

Identifikasi Kandungan Senyawa Bioaktif Buah Kapulaga (*Amomum compactum*)

Andesmeta Tarigan¹ dan Horasdia Saragih^{1*}

¹Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Advent Indonesia,
Jl. Kolonel Masturi No. 288, Parongpong, Bandung Barat, Jawa Barat, Indonesia.

* email korespondensi: horas@unai.edu

Abstract

Traditionally, cardamom seed has been widely used by the community as herbal medicine. Cardamom seed has been phenomenologically proven to cure several types of diseases. This property is determined by the type of compounds contained in cardamom seed. The purpose of this research is identification of the types of bioactive compounds contained in cardamom seed. These bioactive compounds are extracted using solvents: ethanol, methanol and water. Then, these bioactive compounds were identified using gas chromatography-mass spectroscopy (GC-MS) technique. The results obtained indicated that there were 13 types of compounds produced from ethanol extract, 6 types of compounds from methanol extract, and 2 types of compounds from aqueous extracts. From all these compounds, 1,8-cineole and alpha-terpineol compounds are the two most dominant sequentially. Referring to these results and the literature search that has been done, cardamom seed is potential to be developed in the future as herbal medicine to treat diseases, such as: diarrhea, cardiovascular disease, digestive disease, Alzheimer's, tumors, inflammation, cancer, pneumonia, neurodegenerative and respiratory diseases.

Keywords : Compound identification, extract, cardamom seed, cineole, terpineol.

Submitted :2023-01-26 Accepted : 2023-03-16 Published : 2023-04-04 Page : 46-51

PENDAHULUAN

Kapulaga (*Amomum compactum*) adalah suatu jenis tumbuhan yang termasuk ke dalam keluarga *zingiberaceae* atau jahe-jahean (Nurcholis et al., 2021). Tumbuhan ini, di samping memiliki umbi, batang dan daun, juga memiliki buah. Bagian yang paling banyak digunakan selama ini adalah buahnya sebagai bumbu rempah penyedap rasa makanan. Bentuk dan tampilan tanaman kapulaga adalah seperti ditunjukkan pada gambar 1.



Gambar 1. Bentuk dan tampilan tanaman kapulaga.

Secara tradisional, olahan terutama buahnya, juga telah banyak digunakan sebagai obat terapi herbal untuk mencoba mengobati beberapa jenis penyakit, seperti: malaria, hepatitis, sakit lambung, implamasi, dan bahkan kanker (Cai et al., 2021). Hasilnya, secara fenomenologis dirasakan memberikan efek penyembuhan. Setelah menggunakan terapi buah kapulaga, penyakit-penyakit

tersebut dirasakan menjadi berkurang dan atau sembuh. Oleh karena itu banyak sekali masyarakat tradisional meyakini bahwa buah kapulaga bukan saja dapat mengatasi penyakit-penyakit yang disebut di atas, akan tetapi diduga juga dapat menyembuhkan jenis penyakit yang lain.

Manfaat penyembuhan yang dirasakan oleh banyak masyarakat selama ini, setelah menggunakan obat terapi herbal buah kapulaga seperti disebutkan di atas, sebahagian telah diuji dan terkonfirmasi secara ilmiah di laboratorium oleh para peneliti. Lee et al. (2010) telah menguji manfaat antiasma dari buah kapulaga. Buah kapulaga diekstrak dengan menggunakan pelarut etanol, dan selanjutnya hasil ekstraknya digunakan untuk terapi. Uji coba telah dilakukan pada hewan coba tikus wistar. Setelah terapi dilakukan selama 5 hari pada tikus wistar yang menderita asma, dengan dosis 100 mg/kg berat badan yang diberi secara oral sekali dalam sehari, hasilnya menunjukkan asma yang diderita oleh tikus dapat disembuhkan.

Hasil penelitian Jantan et al. (2020) telah menguji sifat antijamur minyak esensial (*essential oil*) dari tumbuhan keluarga *zingiberaceae* yang merupakan keluarga dari kapulaga. Pengujian dilakukan pada lima jenis jamur yang umumnya tumbuh dan berkembang di permukaan kulit manusia, yaitu: *trichophyton mentagrophytes*, *t. rubrum*, *microsporum canis*, *m. nanum* dan *epidermophyton floccosum*. Dari hasil pengujian yang dilakukan diperoleh bahwa

minyak esensial dari tumbuhan keluarga *zingiberaceae* sangat efektif untuk menghambat pertumbuhan dan bahkan mematikan kelima jenis jamur yang disebut di atas. Hasil ini menunjukkan bahwa tumbuhan keluarga *zingiberaceae*, yang di dalamnya termasuk kapulaga, dapat digunakan sebagai obat herbal untuk menjaga kesehatan kulit dari serangan jamur.

Alkandahri et al. (2003) dan Hartady et al. (2021) melaporkan bahwa kapulaga juga memiliki sifat antibakteri. Pengujian telah dilakukan pada tiga jenis bakteri, yaitu: *staphylococcus aureus*, *sreptococcus pyogenes* dan *escherichia coli* (Jantan et al., 2003). Hasilnya menunjukkan bahwa sifat antibakteri kapulaga sangat baik. Ini memberi petunjuk bahwa kapulaga sangat berpotensi digunakan sebagai bahan baku herbal untuk antibakteri. Bukan saja itu, Juwitaningsih et al. (2020) melaporkan bahwa ekstrak aseton dari buah kapulaga juga memiliki sifat antikanker dan telah diuji pada sel kanker payudara.

Merangkum semua hasil-hasil pengujian awal di atas, menunjukkan bahwa kapulaga memiliki banyak manfaat dan sangat berpotensi dikembangkan sebagai obat herbal ke depan untuk kebutuhan di bidang kesehatan. Potensi ini perlu mendapat perhatian dan perlu dioptimalisasi lebih lanjut. Pencarian manfaatnya yang lain juga perlu dilakukan. Untuk itu, senyawa-senyawa bioaktif yang terkandung di dalam buah kapulaga, perlu diketahui secara menyeluruh dan tepat. Karena senyawa-senyawa bioaktif inilah yang

berperan pada proses penyembuhan penyakit-penyakit tersebut. Senyawa-senyawa bioaktif tersebut perlu diekstrak dari buah kapulaga secara menyeluruh, dan mengidentifikasinya serta mempelajari manfaat-manfaatnya. Ketika kandungan senyawa bioaktif tersebut secara keseluruhan dapat diekstrak, dianalisis dan diidentifikasi, serta dipelajari manfaatnya, maka penggunaan dan pengembangan buah kapulaga ke depan akan mudah dan secara tepat dapat dilakukan.

Untuk tujuan seperti disebut di atas, maka pada penelitian ini kandungan senyawa-senyawa bioaktif yang terdapat pada buah kapulaga, telah diekstrak, dianalisis dan selanjutnya diidentifikasi, serta manfaat-manfaatnya dipelajari. Ekstraksinya dilakukan dengan menggunakan tiga jenis pelarut: etanol, metanol dan air. Analisis dan identifikasinya dilakukan dengan menggunakan teknik *gas chromatography-mass spectroscopy* (GC-MS). Manfaat atau kegunaan dari senyawa bioaktifnya, dipelajari dari literatur.

METODE

Penyiapan Buah Kapulaga

Buah kapulaga yang digunakan pada penelitian ini dipetik dari tanaman kapulaga yang dibudidayakan oleh masyarakat di Desa Pasir Ukir, Kecamatan Pagelaran, Kabupaten Pringsewu, Provinsi Lampung. Buah yang digunakan adalah buah yang sudah tua yang tampaknya seperti ditunjukkan pada gambar 2. Buah ini dipetik pada bulan September tahun 2021. Setelah buah dipetik dari

pohonnya, bagian kulitnya dibuang. Buah yang telah tanpa kulit ini dicuci menggunakan air mengalir untuk membersihkannya dari seluruh kotoran yang mungkin melekat pada permukaannya. Setelah dicuci dan bersih, kemudian dikeringkan dengan cara dijemur pada paparan sinar matahari tak langsung. Setelah kering, lalu dilumatkan dengan cara digiling, sampai membentuk serbuk halus seperti ditunjukkan pada gambar 3.



Gambar 2. Buah kapulaga yang telah tua yang dipetik dari perkebunan masyarakat di Desa Pasir Ukir, Kecamatan Pagelaran, Kabupaten Pringsewu, Provinsi Lampung.



Gambar 3. Serbuk halus kering buah kapulaga setelah digiling.

Pelumatan menjadi serbuk dilakukan agar buah kapulaga tercacah menjadi ukuran yang sangat kecil. Pengecilan ukuran ini bertujuan agar luas permukaannya yang akan berkontak dengan molekul-molekul zat pelarut ketika proses ekstraksi dilakukan, menjadi sangat besar. Apabila luas permukaan kontakannya sangat besar dan ukuran butirnya

sangat kecil, maka kuantitas jumlah molekul senyawa bioaktif yang dapat terekstrak darinya, akan sangat besar. Setelah selesai digiling dan telah membentuk serbuk kering dengan ukuran yang sangat kecil, selanjutnya ekstraksi siap dilakukan.

Ekstraksi Buah Kapulaga

Serbuk kering halus buah kapulaga yang telah disiapkan di atas, selanjutnya diekstrak untuk mendapatkan senyawa-senyawa bioaktif yang terkandung di dalamnya. Ekstraksi dilakukan dengan menggunakan teknik maserasi. Zat pelarut yang digunakan adalah etanol, metanol dan air. Penggunaan tiga jenis pelarut ini bertujuan agar sebanyak-banyaknya senyawa-senyawa bioaktif yang terkandung di dalam butir serbuk, dapat terekstrak. Bilamana suatu pelarut yang satu tidak dapat mengekstrak seluruh atau sebahagian suatu senyawa tertentu yang terkandung di dalam butir serbuk, maka pelarut yang lain dapat melakukannya. Pelarut etanol (C_2H_5OH) (*absolute for analysis*) (CAS-No: 64-1745) dengan kemurnian 99,9% (*molar massa* 46,07 g/mol) dan pelarut metanol (CH_3OH) (*for analysis*) (CAS-No: 67-56-1) dengan kemurnian 99,9% (*molar massa* 32,04 g/mol), masing-masing dibeli dari Merck KGaA, Germany. Sementara pelarut air yang digunakan adalah air yang tidak terionisasi (*de-ionized water*).

Proses ekstraksi yang dilakukan adalah sebagai berikut. Sebanyak 100 mg serbuk kering buah kapulaga yang disiapkan di atas

dilarutkan ke dalam 250 mL etanol dengan cara mencampurkannya di dalam suatu wadah labu kaca. Kemudian campuran ini diaduk menggunakan alat pengaduk *hotplate magnetic stirrer* yang dioperasikan pada laju 150 rpm pada temperatur ruang selama 1 jam. Setelah pengadukan selesai dilakukan, selanjutnya didiamkan selama 4 jam di ruang tertutup bertemperatur ruang. Kemudian campuran tersebut kembali diaduk selama 1 jam pada laju 150 rpm. Selanjutnya didiamkan kembali di ruang tertutup bertemperatur ruang selama 4 jam. Siklus ini dilakukan sebanyak 8 kali. Di akhir siklus, larutan yang telah terbentuk di dalam labu kaca disaring menggunakan kertas saring (*filter paper Whatman No.1*) untuk memisahkannya dari bagian butiran serbuk yang tidak larut. Larutan hasil penyaringan yang diperoleh ditunjukkan pada gambar 4. Proses yang sama dilakukan ketika menggunakan pelarut metanol dan air.



Gambar 4. Larutan hasil ekstraksi serbuk kering buah kapulaga: (A) dengan menggunakan pelarut etanol, (B) dengan menggunakan pelarut metanol, dan (C) dengan menggunakan pelarut air.

Larutan hasil penyaringan di atas mengandung zat terlarut, yaitu senyawa-senyawa bioaktif hasil ekstraksi, dan zat

pelarutnya, yaitu etanol, metanol atau air. Zat pelarut ini selanjutnya harus dipisahkan dari zat terlarutnya dengan cara dievaporasi (diuapkan) sehingga diperoleh hanya zat terlarutnya saja. Evaporasi dilakukan dengan menggunakan *rotary evaporator*. Larutan yang menggunakan pelarut etanol dan metanol, evaporasinya dilakukan pada tekanan 0,5 atm dan temperatur 40°C, dan larutan yang menggunakan pelarut air, evaporasinya dilakukan pada tekanan 0,2 atm dan temperatur 90°C.

Hasil yang diperoleh dari proses evaporasi di atas adalah suatu konsentrat dari senyawa-senyawa bioaktif hasil ekstraksi. Konsentrat ini kemudian dimasukkan ke dalam suatu wadah botol kaca yang tertutup, dan selanjutnya disimpan di dalam ruangan pendingin tertutup yang temperaturnya terjaga pada sekitar -10°C. Ada sebanyak 3 konsentrat yang diperoleh dari 3 hasil ekstraksi di atas, yaitu: konsentrat yang dihasilkan dari ekstraksi menggunakan pelarut etanol, konsentrat yang dihasilkan dari ekstraksi menggunakan pelarut metanol, dan konsentrat yang dihasilkan dari ekstraksi menggunakan pelarut air. Konsentrat-konsentrat ini selanjutnya siap untuk dianalisis.

Analisis GC-MS untuk Mengidentifikasi Jenis Senyawa

Untuk mengidentifikasi senyawa-senyawa yang terkandung di dalam masing-masing konsentrat yang telah diperoleh di atas, analisis menggunakan teknik GC-MS dengan

menggunakan peralatan Shimadzu GC-MS QP2010 Ultra (Japan), dilakukan. Dari hasil analisis ini, selanjutnya akan diketahui nama-nama senyawa yang terkandung di dalam konsentrat. Sistem peralatan Shimadzu GC-MS QP2010 Ultra terdiri dari gabungan terdandeng dua sistem, yaitu gabungan terdandeng sistem *gas chromatography* (GC) dan sistem *mass spectroscopy* (MS).

Sistem GC berperan sebagai pemisah molekul-molekul senyawa-senyawa yang diukur yang didasarkan pada karakteristik kinetika dari masing-masing senyawa tersebut, dan menghasilkan waktu retensi sebagai parameter terukur. Sementara sistem MS-nya berperan sebagai pengukur massa atau spektrum massa dari senyawa-senyawa yang telah dipisahkan oleh sistem GC, yang didasarkan pada karakteristik muatan listrik (z) dan massa masing-masing senyawa (m). Karena setiap senyawa yang dipisahkan oleh sistem GC akan diionisasi di dalam sistem MS, maka senyawa-senyawa tersebut akan terfragmentasi membentuk fragmen-fragmen ion ketika diionisasi dengan besaran massa yang beragam. Oleh karena itu pengukuran massa oleh sistem MS adalah dalam bentuk besaran spektrum massa, bukan besaran massa bernilai tunggal.

Sebanyak 1 mL dari setiap konsentrat, digunakan untuk dianalisis. Konsentrat sebanyak 1 mL ini dicairkan dan kemudian diinjeksikan ke bagian input tabung kapiler dari sistem GC. Bersamaan dengan penginjeksian ini, gas pembawa helium,

dialirkan. Tekanan pada bagian kepala tabung kapiler dijaga pada 42,3 kP agar dapat menghasilkan laju alir gas dan uap konsentrat yang konstan sebesar 0,74 ml/menit di dalam kolom kapiler. Pada tahap awal temperatur kolom kapiler dinaikkan ke 80°C dari temperatur ruang dan dijaga konstan selama 1 menit, kemudian dinaikkan lagi ke 250°C dengan laju 280°C/menit, ketika telah mencapai temperatur 250°C selanjutnya dinaikkan lagi ke 300°C dengan laju 270°C/menit. Selanjutnya pada tahap akhir dinaikkan ke 320°C dengan laju 260°C/menit dan ditahan selama 24 menit. Dengan perlakuan seperti ini molekul-molekul konsentrat akan menguap, mengalir dan terpisah di dalam tabung kapiler, namun tidak terdekomposisi.

Peralatan GC-MS QP2010 Ultra memiliki tabung kapiler dengan panjang 30 m. Bagian dalamnya dilapisi dengan lapisan tipis silika yang berperan untuk membentuk fase stasioner (*stationary phase*) ketika dilintasi molekul senyawa. Sementara fase gerak (*mobile phase*) terjadi pada bagian dalam tabung antara lapisan silika, yang dikendalikan oleh gas pembawa. Ketika mengalir di dalam tabung kapiler, molekul-molekul dari senyawa penyusun konsentrat akan mengalami fase gerak dan fase stasioner secara berulang. Oleh karena itu, karena massanya yang berbeda-beda dan mengalami siklus fase gerak dan fase stasioner secara berulang maka molekul-molekul tersebut akan mengalami pemisahan satu dengan yang lainnya. Molekul-molekul

yang massanya lebih kecil (ringan) akan bergerak lebih cepat dibanding dengan molekul-molekul yang massanya lebih besar (berat). Oleh karena perbedaan kecepatan bergerak ini, maka waktu yang dibutuhkan setiap molekul untuk mencapai jarak tertentu di dalam tabung kapiler, dimana detektor pengukur kelimpahan berada, akan berbeda-beda (waktu retensi).

Molekul-molekul yang telah selesai melintasi tabung kapiler di bagian GC dan setiap jenis senyawanya telah terpisahkan, selanjutnya diionisasi di bagian dalam sistem *mass spectroscopy*. Pada proses ionisasi ini molekul-molekul tersebut akan terionisasi dan sebahagian akan terfragmentasi. Oleh karena molekul-molekul tersebut terionisasi dan terfragmentasi, maka setiap molekul akan memiliki karakteristik muatan dan massa yang berbeda-beda. Perbedaan karakteristik massa dan muatan ini, dan oleh karena molekul-molekul tersebut terfragmentasi, maka ketika diukur akan dihasilkan spektrum ratio massa (m) terhadap muatan (z) yang khas dari setiap molekul.

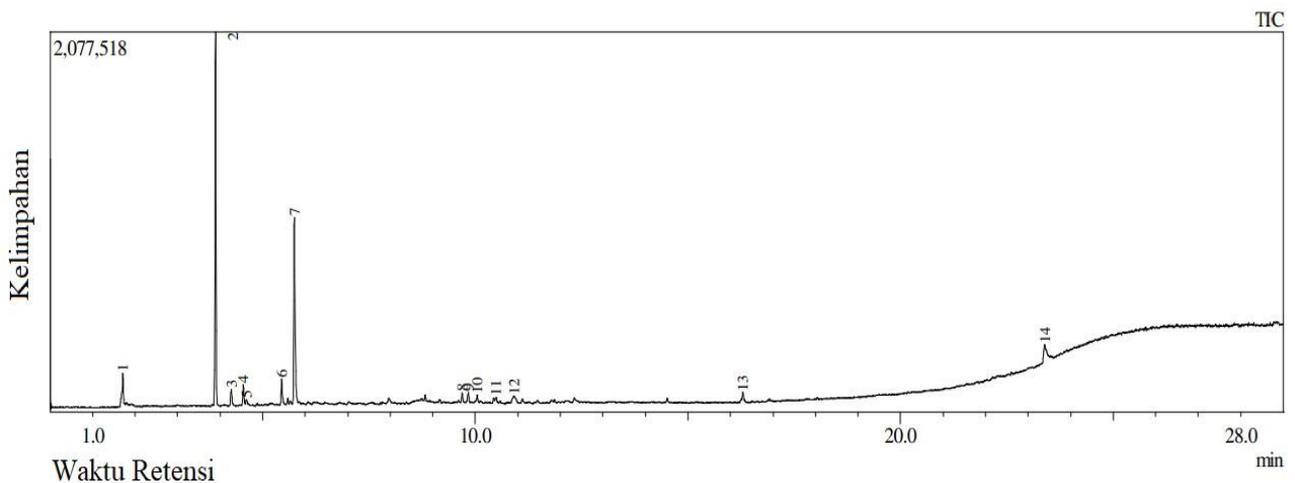
Dua hasil pengukuran di atas, yaitu waktu retensi dan spektrum rasio massa terhadap muatan, digunakan sebagai dasar untuk mengidentifikasi jenis atau nama senyawanya. Karena sifatnya yang sangat karakteristik maka dengan menggunakan kedua jenis hasil pengukuran tersebut, jenis senyawa yang terukur dapat diidentifikasi secara akurat dengan cara mencocokkan nilai-nilai kedua hasil pengukuran tersebut dengan

data base yang terdapat pada *National Institut of Standards and Technology Mass Spectral Database* (NIST-MS) yang telah terintegrasi pada perangkat lunak sistem peralatan Shimadzu GC-MS QP2010 Ultra. Setelah diidentifikasi maka kita dapat mengetahui nama senyawanya dan persentasi relatifnya.

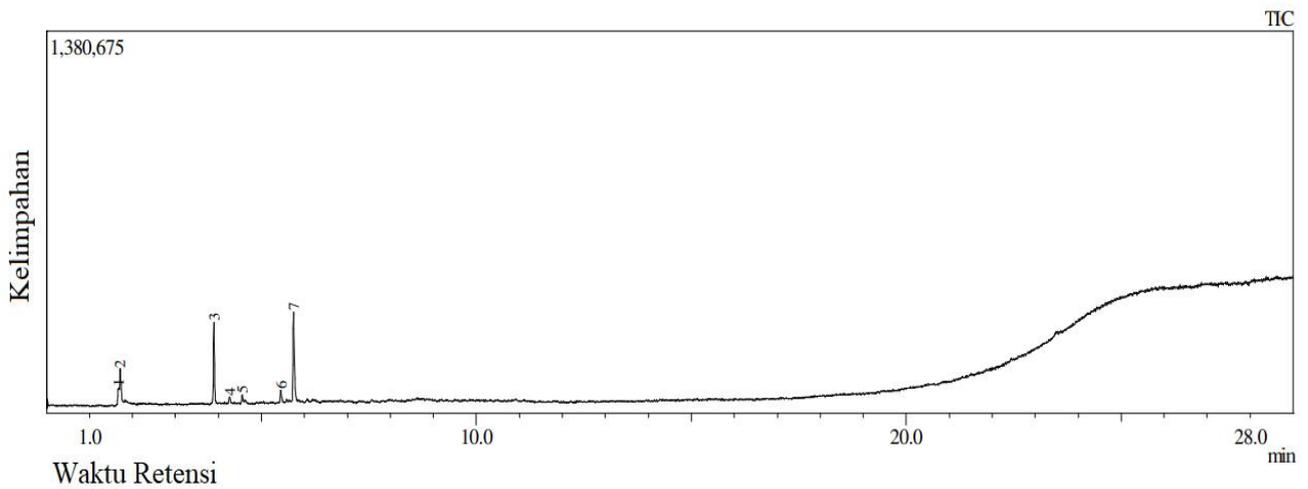
HASIL

Dari hasil pengukuran kromatografi dari masing-masing konsentrat yang telah disiapkan di atas, yang dilakukan dengan menggunakan peralatan Shimadzu GC-MS QP2010 Ultra, diperoleh kromatogram puncak-puncak kelimpahan total ion (*total ion chromatogram*, TIC) dari molekul-molekul

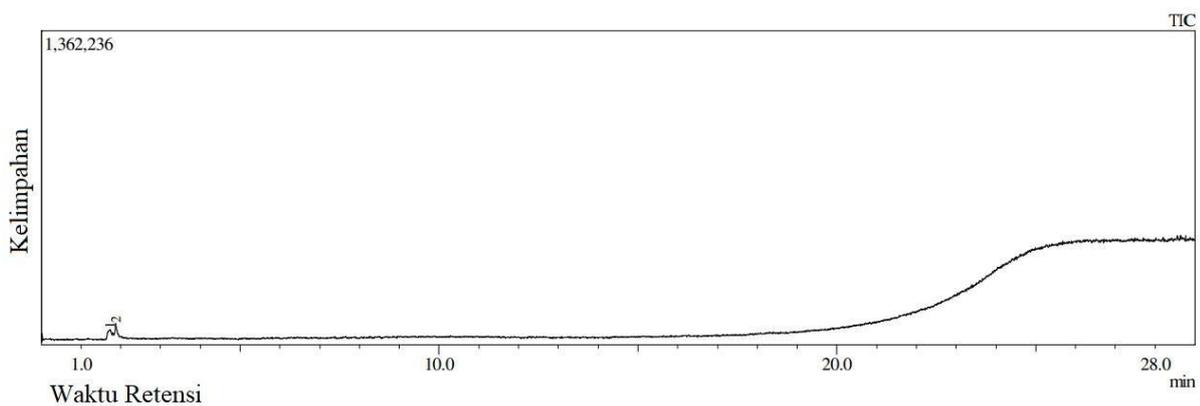
senyawa yang diukur. Puncak-puncak kelimpahan total ion terjadi pada waktu retensi yang berbeda-beda. Pola kelimpahan total ion seluruh senyawa yang terukur dari ketiga jenis konsentrat di atas ditunjukkan masing-masing pada kromatogram gambar 5, gambar 6 dan gambar 7. Gambar 5 menunjukkan kromatogram konsentrat hasil ekstraksi yang menggunakan pelarut etanol, gambar 6 yang menggunakan pelarut metanol, dan gambar 7 yang menggunakan pelarut air. Besaran luas dan persen luas tiap-tiap puncak kelimpahan yang terekam pada masing-masing kromatogram, dirangkumkan masing-masing pada tabel 1, tabel 2 dan tabel 3.



Gambar 5. Kromatogram kelimpahan total ion (*total ion chromatogram*, TIC) dari senyawa-senyawa yang terkandung di dalam konsentrat hasil ekstrak buah kapulaga menggunakan pelarut etanol.



Gambar 6. Kromatogram kelimpahan total ion (*total ion chromatogram*, TIC) dari senyawa-senyawa yang terkandung di dalam konsentrat hasil ekstrak buah kapulaga menggunakan pelarut metanol.



Gambar 7. Kromatogram kelimpahan total ion (*total ion chromatogram*, TIC) dari senyawa-senyawa yang terkandung di dalam konsentrat hasil ekstrak buah kapulaga menggunakan pelarut air

Tabel 1. Besaran luas dan persen luas dari tiap-tiap puncak kelimpahan yang ditunjukkan pada kromatogram gambar 5.

Puncak #	Waktu Retensi (Menit)	Luas	Luas (%)
1	1,709	407119	5,26
2	3,889	3397330	43,85
3	4,259	186829	2,41
4	4,543	219517	2,83
5	4,620	76836	0,99
6	5,450	300234	3,88
7	5,747	2135010	27,56
8	9,693	105032	1,36
9	9,834	86043	1,11
10	10,044	79242	1,02
11	10,490	71084	0,92
12	10,911	191657	2,47
13	16,294	100229	1,29
14	23,391	390936	5,05
Total		7747098	100,00

Tabel 2. Besaran luas dan persen luas dari tiap-tiap puncak kelimpahan yang ditunjukkan pada kromatogram gambar 6.

Puncak #	Waktu Retensi (Menit)	Luas	Luas (%)
1	1,675	126269	6,78
2	1,712	280774	15,07
3	3,892	551044	29,57
4	4,260	40489	2,17
5	4,550	73159	3,93
6	5,454	99297	5,33
7	5,750	692191	37,15
Total		1863223	100,00

Tabel 3. Besaran luas dan persen luas dari tiap-tiap puncak kelimpahan yang ditunjukkan pada kromatogram gambar 7.

Puncak #	Waktu Retensi (Menit)	Luas	Luas (%)
1	1,718	230926	52,62
2	1,872	207937	47,38
Total		438863	100,00

PEMBAHASAN

Dari hasil pengukuran kromatografi, sebagaimana terangkum pada masing-masing kromatogram di atas, puncak-puncak kelimpahan total ion terjadi pada beragam waktu retensi. Ketika suatu puncak kelimpahan total ion terjadi, itu dihasilkan oleh suatu jenis senyawa tertentu. Umumnya satu puncak kelimpahan dihasilkan oleh satu jenis senyawa, meskipun untuk beberapa jenis senyawa dapat menghasilkan beberapa puncak kelimpahan total ion pada waktu retensi yang berbeda-beda. Persentasi relatif setiap senyawa secara tidak langsung ditunjukkan oleh besarnya nilai luas atau persentasi luas setiap puncak.

Merujuk pada hasil yang diperoleh sebagaimana ditunjukkan pada gambar 5, gambar 6, dan gambar 7 di atas, jumlah puncak kelimpahan total ion yang terjadi pada masing-masing kromatogram adalah 14, 7, dan 2, dengan waktu retensi masing-masing. Dengan demikian konsentrat yang dihasilkan dari

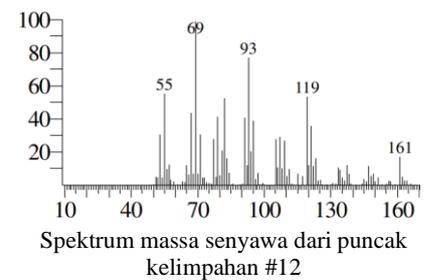
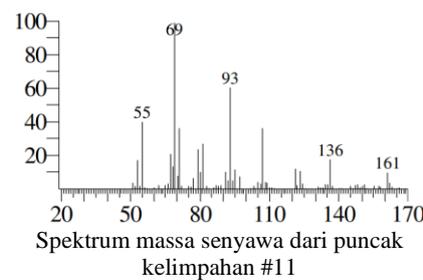
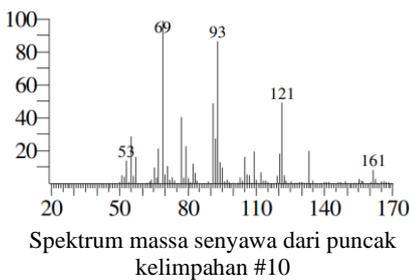
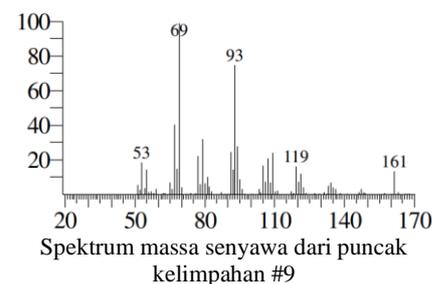
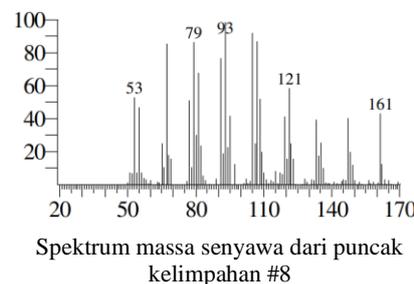
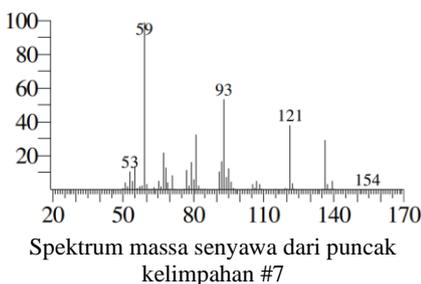
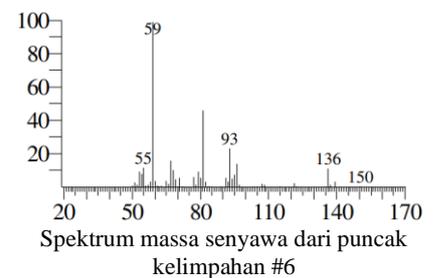
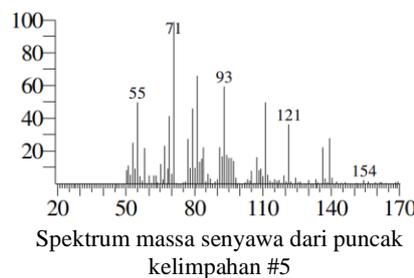
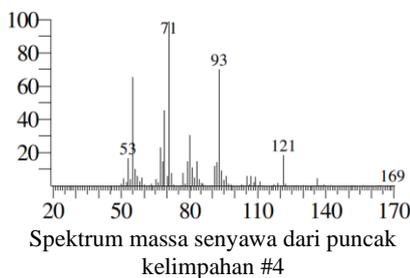
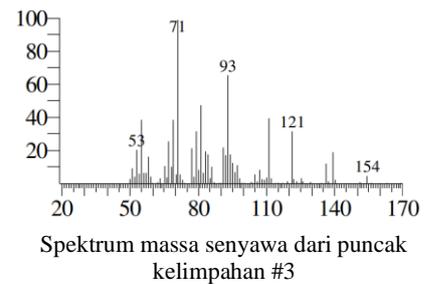
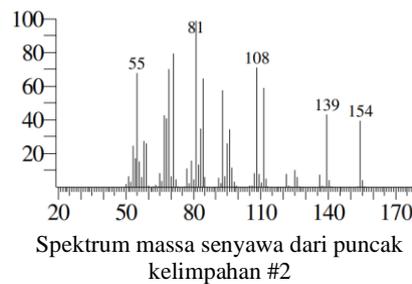
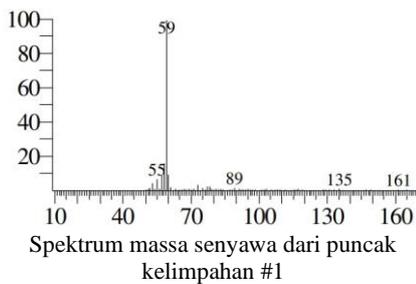
ekstraksi menggunakan pelarut etanol mengandung maksimal sebanyak 14 jenis senyawa, konsentrat yang dihasilkan dari ekstraksi menggunakan pelarut metanol mengandung maksimal sebanyak 7 jenis senyawa, dan konsentrat yang dihasilkan dari ekstraksi menggunakan pelarut air mengandung maksimal sebanyak 2 jenis senyawa.

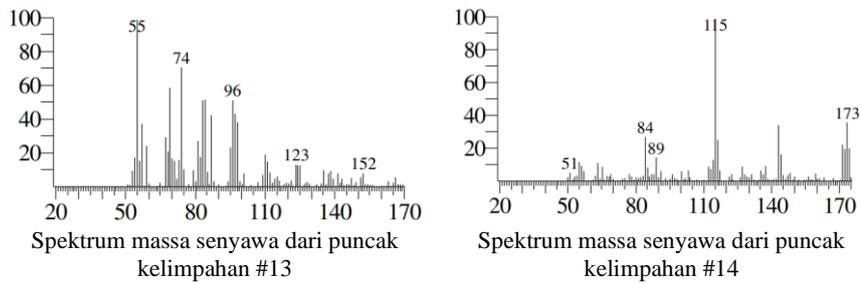
Masing-masing jenis senyawa yang terukur di atas, setelah diionisasi di bagian sistim *mass spectroscopy* dari peralatan Shimadzu GC-MS QP2010, menjadi terionisasi dan terfragmentasi, dan setelah diukur masing-masing massanya menghasilkan spektrum massa sebagaimana ditunjukkan pada gambar 8, gambar 9, dan gambar 10. Spektrum massa ini bersifat unik dan sangat karakteristik yang mencirikan suatu jenis senyawa tertentu. Dengan demikian, dengan menggunakan dua besaran yang telah dihasilkan di atas, yaitu besaran waktu retensi dan spektrum massanya, maka setiap jenis

senyawa yang terukur tersebut dapat diidentifikasi. Hasil identifikasinya ditunjukkan pada tabel 4, tabel 5, dan tabel 6.

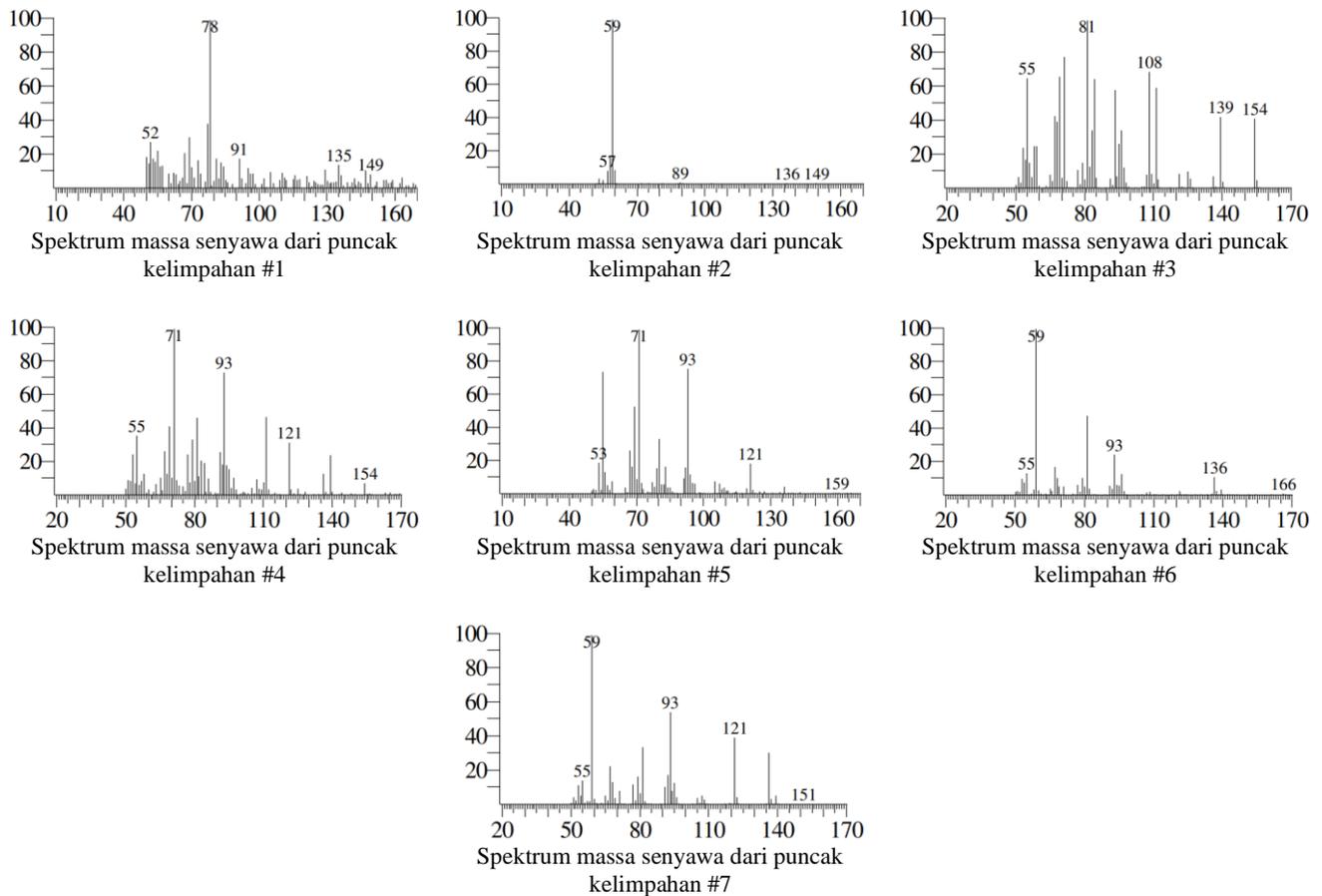
Merujuk pada hasil identifikasi senyawa-senyawa yang terkandung pada konsentrat hasil ekstraksi menggunakan pelarut etanol, sebagaimana ditunjukkan pada tabel 4, diperoleh ada sebanyak 13 jenis senyawa, yaitu: 3-pentanol, 1,8-cineole, cis-

sabinene hydrate, l-linalool, trans sabinene hydrate, alpha-terpineol, beta-selinene, beta-bisabolene, beta-sesquiphellandrene, nerolidol B (cis or trans), d-ledol, oleic acid methyl ester, dan 1-piperoylpiperidine. Perhatikan bahwa puncak kelimpahan total ion yang terjadi pada waktu retensi 5,450 menit dan 5,747 menit masing-masing adalah dihasilkan oleh senyawa alpha-terpineol.

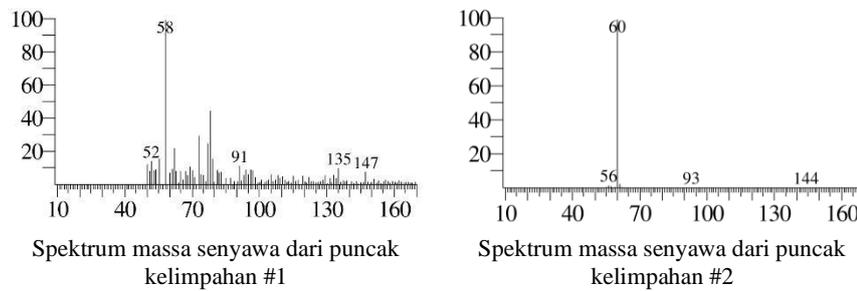




Gambar 8. Spektrum massa hasil pengukuran dari setiap senyawa yang menghasilkan puncak kelimpahan yang ditunjukkan pada gambar 5.



Gambar 9. Spektrum massa hasil pengukuran dari setiap senyawa yang menghasilkan puncak kelimpahan yang ditunjukkan pada gambar 6.



Gambar 10. Spektrum massa hasil pengukuran dari setiap senyawa yang menghasilkan puncak kelimpahan yang ditunjukkan pada gambar 7.

Tabel 4. Nama-nama senyawa yang terkandung pada konsentrat hasil ekstraksi menggunakan pelarut etanol setelah diidentifikasi menggunakan parameter waktu retensi (tabel 1) dan parameter spektrum massa (gambar 8).

Puncak #	Waktu Retensi (Menit)	Nama Senyawa	Rumus Molekul	Berat Molekul (g/mol)
1	1,709	3-Pentanol	C ₅ H ₁₂ O	88
2	3,889	1,8-Cineole	C ₁₀ H ₁₈ O	154
3	4,259	Cis-Sabinene hydrate	C ₁₀ H ₁₈ O	154
4	4,543	L-Linalool	C ₁₀ H ₁₈ O	154
5	4,620	Trans Sabinene hydrate	C ₁₀ H ₁₈ O	154
6	5,450	Alpha-Terpineol	C ₁₀ H ₁₈ O	154
7	5,747	Alpha-Terpineol	C ₁₀ H ₁₈ O	154
8	9,693	Beta-Selinene	C ₁₅ H ₂₄	204
9	9,834	Beta-Bisabolene	C ₁₅ H ₂₄	204
10	10,044	Beta-Sesquiphellandrene	C ₁₅ H ₂₄	204
11	10,490	Nerolidol B (Cis or Trans)	C ₁₅ H ₂₆ O	222
12	10,911	d-Ledol	C ₁₅ H ₂₆ O	222
13	16,294	Oleic acid methyl ester	C ₁₉ H ₃₆ O ₂	296
14	23,391	1-Piperoylpiperidine	C ₁₇ H ₁₉ NO ₃	285

Hasil identifikasi senyawa-senyawa yang terkandung pada konsentrat yang dihasilkan dari ekstraksi menggunakan pelarut metanol, sebagaimana ditunjukkan pada tabel 5, diperoleh ada sebanyak 6 jenis senyawa, yaitu: 4-cyclooctenone, 3-pentanol, 1,8-cineole, cis-sabinene hydrate, l-linalool, dan alpha-terpineol. Perhatikan bahwa puncak kelimpahan total ion yang terjadi pada waktu retensi 5,454 menit dan 5,750 menit, masing-masing adalah dihasilkan oleh senyawa alpha-terpineol. Hasil identifikasi senyawa-senyawa yang terkandung pada konsentrat hasil ekstraksi menggunakan pelarut air, sebagaimana ditunjukkan pada tabel 6, diperoleh ada sebanyak 2 jenis senyawa, yaitu:

1-methyl-3-cyclohexenol dan methyl methanoate. Dengan demikian senyawa-senyawa yang berhasil diekstrak dengan menggunakan ketiga jenis pelarut di atas adalah sebanyak 16 jenis, sebagaimana dapat dilihat pada tabel 4, tabel 5, dan tabel 6.

Ekstraksi menggunakan pelarut etanol menghasilkan senyawa yang paling dominan adalah 1,8-Cineole. Ini ditunjukkan oleh besarnya luas atau persentasi luas (relatif) puncak kelimpahan total ion yang dihasilkan, yaitu: 3.397.330 atau 43,85%. Selanjutnya masing-masing disusul secara berurut oleh alpha-terpineol (persentasi relatif 27,56% + 3,88%), 3-pentanol (5,26%), 1-piperoylpiperidine (5,05%), dan seterusnya.

Sementara senyawa yang dihasilkan dengan menggunakan pelarut metanol yang paling dominan secara berurut adalah alpha-terpineol (37,15%), 1,8-cineole (29,57%), 3-pentanol

(15,07%), dan seterusnya. Terakhir, senyawa yang dihasilkan dengan menggunakan pelarut air yang paling dominan adalah 1-Methyl-3-cyclohexenol (52,62%).

Tabel 5. Nama-nama senyawa yang terkandung pada konsentrat hasil ekstraksi menggunakan pelarut metanol setelah diidentifikasi menggunakan parameter waktu retensi (tabel 2) dan parameter spektrum massa (gambar 9).

Puncak #	Waktu Retensi (Menit)	Nama Senyawa	Rumus Molekul	Berat Molekul (g/mol)
1	1,675	4-Cyclooctenone	C ₈ H ₁₂ O	124
2	1,712	3-Pentanol	C ₅ H ₁₂ O	88
3	3,892	1,8-Cineole	C ₁₀ H ₁₈ O	154
4	4,260	Cis-Sabinene hydrate	C ₁₀ H ₁₈ O	154
5	4,550	L-Linalool	C ₁₀ H ₁₈ O	154
6	5,454	Alpha-Terpineol	C ₁₀ H ₁₈ O	154
7	5,750	Alpha-Terpineol	C ₁₀ H ₁₈ O	154

Tabel 6. Nama-nama senyawa yang terkandung pada konsentrat hasil ekstraksi menggunakan pelarut metanol setelah diidentifikasi menggunakan parameter waktu retensi (tabel 2) dan parameter spektrum massa (gambar 10).

Puncak #	Waktu Retensi (Menit)	Nama Senyawa	Rumus Molekul	Berat Molekul (g/mol)
1	1.717	1-Methyl-3-cyclohexenol	C ₇ H ₁₂ O	112
2	1.875	Methyl methanoate	C ₂ H ₄ O ₂	60

Senyawa-senyawa seperti: 3-pentanol, 1,8-cineole, cis-sabinene hydrate, l-linalool, dan alpha-terpineol, yang dihasilkan dengan menggunakan pelarut metanol juga dihasilkan ketika menggunakan pelarut etanol. Namun senyawa yang dihasilkan dengan menggunakan pelarut air tidak ada yang sama dengan senyawa-senyawa yang dihasilkan oleh dua pelarut yang lain. Dari hasil ini, jika dilihat dari sisi selektifitas, pelarut air lebih selektif mengekstrak senyawa yang terkandung di dalam buah kapulaga, yaitu dapat hanya menghasilkan 2 jenis senyawa. Namun, sifat selektifitas ini sangat bergantung pada kebutuhan senyawa hasil ekstrak yang

diperlukan, dan masih perlu untuk diuji lebih lanjut.

Dari seluruh jenis senyawa yang berhasil diekstrak pada penelitian ini dengan menggunakan ketiga jenis pelarut di atas, 2 jenis senyawa yang paling banyak dihasilkan (yang dominan) secara berurut adalah 1,8-cineole dan alpha-terpineol. Luas puncak kelimpahan total ion yang dihasilkan oleh kedua jenis senyawa ini, sebagaimana ditunjukkan pada tabel 1, adalah yang paling tertinggi dari yang lainnya, masing-masing adalah 3.397.330 dan 2.135.010. Besaran luas puncak kelimpahan total ion yang dihasilkan oleh masing-masing senyawa ini menunjukkan secara tidak langsung besarnya kandungan

senyawa tersebut di dalam konsentrat. Dengan demikian, dua jenis senyawa bioaktif ini adalah kandungan utama buah kapulaga, yaitu: 1,8-cineole dan alpha-terpineol. Kandungan senyawa bioaktif yang lain melengkapi kedua jenis kandungan utama ini. Oleh karena itu manfaat fenomenologis pada bidang kesehatan yang dirasakan masyarakat tradisional selama ini ketika menggunakan buah kapulaga sebagai bahan terapi herbal, sebagaimana diterangkan pada bagian pendahuluan paper ini, secara dominan dipengaruhi oleh kedua jenis senyawa ini.

Beberapa peneliti telah mempelajari manfaat kedua jenis senyawa ini sebagai bahan obat terapi herbal untuk mengatasi beberapa jenis penyakit. Cai et al. (2021) telah mempelajari sifat anti implamasi dan sifat anti oksidan senyawa 1,8-cineole. Ditemukan bahwa 1,8-cineole mampu menghambat produksi sitokin implamasi. Selain itu dapat pula menghambat produksi spesies oksigen reaktif (*reactive oxygen species* (ROS)). Oleh karena itu 1,8-cineole memiliki kemampuan untuk mengobati penyakit kardiovaskular, penyakit pencernaan, penyakit alzheimer, dan penyakit pernapasan.

Amin dan Maham (2015) melaporkan bahwa 1,8-cineole sangat baik digunakan sebagai obat terapi penyakit diare. Hal ini telah diuji pada hewan coba tikus wistar. Pemberian 1,8-cineole secara oral kepada tikus pada dosis yang tepat, dapat mengatasi diare yang diderita oleh tikus. Selain itu, 1,8-cineole secara signifikan dapat menurunkan akumulasi cairan

di dalam usus tikus. Murata dkk. [10] melaporkan bahwa 1,8-cineole memiliki aktifitas anti tumor. 1,8-cineole dapat digunakan sebagai obat terapi antitumor untuk menyembuhkan penyakit kanker usus besar (*colorectal cancer*). Hal ini telah diuji pada hewan coba tikus wistar. Penghambatan pertumbuhan sel kanker pada tikus setelah diberi terapi 1,8-cineole, ditemukan sangat signifikan. Oleh karena itu tumor yang diderita oleh tikus dapat disembuhkan. Murata et al. (2013) menyatakan bahwa senyawa 1,8-cineole sangat menjanjikan untuk digunakan sebagai obat herbal kemoterapi yang kuat dan aman untuk kanker kolorektal di masa yang akan datang.

Worth dan Dethlefsen (2012) melaporkan bahwa 1,8-cineole sangat baik digunakan sebagai obat terapi untuk menyembuhkan penyakit asma. Hal ini telah diuji pada manusia. Dengan mengkonsumsi obat terapi yang mengandung sebanyak 200 mg 1,8-cineole (dalam bentuk kapsul) sebanyak tiga kali dalam sehari selama 6 bulan, dapat menyembuhkan penyakit asma dan secara signifikan dapat meningkatkan fungsi paru-paru. Hal ini dapat terjadi karena 1,8-cineole memiliki sifat anti-implamasi yang baik. Moon et al. (2013) telah meneliti manfaat 1,8-cineole untuk mengatasi masalah hipertensi yang disebabkan oleh paparan kronis nikotin. Pengujian telah dilakukan pada hewan coba tikus wistar. Dari hasil pengujian diperoleh bahwa tikus yang disuntik secara intraperitoneal dengan 1 mg/kg 1,8-cineole,

secara signifikan dapat mengurangi tekanan darah sistolik (*systolic blood pressure*), dan juga secara signifikan dapat meningkatkan konsentrasi plasma nitrit. Efek stres oksidatif yang dialami oleh tikus yang diakibatkan oleh paparan nikotin ditemukan dapat dikurangi.

Senyawa alpha-terpineol, yang menjadi komponen kedua terbesar yang terkandung di dalam buah kapulaga yang kita peroleh dalam penelitian ini, juga ditemukan memiliki banyak manfaat pada bidang kesehatan dan telah diuji secara ilmiah oleh banyak para peneliti. Sifat kimia, sifat biologi dan terapan alpha-terpineol telah diinvestigasi dan diterangkan dengan baik oleh Sales et al. (2020). Brand et al. (2001) dan Bicas et al. (2011) telah menguji aktivitas antioksidan dari senyawa alpha-terpineol. Mereka menemukan bahwa alpha-terpineol memiliki aktivitas antioksidan yang sangat baik. Alpha-terpineol secara baik dapat mentralisir radikal bebas (oksidan) sehingga tidak sampai merusak sel. Oleh karena sifat antioksidannya yang sangat baik maka alpha-terpineol sangat bermanfaat digunakan sebagai obat herbal untuk terapi mengatasi penyakit-penyakit seperti: penyakit kardiovaskular, inflamasi, dan penyakit neurodegenerative.

Alpha-terpineol juga memiliki aktivitas antitumor (Hassan et al., 2010). Senyawa alpha-terpineol ditemukan dapat menghambat (menghentikan) proses proliferasi yang disebabkan oleh sel tumor. Oleh karena itu dapat digunakan sebagai obat terapi untuk mengatasi penyakit kanker.

Alpha-terpineol juga ditemukan memiliki aktivitas anti bronchitis (Tsou et al., 2014). Oleh karena itu dapat digunakan sebagai obat terapi untuk mengatasi penyakit peradangan paru-paru (penyakit paru obstruktif kronis). Penyakit peradangan paru-paru ini salah satu ditandai dengan kesulitan bernapas dan batuk berdahak secara berkepanjangan. Dalam hal ini senyawa alpha-terpineol memberikan efek antimikroba sehingga dapat mencegah infeksi yang berasal dari bakteri periodontopatik dan karsinogenik yang salah satu penyebab terjadinya peradangan paru-paru tersebut.

Negreiros et al. (2019) menemukan bahwa senyawa alpha-terpineol juga memiliki kemampuan sebagai obat terapi anti diare. Mengonsumsi alpha-terpineol bagi penderita diare dapat mengurangi frekuensi buang air besar secara signifikan. Selain itu juga dapat mengurangi pembentukan cairan dan mengurangi kehilangan ion Cl⁻. Kehadiran senyawa alpha-terpineol dapat meningkatkan penyerapan cairan oleh usus. Alpha-terpineol memiliki sifat anti diare karena aksi antikolinergiknya yang baik, yaitu mampu memblokir reseptor PGE2 dan GM1, dan interaksinya dengan toksin kolera pada diare sekretori.

Terakhir, Ai My et al. (2020) dan Panikar et al. (2021) telah menginvestigasi kemungkinan penggunaan senyawa 1,8-cineol dan alpha-terpineol sebagai obat terapi untuk mencegah penularan dan perkembangan virus SARS-CoV-2 (Covid-19). Secara eksperimen selama ini telah ditemukan bahwa minyak

esensial yang dihasilkan dari ekstrak tumbuhan yang mengandung kedua jenis senyawa tersebut di atas memiliki sifat anti bakteri dan anti virus yang sangat kuat. Merujuk pada temuan sifat anti virusnya tersebut, kedua group peneliti di atas telah mencoba menguji sifat ini lebih khusus hanya kepada virus SARS-CoV-2. Langkah awal, mereka telah melakukan simulasi komputasi dengan menggunakan teknik *docking*.

Dari hasil simulasi yang telah dilakukan, Ai My et al. (2020) dan Panikar et al. (2021) menemukan bahwa molekul 1,8-cineol atau alpha-terpineol memiliki interaksi yang kuat dengan asam amino dari protein reseptor ACE2 yang terdapat pada sel tubuh manusia sehingga menghambat virus SARS-CoV-2 bereaksi dengan reseptor ACE2. Oleh karena itu virus SARS-CoV-2 menjadi kehilangan indungunya untuk berkembang. Pada saat yang sama, molekul 1,8-cineol atau alpha-terpineol yang lain juga berinteraksi secara kuat dengan protase utama (*main protease*) PDB6LU7 virus SARS-CoV-2, dan merusaknya. Dengan demikian virus SARS-CoV-2 tidak dapat berkembang dan tidak dapat bertahan hidup.

Merujuk kepada hasil-hasil temuan yang terkait dengan manfaat senyawa 1,8-cineole dan alpha-terpineol pada bidang kesehatan, sebagaimana diterangkan di atas, menunjukkan bahwa buah kapulaga memiliki potensi yang sangat menjanjikan untuk digunakan ke depan sebagai bahan obat terapi untuk berbagai jenis penyakit seperti telah

disebut di atas, khususnya untuk mengatasi kasus yang saat ini melanda dunia, yaitu penyebaran virus Covid-19 yang telah menelan banyak korban, karena buah kapulaga, sebagaimana dihasilkan pada penelitian ini, mengandung secara utama senyawa-senyawa tersebut, yaitu: senyawa 1,8-cineole dan alpha-terpineol.

KESIMPULAN

Dari hasil yang diperoleh sebagaimana diterangkan di atas, ada sebanyak 13 jenis senyawa bioaktif yang terkandung di dalam buah kapulaga yang berhasil diekstrak dengan menggunakan pelarut etanol, yaitu: 3-pentanol; 1,8-cineole; cis-sabinene hydrate; l-linalool; trans sabinene hydrate; alpha-terpineol; beta-selinene; beta-bisabolene; beta-sesquiphellandrene; nerolidol B (cis or trans); d-ledol; oleic acid methyl ester; dan 1-piperoylpiperidine. Ada sebanyak 6 jenis senyawa yang dihasilkan dengan menggunakan pelarut metanol, yaitu: 4-cyclooctenone; 3-pentanol; 1,8-cineole; cis-sabinene hydrate; l-linalool; dan alpha-terpineol. Dan ada sebanyak 2 jenis senyawa bioaktif yang dihasilkan ketika menggunakan pelarut air, yaitu: 1-methyl-3-cyclohexenol dan methyl methanoate. Dari seluruh jenis senyawa yang dihasilkan ini, ditemukan ada dua jenis senyawa yang paling dominan, yaitu: 1,8-cineole dan alpha-terpineol. Merujuk pada pustaka yang telah tersedia dan dipublikasikan, kedua jenis senyawa ini memiliki kasiat yang sangat berguna. 1,8-cineole dapat

menyembuhkan penyakit kardiovaskular, diare, penyakit pencernaan, alzheimer, tumor, dan penyakit pernapasan. Sementara alpha-terpineol dapat menyembuhkan penyakit kardiovaskular, inflamasi, kanker, peradangan paru-paru, diare, dan penyakit neurodegenerative. Selain itu, alpha-terpineol juga berpotensi digunakan sebagai obat terapi antivirus Covid-19 karena secara komputasi kedua senyawa ini telah dilaporkan dapat menghambat infeksi virus Covid-19 pada sel stubuh manusia dan sekaligus mematikannya. Oleh karena itu buah kapulaga sangat berpotensi digunakan dan dikembangkan ke depan, baik sebagai sumber senyawa bioaktif 1,8-cineole dan alpha-terpineol untuk berbagai keperluan, maupun sebagai bahan obat terapi untuk menyembuhkan jenis penyakit-penyakit di atas.

DAFTAR PUSTAKA

- Ai My TT, Loan HTP, Hai NTT, Hieu LT, Hoa TT, Thuy BTP, Quang DT, Triet NT, Anh TTV, Dieu NTX, Trung NT, Hue NV, Tat PV, Tung VT dan Nhung NTA. 2020. Evaluation of the Inhibitory Activities of COVID-19 of Melaleuca cajuputi Oil Using Docking Simulation. *Biological Chemistry & Chemical Biology*, 5(12): 6312-6320. <https://doi.org/10.1002/slct.202000822>.
- Alkandahri MY, Shafirany MZ, Rusdin A, Agustina LS, Pangaribuan F, Fitrianti F, Farhamzah, Kusumawati AH, Sugiharta S, Arfania M dan Mardiana LA. 2021. Amomum compactum: A Review of Pharmacological Studies. *Plant Cell Biotechnology and Molecular Biology*, 22(33-34): 61-69.
- Amin GJ dan Maham M. 2015. The application of 1,8-cineole, a terpenoid oxide present in medicinal plants, inhibits castor oil-induced diarrhea in rats. *Pharmaceutical Biology*, 53(4): 594-599. <https://doi.org/10.3109/13880209.2014.935862>.
- Bicas JL, Neri-Numa IA, Ruiz AL, De Carvalho JE dan Pastore GM. 2011. Evaluation of the antioxidant and antiproliferative potential of bioflavors. *Food and Chemical Toxicology*, 49(7): 1610-1615. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2011.04.012>.
- Brand C, Ferrante A, Prager RH, Riley TV, Carson CF, Finaly-Jones JJ dan Hart PH. 2001. The water-soluble components of the essential oil of Melaleuca alternifolia (tea tree oil) suppress the production of superoxide by human monocytes, but not neutrophils, activated in vitro. *Inflammation Research*, 50: 213-219. <https://doi.org/10.1007/s000110050746>.
- Cai R, Yue X, Wang Y, Yang Y, Sun D, Li H dan Chen L. 2021. Chemistry and bioactivity of plants from the genus Amomum. *Journal of Ethnopharmacology*, 281:114563. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2021.114563>.

- Cai ZM, Peng JQ, Chen Y, Tao L, Zhang YY, Fu LY, Long QD dan Shen XC. 2021. 1,8-Cineole: a review of source, biological activities, and application. *Journal of Asian Natural Products Research*, 23(10): 938-954. DOI: 10.1080/10286020.2020.1839432.
- Hartady T, Balia RL, Syamsunarno MRAA, Jasni S dan Priosoeryanto BP. 2020. Bioactivity of *Amomum Compactum* Soland Ex Maton (Java Cardamom) as a Natural Antibacterial. *Systematic Reviews in Pharmacy*, 11(9): 384-387. DOI: 10.31838/srp.2020.9.55.
- Hassan SB, Muhtasib HG, Goeransson H dan Larsson R. 2010. Alpha-terpineol: a potential anticancer agent which acts through suppressing NF- κ B signaling. *Anticancer Research*, 30(6):1911-1920.
- Jantan I, Yassin MSM, Chin CB, Chen LL dan Sim NL. 2003. Antifungal Activity of the Essential Oils of Nine Zingiberaceae Species. *Pharmaceutical Biology*, 4(5): 392-397. <https://doi.org/10.1076/phbi.41.5.392.15941>.
- Juwitaningsih T, Jahro IS dan Sari SA. 2020. Evaluation of North Sumatera Cardamom seed (*Amomum compactum*) Extract as Antibacterial and Anticancer. *IOP Conf. Series: Journal of Physics: Conf. Series*, 1485: 012019. doi:10.1088/1742-6596/1485/1/012019.
- Lee JA, Lee MY, Seo CS, Jung DY, Lee NH, Kim JH, Ha H dan Shin HK. 2010. Anti-Asthmatic Effects of an *Amomum compactum* Extract on an Ovalbumin (OVA)-Induced Murine Asthma Model. *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry*, 74(9): 1814–1818. <https://doi.org/10.1271/bbb.100177>.
- Moon HK, Kang P, Lee HS, Min SS dan Seol GH. 2013. Effects of 1,8-cineole on hypertension induced by chronic exposure to nicotine in rats. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 66: 688–693. doi: 10.1111/jphp.12195
- Murata S, Shiragami R, Kosugi C, Tezuka T, Yamazaki M, Hirano A, Yoshimra Y, Suzuki M, Shuto K, Ohkohchi N dan Koda K. 2013. Antitumor effect of 1, 8-cineole against colon cancer. *Oncology Reports*, 30:2647-2652. DOI: 10.3892/or.2013.2763.
- Negreiros PDS, Costaa DSD, Silvaa VGD, Limaa IBDC, Nunesa DB, Sousab FBDM, Araújo TDSL, Medeirosb JVR, Santosa RFD dan Oliveiraa RDSM. 2019. Antidiarrheal activity of α -terpineol in mice. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 110:631–640. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.11.131>.
- Nurcholis W, Putri DNS, Husnawati, Aisyah SI dan Priosoeryanto BP. 2021. Total flavonoid content and antioxidant activity of ethanol and ethyl acetate extracts from accessions of *Amomum compactum* fruits. *Annals of Agricultural Sciences*, 66: 58-62.

<https://doi.org/10.1016/j.aoas.2021.04.001>.

1.

Panikar S, Shoba G, Arun M, Sahayarayan JJ, Nanthini AUR, Chinnathambi A, Alharbi SA, Nasif O dan Kim HJ. 2021. Essential oils as an effective alternative for the treatment of COVID-19: Molecular interaction analysis of protease (M^{pro}) with pharmacokinetics and toxicological properties. *Journal of Infection and Public Health*, 14(5):601-610. <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2020.12.037>.

Sales A, Felipe LO dan Bicas JL. 2020. Production, Properties, and Applications of α -Terpineol. *Food and Bioprocess*

Technology, 13:1261-1279.

<https://doi.org/10.1007/s11947-020-02461-6>.

Tsou YA, Huang HJ, Lin WW dan Chen CY. 2014. Lead screening for chronic obstructive pulmonary disease of IKK2 inhibited by traditional Chinese medicine. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2014:1-16. <https://doi.org/10.1155/2014/465025>.

Worth H dan Dethlefsen U. 2012. Patients with Asthma Benefit from Concomitant Therapy with Cineole: A Placebo-Controlled, Double-Blind Trial. *Journal of Asthma*, 49(8):849–853. DOI: 10.3109/02770903.2012.717657.