

Pengaruh Bawang Putih Tunggal (*Allium Sativum L*) pada Aterosklerosis

Angie Carolyn¹, Agustyas Tjiptaningrum², Anggraini Janar Wulan³

¹Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

²Bagian Patologi Klinik, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

³Bagian Anatomi, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

Abstrak

Aterosklerosis ditandai dengan terjadinya perubahan ukuran arteri yang disebabkan oleh terbentuknya plak aterosklerosis yang terdiri dari sel nekrosis, area kalsifikasi, akumulasi lipid yang dimodifikasi, sel otot polos, sel endotel, leukosit, dan foam cell. *Coronary Artery Disease* dan stroke adalah manifestasi klinis utama aterosklerosis. Salah satu penyebab aterosklerosis adalah terlalu banyak mengonsumsi makanan yang mengandung lemak tinggi. Interaksi antara LDL yang teroksidasi dengan dinding pembuluh darah, dapat menyebabkan disfungsi endothelium. Selain itu, LDL yang teroksidasi merangsang pembentukan radikal bebas lipid peroksida, membuat sel mononuklear (monosit) berdiferensiasi menjadi makrofag, kemudian memulai inflamasi dengan mengeluarkan sitokin pro-inflamasi. *Single Clove Garlic* (SGC) adalah tanaman tropis yang ditemukan di Indonesia dan sering digunakan sebagai obat herbal. *Single Clove Garlic* merupakan variasi bawang putih yang terbentuk secara tidak sengaja, akibat kondisi ekstrim. Bawang jenis ini mengandung Alliin (411,4 mg/mL), Allicin (268,2 mg/mL) dan ajoene yang membuatnya memiliki kapasitas antioksidan yang lebih tinggi daripada bawang putih biasa. penggunaan SGC sebagai teraupetik dinilai dapat menguntungkan bagi sistem kardiovaskular.

Kata kunci: Aterosklerosis, bawang putih tunggal, respon imunitas

The Influence of Giving Single Clove Garlic (*Allium Sativum L*) Against Atherosclerosis

Abstract

Atherosclerosis is characterized by changes in the size of arteries caused by the formation of atherosclerosis plaques consisting of necrosis cells, calcified areas, modified lipid accumulation, smooth muscle cells, endothelial cells, leukocytes, and foam cells. Coronary Artery Disease and stroke are the main clinical manifestations of atherosclerosis. One of the causes of atherosclerosis is consuming too much food that contains high fat. The interaction between oxidized LDL and the walls of blood vessels, can cause endothelium dysfunction. In addition, oxidized LDL stimulates the formation of lipid peroxide free radicals, makes mononuclear cells (monocytes) differentiate into macrophages, then begins inflammation by removing pro-inflammatory cytokines. Single Clove Garlic (SGC) is a tropical plant found in Indonesia and is often used as an herbal remedy. Single Clove Garlic is a variation of garlic that is formed accidentally, due to extreme conditions. This type of onion contains Alliin (411.4 mg/mL), Allicin (268.2 mg/mL) and ajoene which makes it have a higher antioxidant capacity than regular garlic. The use of SGC as quoted is considered to be beneficial for the cardiovascular system.

Keyword : atherosclerosis, single clove garlic, immunity respond

Korespondensi: Angie Carolyn, alamat perumahan kota wisata cluster pesona montreal, cibubur, HP 082177557103, email: angiects03@gmail.com

Pendahuluan

Aterosklerosis merupakan penyakit yang tidak sepenuhnya bergantung pada faktor risiko kardiovaskular konvensional. Patologi dapat dianggap sebagai respons *fibro-fatty*, proliferatif, inflamasi yang berlebihan terhadap kerusakan dinding arteri, yang melibatkan beberapa jenis sel seperti sel-sel otot polos, makrofag, limfosit,

dan trombosit yang berasal dari monosit.¹

Coronary Artery Disease (CAD) dan stroke adalah manifestasi klinis utama aterosklerosis dan penyebab global utama kematian, menambahkan sekitar 65% dalam total angka kematian.² Kematian akibat CAD diprediksi sebanyak 7,4 juta jiwa, sedangkan kematian akibat stroke diprediksi sebanyak 6,7

juta jiwa.³ Kematian akibat penyakit jantung di Indonesia, khususnya akibat CAD dan stroke diperkirakan dapat terus meningkat hingga 23,3 juta jiwa di tahun 2030.⁴

Salah satu penyebab aterosklerosis adalah terlalu banyak mengonsumsi makanan yang mengandung lemak tinggi/*high-fat diet* (HFD).⁵ HFD mengandung lipid yang akan dimetabolisme menjadi trigliserida dan kolesterol, melalui Jalur eksogen dan endogen di usus dan hati.⁶ HFD meningkatkan metabolisme melalui jalur eksogen yang mengakibatkan peningkatan *Low Density Lipoprotein* (LDL) yang nantinya akan dikonversi menjadi LDL teroksidasi. Interaksi antara LDL yang teroksidasi dengan dinding pembuluh darah, dapat menyebabkan disfungsi endotelium.⁷ Selain itu, LDL yang teroksidasi merangsang pembentukan radikal bebas lipid peroksida, yang mana bersama dengan radikal bebas lainnya, dapat menyebabkan penurunan aktivitas enzim antioksidan seperti Superoksida Dismutase (SOD).⁸

Respon sistem kekebalan adaptif juga dapat diaktifkan sebagai respon terbentuknya LDL yang teroksidasi.⁹ Peningkatan kadar LDL teroksidasi juga membuat sel mononuklear (monosit) berdiferensiasi menjadi makrofag.⁷ Makrofag dan sel dendritik akan berikatan dengan LDL teroksidasi dan memulai inflamasi dengan mengeluarkan sitokin pro-inflamasi seperti TNF- α . Aktivasi sinyal inflamasi menginduksi sel endotel dan sel-sel otot untuk membentuk molekul adhesi, chemoattractants, dan faktor pertumbuhan dan terjadilah migrasi leukosit ke dinding pembuluh darah yang inflamasi.¹⁰ Hadirnya LDL teroksidasi memicu makrofag membentuk *foam cell*. *Foam cell* yang terbentuk merupakan karakteristik utama pada aterosklerosis.¹¹

Fokus utama dari pengobatan aterosklerosis adalah menjaga kadar lipid agar stabil, serta dapat dikombinasikan pula dengan

obat anti-inflamasi. Dengan menurunkan sintesis lipid, maka diharapkan dapat menghambat konversi LDL menjadi LDL teroksidasi, sehingga disfungsi endotel arteri dapat dicegah.¹² Saat ini banyak dilakukan penelitian untuk menurunkan kadar kolesterol dalam darah menggunakan bahan alami, karena dianggap memiliki kandungan antioksidannya yang tinggi.¹³

Bawang putih tunggal atau *Single Clove Garlic* (SCG) adalah tanaman tropis yang ditemukan di Indonesia dan sering digunakan sebagai obat herbal. Terdapat keterbatasan penelitian mengenai manfaat kesehatan dari SCG.¹⁴ Namun, penggunaan SCG sebagai teraupetik dinilai dapat menguntungkan bagi sistem kardiovaskular, serta memiliki beberapa fungsi lain seperti antibakteri, antikanker, dan anti-inflamasi.¹⁵ *Single Clove Garlic* merupakan variasi bawang putih yang terbentuk secara tidak sengaja, dikarenakan lingkungan yang kurang mendukung untuk tumbuh dengan sempurna. *Single Clove Garlic* dapat kembali tumbuh secara normal apabila berada di lingkungan sesuai.¹⁶



Gambar 1. Bawang putih tunggal / *Single Clove Garlic*¹³

Single Clove Garlic memiliki bau yang kuat jika dibandingkan dengan bawang putih biasa, dikarenakan kandungan sulfidanya yang lebih tinggi pada SCG.¹⁴ Naji et al. melaporkan bahwa SCG memiliki kapasitas antioksidan yang lebih tinggi daripada bawang putih biasa. SCG mengandung senyawa organosulfur hidrofobik seperti S-allyl-L-cysteine sulfoxides (alliins).¹⁷ Alliins diubah menjadi allicin oleh alliinase. Allicin adalah prekursor dari berbagai alil sulfida seperti diallyl disulfide (DADS), diallyl trisulfide (DATS), diallyl sulfida (DAS), E-ajoene, Z-ajoene,

thioacroleins dan vinylidithiins.¹⁴

Isi

Aterosklerosis ditandai dengan terjadinya perubahan ukuran arteri yang disebabkan oleh terbentuknya plak aterosklerosis yang terdiri dari sel nekrosis, area kalsifikasi, akumulasi lipid yang dimodifikasi, sel otot polos, sel endotel, leukosit, dan *foam cell*.¹⁸ Aterosklerosis terutama terletak di tunika intima dari banyak arteri baik yang berukuran sedang maupun yang berukuran besar, terutama saat di percabangan pembuluh darah. Hal ini dipengaruhi oleh sifat alamiah dari aliran darah, daerah yang terkena stres tampaknya dilindungi, maka sel endotel mengekspresikan gen atheroprotektif bergeser ke tempat yang normal. Selain itu, adventitia juga memiliki peran dalam perkembangan aterosklerosis, dan ditandai dengan infiltrasi limfosit.¹⁹

Endotel aktif dengan ekspresi molekul adhesi tampaknya menjadi peristiwa awal aterosklerosis, memungkinkan leukosit mononuklear, seperti monosit dan sel T, untuk menempel pada endotelium dan menembus ke dalam intima. Meskipun tidak umum seperti sel-sel ini, sel dendritik, sel mast dan beberapa neutrofil dan sel B juga dapat hadir dalam lesi. Jenis sel lain yang hadir dalam lesi adalah sel otot polos (SMC) yang mengubah fenotipe menjadi SMC sintetis dan bermigrasi dari media ke intima. Gagasan aterosklerosis sebagai penyakit inflamasi didasarkan pada temuan bahwa sel-sel yang kompeten kekebalan berlimpah pada lesi aterosklerotik, dan juga memproduksi sitokin, terutama sitokin proinflamasi.²⁰

Sel-sel kekebalan bawaan dan adaptif memainkan peran penting dalam

perkembangan aterosklerosis.²¹ Limfosit-T merupakan salah satu kekebalan adaptif yang berada di tunica adventitia arteri normal. Perubahan kadar lipid darah dapat memicu CD4⁺ sel T berdiferensiasi menjadi sel efektor dan menghasilkan sitokin selama atherogenesis. Sel T-helper 1 (Th1) adalah salah satu unit limfosit T yang paling sering ditemukan pada lesi aterosklerotik. Sel Th1 mengeluarkan IFN- γ dan TNF- α sitokin proinflamasi untuk meningkatkan respons kekebalan melalui aktivasi makrofag, sel otot polos, dan sel endotel selama atherogenesis.¹⁸

Hiperlipidemia meningkatkan perekrutan sel T ke aorta pada tahap awal dan lanjutan. Sel T aktif akan memulai mediator proinflamasi, sehingga menyebabkan peningkatan respon imun dan memperburuk perkembangan aterosklerosis. NF κ B adalah faktor transkripsi utama yang memainkan peran penting dalam sintesis sitokin proinflamasi. Salah satu strategi terapeutik untuk mencegah dan menghambat perkembangan lesi aterosklerosis adalah dengan menggunakan senyawa alami untuk menekan aktivasi sel T dan produksi sitokin proinflamasi melalui NF κ B.¹⁸

Selain itu hiperlipidemia juga berperan dalam tahap awal aterosklerosis, LDL akan menembus tunika intima dan berikatan dengan matriks proteoglikan, sehingga memungkinkan terjadinya modifikasi lebih lanjut menjadi LDL teroksidasi. Pada tahap selanjutnya, LDL teroksidasi dan senyawa terkait ditemukan tersebar di dalam lesi. Oleh karena itu, LDL teroksidasi memiliki peran baik dalam atherogenesis maupun dalam komplikasi plak. LDL teroksidasi adalah imunogenik yang memiliki fungsi mengaktifkan sel endotel, monosit / makrofag

dan sel T.²⁰

LDL teroksidasi menjadi beracun pada konsentrasi yang lebih tinggi dan dengan dapat menyebabkan kematian sel. LDL teroksidasi yang dimodifikasi secara enzimatis dapat memainkan peran utama bersama dengan fosfolipid 2 (PLA2), yang menyebabkan modifikasi tersebut terjadi, sehingga akan diekspresikan dalam arteri normal maupun lesi aterosklerotik.²² LDL teroksidasi dapat memicu sel dendritik dan makrofag untuk mengekspresikan berbagai reseptor seperti scavenger receptors (SRs), toll-like receptors (TLRs) dan nucleotide-binding oligomerisation domains (NOD)-like receptors (NLRs) mengenali LDL teroksidasi. TLR4 diekspresikan pada sel dendritik atau macrophages binds LDL receptors (LDLr) untuk mengaktifkan jalur sinyal inflamasi dengan menginduksi sekresi sitokin proinflamasi seperti TNF- α . Di sini kami menemukan bahwa tingkat serum ekspresi TNF- α dan TNF- α di aorta pada kelompok kontrol negatif yang diberi HFD lebih tinggi daripada pada kelompok normal.^{9,23} Jovinge et al. mengamati pada model tikus aterosklerosis yang mengalami peningkatan aktivasi dan sekresi TNF- α terjadi akibat induksi oleh makrofag dikaitkan dengan LDL teroksidasi, sedangkan LDL asli tidak merangsang rilis TNF- α .²⁴

Peningkatan LDL juga dapat memediasi aktivasi reactive oxygen species (ROS) dan nicotinamide adenine dinucleotide fosfat (NADPH) untuk dioksidasi di mitokondria. ROS adalah radikal bebas yang dapat mempromosikan pembentukan radikal lain seperti lipid peroksida. Meningkatkan jumlah radikal bebas dapat mengurangi aktivitas antioksidan endogen seperti SOD yang berfungsi mencegah kerusakan akibat

radikal bebas.²⁵

Single Clove Garlic memiliki kadar senyawa aktif yang lebih tinggi dibandingkan MCG.²⁶ SCG memiliki efek anti-aterosklerotik, seperti meningkatkan profil lipid darah, menghambat biosintesis kolesterol, menekan oksidasi low density lipoprotein (LDL), memodulasi tekanan darah, menekan agregasi trombosit, menurunkan tingkat fibrinogen plasma dan meningkatkan aktivitas fibrinolitik.²⁷

Senyawa aktif dengan kadar tinggi dalam SCG diantaranya adalah Alliin (411,4 mg/mL), Allicin (268,2 mg/mL) dan ajoene yang dapat dibedakan menjadi E-ajoene (101,5 mg/mL) dan Z-ajoene (251,4 mg/mL).²⁶ Allicin adalah senyawa aktif yang dapat meningkatkan Aktivitas antioksidan endogen SOD.²⁸ Meningkatkan aktivitas enzim antioksidan seperti SOD dapat menurunkan kadar lipid peroksida yang bertindak sebagai radikal bebas. SOD juga dapat mengkonversi Anion superoksida radikal bebas ($2O_2$) menjadi H_2O_2 sedangkan katalase mempromosikan konversi H_2O_2 ke H_2O dan O_2 .^{29,30} Sementara Mohebbi et al. melaporkan bahwa peningkatan Kegiatan SOD diikuti oleh peningkatan Glutathione peroxidase (GSPHx) aktivitas enzim.³¹

Pengikatan TNF- α ke TNFR1 dapat memicu jalur pensinyalan inflamasi. Pengikatan ini mengaktifkan faktor transkripsi nuklir faktor kappa B (NF- κ B) dan c-Jun/ATF-2 meningkatkan perekrutan leukosit termasuk monosit, sel B dan sel T.³² NF- κ B adalah faktor transkripsi yang terlibat dalam sintesis sitokin pro-inflamasi TNF- α . Allicin dalam Ekstrak SCGO telah terbukti menghambat NF- κ B aktivasi yang pada gilirannya menurunkan tingkat TNF- α . Allicin dapat mempromosikan peningkatan tingkat SOD bahwa efek yang dimediasi LDL teroksidasi pada sel dendritik dan pengenalan makrofag reseptor seperti

TLR4. Down-regulasi dari TLR4 dapat menurunkan produksi TNF- α . SCGO Juga mengandung ajoene yang memiliki anti-trombosis dan kegiatan anti-agregasi dengan mencegah pengikatan trombosit ke reseptor fibrinogen yang pada gilirannya mencegah pembentukan trombus di Penyakit aterosklerosis.³³

Pada penelitian yang dilakukan oleh Arifah et al. menunjukkan jika level serum TNF α pada hewan percobaan mengalami penurunan yang signifikan di aorta setelah mengkonsumsi ekstrak SGC dengan dosis 25 mg / kg BB dan 50 mg / kg BB. SCG secara signifikan juga menurunkan kadar kolesterol total, LDL dan trigliserida dalam serum darah dan meningkatkan jumlah lipid tak jenuh, seperti tercermin dari peningkatan kadar HDL. Serta meningkatkan level serum SOD dibandingkan pada group kontrol.⁵

Ringkasan

Aterosklerosis ditandai dengan terjadinya perubahan ukuran arteri yang disebabkan oleh terbentuknya plak aterosklerosis yang terdiri dari sel nekrosis, area kalsifikasi, akumulasi lipid yang dimodifikasi, sel otot polos, sel endotel, leukosit, dan *foam cell*. Patologi dapat dianggap sebagai respons *fibro-fatty*, proliferasi, inflamasi yang berlebihan terhadap kerusakan dinding arteri, yang melibatkan beberapa jenis sel.

Single Clove Garlic adalah tanaman tropis yang ditemukan di Indonesia dan sering digunakan sebagai obat herbal. Terdapat keterbatasan penelitian mengenai manfaat kesehatan dari SCG. SCG memiliki efek anti-aterosklerotik, seperti meningkatkan profil lipid darah, menghambat biosintesis kolesterol, menekan oksidasi low density lipoprotein (LDL), memodulasi tekanan

darah, menekan agregasi trombosit, menurunkan tingkat fibrinogen plasma dan meningkatkan aktivitas fibrinolitik. SCG mengandung Allicin, Allicin dan ajoene. Allicin adalah senyawa aktif yang dapat meningkatkan Aktivitas antioksidan endogen SOD. pada hewan percobaan mengalami penurunan yang signifikan di aorta setelah mengkonsumsi ekstrak SGC dengan dosis 25 mg / kg BB dan 50 mg / kg BB. SCG secara signifikan juga menurunkan kadar kolesterol total, LDL dan trigliserida dalam serum darah dan meningkatkan jumlah lipid tak jenuh.

Simpulan

Kandungan yang terdapat *Single Clove Garlic* yaitu Allicin dan ajoene, dapat meningkatkan antioksidan, menurunkan kadar kolesterol total, LDL, trigliserida dalam serum darah dan meningkatkan jumlah lipid tak jenuh. SGC dapat diberikan pada pasien dengan aterosklerosis.

Daftar Pustaka

1. Libby P, Ridker PM, Hansson GK. Progress and challenges in translating the biology of atherosclerosis [J]. *Nature*, 2011; 473 (1): 317-325.
2. Sobenin IA, Myasoedova VA, Iltchuk MI, Zhang DW, Orekhov AN. Therapeutic effects of garlic in cardiovascular atherosclerotic disease. *Chin J Nat Med*. 2019 Oct;17(10):721-728. WHO. 2017. Cardiovascular diseases (CVDs).
3. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Situasi Kesehatan Jantung. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia; 2014
4. Arifah SN, Atho'illah MF, Lukiati B, Lestari SR. Herbal Medicine from Single Clove Garlic Oil Extract Ameliorates Hepatic Steatosis and Oxidative Status in High Fat Diet Mice. *Malays J Med Sci*. 2020 Feb;27(1):46-56

5. Sayin FK, Buyukbas S, Basarali MK, Alp H, Toy H, Ugurcu V. Effects of *Silybum marianum* extract on high-fat diet induced metabolic disorders in rats. *Pol J Food Nutr Sci.* 2016;66(1):43–50.
6. Zheng G, Li H, Zhang T, Yang L, Yao S, Chen S, et al. Irisin protects macrophages from oxidized low density lipoprotein-induced apoptosis by inhibiting the endoplasmic reticulum stress pathway. *Saudi J Biol Sci.* 2018;25(5):849–857.
7. Singh UN, Kumar S, Dhakal S. Study of oxidative stress in hypercholesterolemia. *International Journal of Contemporary Medical Research.* 2017;4(5):1204–1207
8. Wong BW, Meredith A, Lin D, McManus BM. The biological role of inflammation in atherosclerosis. *Can J Cardiol.* 2012;28(6):631–641.
9. H. Tomkin G. LDL as a cause of atherosclerosis. *J Atheroscler Thromb.* 2012;5(1):13–21.
10. Singh UN, Kumar S, Dhakal S. Future prospect of garlic usage in clinical practice of hyperlipidemi : A review. *International Journal of Herbal Medicine,* 2015; 3(2), 38–43.
11. Farmawati, A., Kusuma, R. J., Iswara, B. S., & Utami, K. D. (2016). Addition of conjugated linoleic acid in whole milk improves lipid profile in high fat diet induced hypercholesterolemia of rats. *J. Med. Sci.,* 48(4), 185–192.
12. Mufida, Rahman, N., & Supriadi. (2018). Efek ekstrak daun alpukat (*persea americana* mill.) Dalam menurunkan kadar kolesterol darah pada mencit (*Mus musculus*). *Jurnal. Akademika Kimia.,* 7(1), 11–18.
13. Bharat P. Comparative analytical study of single bulb and multi bulb garlic (*Allium sativum* Linn.). *Int J Ayu Alt Med.* 2014;2(4):86–91.
14. Gaherwal S, Johar F, Wast N, Prakash MM. Anti-Bacterial Activities of *Allium Sativum* Against *Escherichia Coli*, *Salmonella Ser. Typhi* and *Staphylococcus Aureus*. *International Journal of Microbiological Research,* 2014;5(1): 19–22.
15. Purwaningsih E. *Bawang Putih.* Bandung: Ganeca Exact; 2005.
16. Naji KM, Al-Shaibani ES, Alhadi FA, Al-Soudi SA, D'souza MR. Hepatoprotective and antioxidant effects of single clove garlic against CCl₄-induced hepatic damage in rabbits. *BMC Complement Altern Med.* 2017;17(1):1–12.
17. Lestari SR, Atho'llah MF, Christina YI, Rifa'i M. Single garlic oil modulates T cells activation and proinflammatory cytokine in mice with high fat diet. *J Ayurveda Integr Med.* 2020 Oct-Dec;11(4):414-420.
18. Gimbrone MA Jr, Topper JN, Nagel T, Anderson KR, Garcia-Cardena G: Endothelial dysfunction, hemodynamic forces, and atherogenesis. *Ann N Y Acad Sci* 2000, 902:230–239. discussion 239–240
19. Frostegård J. Immunity, atherosclerosis and cardiovascular disease. *BMC Med.* 2013 May 1;11:117.
20. Ilhan F. Atherosclerosis and the role of immune cells. *World J Clin Cases* 2015;3(4):345
21. Greig FH, Kennedy S, Spickett CM: Physiological effects of oxidized phospholipids and their cellular signaling mechanisms in inflammation. *Free Radic Biol Med* 2012, 52:266–280.
22. Tall AR, Yvan-Charvet L. Cholesterol, inflammation and innate immunity. *Nat Rev Immunol.* 2015;15(2):104–116.
23. Jovinge S, Ares MPS, Kallin B, Nilsson J. Human monocytes/macrophages release TNF- α in response to Ox-LDL. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1996;16(12):1573–1579.
24. Yu Z, Xu H, Yu X, Sui D, Lin G. Hypolipidemic effects of total flavonoids

- extracted from the leaves of *Actinidia kolomikta* in rats fed a high-fat diet. *Iran J Basic Med Sci.* 2017;20:1141–1148
25. Lestari SR, Rifa'i M. Daily Administration of Single Garlic Oil Extract in Mice as Sub-Chronic Toxicity Assesment. *The 5th International Conference on Biological Sciences.* 2017.
 26. El-Sabban F, Abouazra H. Effect of garlic on atherosclerosis and its factors [J]. *East Mediterr Health J,* 2008, 14(1): 195- 205.
 27. Gao C, Jiang X, Wang H, Zhao Z, Wang W. Drug metabolism and pharmacokinetics of organosulfur compounds from garlic. *J Drug Metab Toxicol.* 2013;4(5):1–10.
 28. Nimse SB, Pal D. Free radicals, natural antioxidants, and their reaction mechanisms. *RSC Adv.* 2015;5(35):27986–28006.
 29. Cristiana F, Elena A, Nina Z. Superoxide dismutase: therapeutic targets in SOD related pathology. *Health.* 2014;6(10):975–988.
 30. Mohebbi A, Nematollahi A, Dorcheh EE, Asad FG. Influence of dietary garlic (*Allium sativum*) on the antioxidative status of rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*). *aquaculture research.* 2012;43(8):1184–1193.
 31. Cicha I, Urschel K. TNF- α in the cardiovascular system: from physiology to therapy. *Int J Infereron Cytokine Mediator Res.* 2015;7:9–25.
 32. Ugwu CE, Suru SM. The functional role of garlic and bioactive components in cardiovascular and cerebrovascular health: what we do know. *J Biosci Meds.* 2016;4(10):28–42.