemudian jumlah larva yang mati dihitung untuk menentukan persentase mortalitas. Nilai LC₅₀ ditentukan melalui analisis regresi linier antara konsentrasi ekstrak dan persentase kematian larva.

Penelitian in vivo menggunakan tikus putih jantan galur Sprague Dawley berumur 10–12 minggu dengan berat badan 200–250 gram. Tikus dibagi ke dalam kelompok kontrol dan kelompok uji yang diberikan ekstrak Penta Herbs Forte secara oral dengan dosis 400 mg/kgBB/hari selama 14 hari. Selanjutnya, tikus diinduksi hipoksia sistemik kronik dengan durasi 0, 1, 7, dan 14 hari sesuai kelompok perlakuan. Setelah perlakuan, tikus dieutanasia dan jaringan hati diambil untuk analisis kadar GSH. Pengukuran kadar GSH dilakukan menggunakan metode Ellman dengan reagen 5,5'-dithiobis-(2-nitrobenzoic acid) (DTNB), kemudian absorbansi diukur menggunakan spektrofotometer dan kadar GSH dihitung berdasarkan kurva standar. Data hasil uji ABTS, BSLT, dan kadar GSH disajikan dalam bentuk rerata dan simpangan baku, serta dianalisis untuk membandingkan kadar GSH antara kelompok kontrol dan kelompok uji. Penelitian ini telah memperoleh persetujuan dari Komisi Etik Penelitian Hewan Fakultas Kedokteran Universitas Trisakti dengan nomor 003/KER/FK/09/2024.

HASIL

Bagian ini menyajikan hasil penelitian yang meliputi kapasitas antioksidan ekstrak Penta Herbs Forte berdasarkan metode ABTS, tingkat toksisitas ekstrak melalui uji Brine Shrimp Lethality Test (BSLT), serta perubahan kadar glutathione tereduksi (GSH) hati tikus pada kelompok kontrol dan kelompok uji yang diinduksi hipoksia sistemik kronik. Data hasil penelitian disajikan dalam bentuk narasi, tabel, dan grafik untuk menggambarkan pola dan perbedaan antar perlakuan.

Hasil Uji Kapasitas Antioksidan Metode ABTS

Hasil uji kapasitas antioksidan ekstrak Penta Herbs Forte menggunakan metode ABTS menunjukkan bahwa ekstrak memiliki kemampuan yang tinggi dalam menangkap radikal bebas. Peningkatan konsentrasi ekstrak diikuti oleh peningkatan persentase inhibisi radikal ABTS. Berdasarkan analisis regresi linear, diperoleh nilai IC₅₀ ekstrak Penta Herbs Forte

sebesar 22,135 $\mu\text{g/mL}$, sedangkan standar pembanding Trolox memiliki nilai IC_{50} sebesar 13,266 $\mu\text{g/mL}$. Nilai IC_{50} ekstrak yang kurang dari 50 $\mu\text{g/mL}$ menunjukkan bahwa ekstrak Penta Herbs Forte tergolong sebagai antioksidan sangat kuat.

Tabel 1. Hasil Uji Kapasitas Antioksidan Ekstrak Penta Herbs Forte Metode ABTS

Sampel	IC_{50} ($\mu\text{g/mL}$)
Penta Herbs Forte	22,135
Trolox (pembanding)	13,266

Berdasarkan perbandingan nilai IC_{50} antara ekstrak Penta Herbs Forte dan standar pembanding Trolox, terlihat bahwa meskipun nilai IC_{50} Trolox lebih rendah, ekstrak Penta Herbs Forte tetap menunjukkan kapasitas antioksidan yang tinggi dengan nilai IC_{50} berada pada kategori antioksidan sangat kuat. Hal ini menunjukkan bahwa ekstrak Penta Herbs Forte memiliki kemampuan yang kompetitif dalam menangkap radikal bebas ABTS dibandingkan antioksidan standar yang umum digunakan. Perbedaan nilai IC_{50} tersebut mencerminkan perbedaan potensi relatif antar sampel, namun tidak mengurangi signifikansi aktivitas antioksidan ekstrak secara *in vitro*.

Hasil Uji Toksisitas Metode BSLT

Uji toksisitas ekstrak Penta Herbs Forte menggunakan metode Brine Shrimp Lethality Test (BSLT) menunjukkan adanya peningkatan persentase kematian larva *Artemia salina* seiring dengan meningkatnya konsentrasi ekstrak. Analisis regresi linear antara konsentrasi ekstrak dan persentase mortalitas menghasilkan nilai LC_{50} sebesar 239,641 $\mu\text{g/mL}$. Berdasarkan kriteria toksisitas BSLT, nilai LC_{50} tersebut menunjukkan bahwa ekstrak Penta Herbs Forte termasuk dalam kategori toksik (LC_{50} 30–1000 $\mu\text{g/mL}$).

Tabel 2. Hasil Uji Toksisitas Ekstrak Penta Herbs Forte Metode BSLT

Parameter	Nilai
LC_{50} ($\mu\text{g/mL}$)	239,641
Kategori toksisitas	Toksik

Hubungan antara konsentrasi ekstrak Penta Herbs Forte dan persentase mortalitas larva *Artemia salina* menunjukkan pola peningkatan yang konsisten. Pada konsentrasi rendah, persentase kematian larva relatif kecil, sedangkan peningkatan konsentrasi ekstrak diikuti oleh peningkatan jumlah larva yang mati. Pola ini menunjukkan adanya hubungan dosis–respon yang jelas pada uji BSLT, yang tercermin dalam nilai LC_{50} hasil analisis regresi linear.

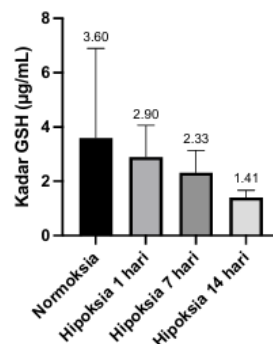
Kadar Glutation (GSH) Hati Kelompok Kontrol

Hasil pengukuran kadar glutathione tereduksi (GSH) hati pada kelompok kontrol menunjukkan adanya penurunan kadar GSH seiring dengan lamanya durasi induksi hipoksia sistemik kronik. Kadar GSH tertinggi ditemukan pada kondisi normoksia, sedangkan kadar terendah ditemukan pada perlakuan hipoksia selama 14 hari.

Tabel 3. Rata-rata Kadar GSH Hati Tikus Kelompok Kontrol

Perlakuan	Kadar GSH ($\mu\text{g/mL}$)
Normoksia	3,60
Hipoksia 1 hari	2,90
Hipoksia 7 hari	2,33
Hipoksia 14 hari	1,41

Penurunan kadar GSH hati pada kelompok kontrol menunjukkan pola yang bertahap seiring dengan bertambahnya durasi paparan hipoksia. Penurunan terbesar terjadi pada interval hipoksia 7 hingga 14 hari, yang menunjukkan bahwa paparan hipoksia sistemik kronik dalam jangka waktu lebih lama berkaitan dengan penurunan kapasitas antioksidan endogen jaringan hati. Pola penurunan ini terlihat konsisten pada seluruh titik waktu pengamatan.



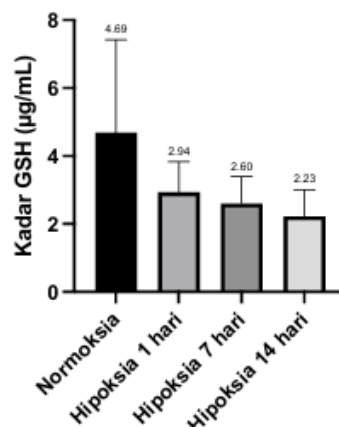
Gambar 1. Grafik Kadar Glutation (GSH) Hati Tikus Kelompok Kontrol

Kadar Glutation (GSH) Hati Kelompok Uji

Pada kelompok uji yang diberikan ekstrak Penta Herbs Forte, kadar GSH hati juga menunjukkan pola penurunan seiring dengan bertambahnya durasi hipoksia. Namun, nilai kadar GSH pada kelompok uji secara konsisten lebih tinggi dibandingkan kelompok kontrol pada setiap durasi perlakuan.

Tabel 4. Rata-rata Kadar GSH Hati Tikus Kelompok Uji

Perlakuan	Kadar GSH (µg/mL)
Normoksia	4,69
Hipoksia 1 hari	2,94
Hipoksia 7 hari	2,60
Hipoksia 14 hari	2,23



Gambar 2. Grafik Kadar Glutation (GSH) Hati Uji

Perbandingan Kadar GSH Hati Kelompok Kontrol dan Uji

Perbandingan kadar GSH hati antara kelompok kontrol dan kelompok uji menunjukkan bahwa pada seluruh kondisi perlakuan, kelompok uji memiliki kadar GSH yang lebih tinggi dibandingkan kelompok kontrol. Analisis statistik menunjukkan bahwa perbedaan kadar GSH antara kedua kelompok pada setiap durasi hipoksia bersifat tidak signifikan ($P > 0,05$).

Tabel 5. Perbandingan Rata-rata Kadar GSH Hati Tikus Kelompok Kontrol dan Uji

Perlakuan	Kontrol (µg/mL)	Uji (µg/mL)
Normoksia	3,60	4,69
Hipoksia 1 hari	2,90	2,94
Hipoksia 7 hari	2,33	2,60
Hipoksia 14 hari	1,41	2,23

Selisih kadar GSH hati antara kelompok kontrol dan kelompok uji menunjukkan perbedaan yang relatif kecil pada hipoksia hari ke-1, namun perbedaan tersebut meningkat pada durasi hipoksia 7 dan 14 hari. Pada hipoksia 14 hari, kadar GSH kelompok uji tercatat lebih tinggi dibandingkan kelompok kontrol, yang menunjukkan adanya perbedaan numerik yang lebih jelas pada paparan hipoksia jangka lebih panjang.

PEMBAHASAN

Penelitian ini menunjukkan bahwa ekstrak Penta Herbs Forte memiliki aktivitas antioksidan yang kuat secara *in vitro* serta berperan dalam mempertahankan kadar glutathione tereduksi (GSH) hati pada kondisi hipoksia sistemik kronik. Temuan ini menguatkan konsep bahwa kombinasi ekstrak tanaman herbal dapat mendukung sistem antioksidan endogen pada kondisi stres oksidatif akibat hipoksia, meskipun efek yang ditimbulkan belum sepenuhnya tercermin sebagai perbedaan yang signifikan secara statistik. Aktivitas antioksidan yang tinggi berdasarkan uji ABTS mencerminkan kemampuan ekstrak Penta Herbs Forte dalam menetralkan radikal bebas melalui mekanisme transfer elektron. Metode ABTS dinilai sesuai untuk mengevaluasi kapasitas antioksidan senyawa fenolik dan flavonoid, yang diketahui berperan dominan dalam aktivitas antioksidan tanaman obat (Munteanu & Apetrei, 2021). Hasil ini sejalan dengan penelitian (Azizah, 2023) yang melaporkan bahwa ekstrak jahe merah memiliki aktivitas antioksidan kuat menggunakan metode ABTS, serta penelitian (Rusmana dkk., 2017) yang menunjukkan aktivitas antioksidan signifikan dari ekstrak *Phyllanthus niruri*. Selain itu, temulawak sebagai salah satu komponen Penta Herbs Forte juga dilaporkan memiliki potensi antioksidan yang tinggi melalui kandungan senyawa kurkuminoid dan fenolik (Rahmat dkk., 2021).

Hasil uji toksisitas menggunakan metode Brine Shrimp Lethality Test (BSLT) menunjukkan bahwa ekstrak Penta Herbs Forte memiliki nilai LC_{50} pada kategori toksik. Dalam penelitian bahan alam, hasil BSLT pada rentang tersebut sering digunakan sebagai indikator adanya aktivitas biologis yang nyata dan potensi farmakologis suatu ekstrak. Temuan ini konsisten dengan penelitian (Pranata dkk., 2025) yang melaporkan bahwa ekstrak daun sembung (*Blumea balsamifera*) dengan nilai LC_{50} serupa menunjukkan aktivitas biologis yang signifikan dan masih berpotensi dikembangkan lebih lanjut dengan pengaturan dosis yang tepat. Pada penelitian *in vivo*, penurunan kadar GSH hati pada kelompok kontrol seiring bertambahnya durasi hipoksia mencerminkan meningkatnya stres oksidatif akibat ketidakseimbangan antara produksi radikal bebas dan kapasitas sistem antioksidan endogen. Kondisi ini sejalan dengan laporan (Chen dkk., 2022) yang menunjukkan bahwa hipoksia sistemik kronik menyebabkan penurunan kadar GSH jaringan sebagai akibat dari peningkatan penggunaan antioksidan endogen untuk menetralkan radikal bebas.

Kadar GSH hati yang relatif lebih tinggi pada kelompok yang diberikan ekstrak Penta Herbs Forte menunjukkan bahwa antioksidan eksogen dari ekstrak herbal dapat membantu mempertahankan cadangan GSH endogen. Temuan ini mendukung peran antioksidan herbal dalam menurunkan beban stres oksidatif sehingga konsumsi GSH dapat ditekan. Penelitian sebelumnya melaporkan bahwa modulasi stres oksidatif pada jaringan hati berkaitan erat dengan regulasi respons hipoksia dan mekanisme adaptif seluler (Chu dkk., 2022; Omar dkk., 2022). Selain itu, potensi antioksidan dari tanaman sembung sebagai salah satu komponen Penta

Herbs Forte telah dilaporkan memiliki kandungan senyawa aktif yang berkontribusi terhadap aktivitas antioksidan dan perlindungan jaringan (Widhiantara & Jawi, 2021). Senyawa bioaktif tersebut diduga berperan dalam mendukung sistem pertahanan antioksidan hati pada kondisi hipoksia sistemik kronik.

Secara keseluruhan, kontribusi penelitian ini terletak pada penyediaan bukti eksperimental bahwa kombinasi ekstrak herbal lokal memiliki potensi sebagai agen pendukung sistem antioksidan endogen, khususnya dalam mempertahankan kadar GSH hati pada kondisi hipoksia sistemik kronik. Temuan ini dapat menjadi dasar ilmiah bagi pengembangan penelitian lanjutan serta formulasi produk kesehatan berbasis bahan alam yang berorientasi pada pengelolaan stres oksidatif di masyarakat.

KESIMPULAN

Penelitian ini menegaskan bahwa ekstrak Penta Herbs Forte memiliki kapasitas antioksidan yang kuat secara *in vitro* serta menunjukkan aktivitas biologis yang nyata berdasarkan uji toksisitas awal. Pada tingkat *in vivo*, pemberian ekstrak Penta Herbs Forte berperan dalam mempertahankan kadar glutathione tereduksi (GSH) hati pada kondisi hipoksia sistemik kronik, yang merefleksikan dukungan terhadap sistem pertahanan antioksidan endogen pada kondisi stres oksidatif akibat kekurangan oksigen. Temuan ini memperluas pemahaman mengenai peran kombinasi ekstrak herbal sebagai agen modulasi stres oksidatif, khususnya melalui mekanisme pemeliharaan keseimbangan redoks jaringan hati. Meskipun perbedaan kadar GSH belum menunjukkan signifikansi statistik, pola biologis yang konsisten menunjukkan adanya potensi efek protektif yang relevan secara fisiologis. Dengan demikian, penelitian ini memberikan dasar konseptual bagi pengembangan pendekatan berbasis bahan alam dalam pengelolaan stres oksidatif akibat hipoksia sistemik kronik, serta membuka peluang penelitian lanjutan untuk mengelaborasi mekanisme molekuler dan implikasi terapeutiknya secara lebih mendalam.

UCAPAN TERIMAKASIH

Penulis menyampaikan ucapan terimakasih kepada para pembimbing yang telah memberikan arahan, masukan, dan bimbingan ilmiah selama proses perencanaan hingga penyelesaian penelitian ini. Ucapan terimakasih juga disampaikan kepada institusi tempat penelitian dilaksanakan yang telah menyediakan fasilitas dan dukungan teknis sehingga penelitian ini dapat berjalan dengan baik. Selain itu, penulis mengucapkan terimakasih kepada semua pihak yang telah berkontribusi, baik secara langsung maupun tidak langsung, dalam pelaksanaan penelitian dan penyusunan manuskrip ini. Penelitian ini dilaksanakan tanpa dukungan dana dari pihak eksternal.

DAFTAR PUSTAKA

- Andrés, C. M. C., Pérez de la Lastra, J. M., Juan, C. A., Plou, F. J., & Pérez-Lebeña, E. (2024). *Antioxidant Metabolism Pathways in Vitamins, Polyphenols, and Selenium: Parallels and Divergences*. *International Journal of Molecular Sciences*, 25(5), 2600. <https://doi.org/10.3390/ijms25052600>
- Azizah, S. (2023). Uji Aktivitas Antioksidan Ekstrak Etanol Daun Jahe Merah (*Zingiber Officinale* Var. *Rubrum*) Dengan Metode Abts. *Jurnal Borneo Cendekia*; Vol 7 No 1, (2023): Jurnal Borneo Cendekia. <https://www.journal.stikesborneocendekiamedika.ac.id/index.php/jbc/article/view/379>

- Banerjee, P., Gaddam, N., Chandler, V., & Chakraborty, S. (2023). *Oxidative Stress-Induced Liver Damage and Remodeling of the Liver Vasculature*. *The American Journal of Pathology*, 193(10), 1400–1414. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2023.06.002>
- Bekkouch, O., Bekkouch, A., Elbouny, H., Touiss, I., Assri, S. El, Choukri, M., Bourhia, M., Kim, K., Kang, S., Choi, M., Choi, J., Kim, H. J., Ahn, C.-H., Park, M. N., Kim, B., & Amrani, S. (2025). *Combinatorial effects of Zingiber officinale and Citrus limon juices: Hypolipidemic and antioxidant insights from in vivo, in vitro, and in silico investigations*. *PLOS One*, 20(9), e0319721. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0319721>
- Chang, X., Zhou, S., Yan, Z., Zhang, Q., Liu, J., Wang, Y., Guan, X., Wu, Q., & Liu, R. (2025). *Potential Candidates of Natural Antioxidants From Herbs for Treating Lung Disorders: Focus on Redox Balance and Natural Products*. *Phytotherapy Research*, 39(8), 3353–3385. <https://doi.org/10.1002/ptr.70008>
- Chen, M., Limanan, D., Yulian, E., & Ferdinal, F. (2022). Pengaruh daun ara terhadap kadar glutation jantung tikus yang diinduksi hipoksia sistemik kronik. *Jurnal Media Sains dan Teknologi Kesehatan*, 6(1), 33–40.
- Chu, Q., Gu, X., Zheng, Q., & Zhu, H. (2022). *Regulatory mechanism of HIF-1 α and its role in liver diseases*. *Annals of Translational Medicine*.
- Farías, J. G., Herrera, E. A., Carrasco-Pozo, C., Sotomayor-Zárate, R., Cruz, G., Morales, P., & Castillo, R. L. (2016). *Pharmacological models and approaches for pathophysiological conditions associated with hypoxia and oxidative stress*. *Pharmacology & Therapeutics*, 158, 1–23. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2015.11.006>
- Juan, C. A., Pérez de la Lastra, J. M., Plou, F. J., & Pérez-Lebeña, E. (2021). *The Chemistry of Reactive Oxygen Species (ROS) Revisited: Outlining Their Role in Biological Macromolecules (DNA, Lipids and Proteins) and Induced Pathologies*. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(9), 4642. <https://doi.org/10.3390/ijms22094642>
- Liang, Y., Ruan, W., Jiang, Y., Smalling, R., Yuan, X., & Eltzschig, H. K. (2023). *Interplay of hypoxia-inducible factors and oxygen therapy in cardiovascular medicine*. *Nature Reviews Cardiology*, 20(11), 723–737. <https://doi.org/10.1038/s41569-023-00886-y>
- Munteanu, I. G., & Apetrei, C. (2021). *Analytical methods used in determining antioxidant activity*. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(7), 3380.
- Omar, J. M., Hai, Y., & Jin, S. (2022). Hypoxia-induced factor and its role in liver fibrosis. *PeerJ*, 10, e14299. <https://doi.org/10.7717/peerj.14299>
- Perdana, P. R. (2022). Aktivitas imunomodulator ekstrak herba meniran. *Jurnal Farmagazine*, 9(1), 50–54.
- Pérez-Torres, I., Castrejón-Téllez, V., Soto, M. E., Rubio-Ruiz, M. E., Manzano-Pech, L., & Guarnier-Lans, V. (2021). *Oxidative Stress, Plant Natural Antioxidants, and Obesity*. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(4), 1786. <https://doi.org/10.3390/ijms22041786>
- Pranata, G., Indriaty, I., & S. Pandia, E. (2025). Uji Kadar Total Tanin dari Ekstrak Daun Sembung (*Blumea balsamifera*) serta Toksisitasnya Dengan metode BSLT. *Jurnal sosial dan sains*, 5(6), 1703–1712. <https://doi.org/10.59188/jurnalsosains.v5i6.32260>
- Rahmat, E., Lee, J., & Kang, Y. (2021). *Javanese Turmeric (Curcuma xanthorrhiza Roxb.): Ethnobotany, Phytochemistry, Biotechnology, and Pharmacological Activities. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2021, 1–15. <https://doi.org/10.1155/2021/9960813>
- Rahmi, A., Afriani, T., Hevira, L., & Widiawa, W. (2021). Uji aktivitas antioksidan dan fenolik total ekstrak daun sembung. *Jurnal Riset Kimia*, 12(2).
- Ramdan, S. R. K., Asih, A. C., Yusuf, A. L., Nugraha, D., Indriastuti, M., & Wahianto, P. (2024). Isolasi dan Identifikasi Kurkumin Ekstrak Etanol Temulawak (*Curcuma*

- xanthorriza Roxb.*) dengan Metode Kromatografi Kolom. *Pharmacy Genius*, 3(3), 172–179. <https://doi.org/10.56359/pharmgen.v3i3.427>
- Rusmana, D., Wahyudianingsih, R., Elisabeth, M., Balqis, B., Maesaroh, M., & Widowati, W. (2017). *Antioxidant Activity of Phyllanthus niruri Extract, Rutin and Quercetin*. *The Indonesian Biomedical Journal*, 9(2), 84. <https://doi.org/10.18585/inabj.v9i2.281>
- Widhiantara, I. G., & Jawi, I. M. (2021). *Phytochemical composition and health properties of Blumea balsamifera*. *Veterinary World*, 14(5), 1185–1194.
- Zammel, N., Saeed, M., Bouali, N., Elkahoui, S., Alam, J. M., Rebai, T., Kausar, M. A., Adnan, M., Siddiqui, A. J., & Badraoui, R. (2021). *Antioxidant and Anti-Inflammatory Effects of Zingiber officinale roscoe and Allium subhirsutum: In Silico, Biochemical and Histological Study*. *Foods*, 10(6), 1383. <https://doi.org/10.3390/foods10061383>