

Potensi Buah Plum Hitam (*Syzygium cumini*) dalam Mencegah Penyakit Neurodegeneratif pada Menopause

Black Plum (*Syzygium cumini*)'s Potential in Preventing Neurodegenerative Disorders on Menopause

Natania Faustine Santoso^{1,*}, I Gusti Nyoman Sri Wiryawan², I Wayan Sugiritama², I Gusti Ayu Dewi Ratnayanti²

¹Program Studi Sarjana Kedokteran, Fakultas Kedokteran, Universitas Udayana, Bali, Indonesia

²Departemen Histologi Fakultas Kedokteran Universitas Udayana, Bali, Indonesia

*Email Korespondensi: natianasantoso@student.unud.ac.id

Abstrak

Abstract

Neurodegenerative disorders are disorders caused by a progressive decline in the structure and function of neurons. Preliminary data shows that menopausal women with increasing age are more susceptible to neurodegenerative disorders. Neurodegenerative disorders in menopause are caused by a decrease in estrogen levels as an antioxidant and neuroprotective agent, causing an increase in oxidative stress. Therefore, a natural alternative approach is needed to slow down the occurrence of neurodegenerative disorders in menopausal women. This literature review study was carried out by data searching through Science Direct, Elsevier, and Google Scholar over the last 20 years (2004-2023). From 66 appropriate sources, results were obtained that the phytochemical content of black plum has the potential to prevent neurodegenerative disorders during menopause.

Keywords: Black plum, menopause, neurodegenerative disorders

Diterima: 19 Februari 2024

Disetujui: 31 Oktober 2024

DOI: <https://doi.org/10.25026/jsk.v6i5.2327>



Copyright (c) 2024, Jurnal Sains dan Kesehatan (J. Sains Kes.).
Published by Faculty of Pharmacy, University of Mulawarman, Samarinda, Indonesia.
This is an Open Access article under the CC-BY-NC License.

Cara Sitasi:

Santoso, N. F., Wiryawan, I. G. N. S., Sugiritama, I. W., Ratnayanti, I. G. A. D., 2024. Potensi Buah Plum Hitam (*Syzygium cumini*) dalam Mencegah Penyakit Neurodegeneratif pada Menopause. *J. Sains Kes.*, **6**(5). 820-831.
DOI: <https://doi.org/10.25026/jsk.v6i5.2327>

1 Pendahuluan

Menurut *Global Health Estimates 2019* yang diterbitkan oleh *World Health Organization*, ada 2.299.308 kematian akibat penyakit neurodegeneratif di seluruh dunia. Dari keseluruhan kasus, 57,76% di antaranya terjadi pada wanita dengan usia lebih dari 30 tahun. Pertambahan kelompok usia menunjukkan kenaikan signifikan pada jumlah kematian akibat penyakit neurodegeneratif di seluruh dunia. Di Asia Tenggara, terdapat 331.608 kasus kematian akibat penyakit neurodegeneratif dengan 52,5% di antaranya terjadi pada wanita lebih dari 30 tahun. Tren kenaikan jumlah kasus juga terjadi seiring pertambahan kelompok usia [1].

Menopause merupakan akhir masa menstruasi wanita akibat hilangnya aktivitas folikuler ovarium [2]. Pada wanita usia menopause, kadar estrogen mengalami penurunan. Seiring dengan penurunan jumlah estrogen, tingkat antioksidan dalam tubuh pun menurun [3]. Ketidakseimbangan jumlah antioksidan dengan oksidan menyebabkan terjadinya stres oksidatif. Dalam keadaan stres oksidatif yang tinggi, kinerja sel neuron dapat mengalami penurunan. Akibatnya, wanita usia menopause rentan terhadap penyakit neurodegeneratif [4].

Plum hitam (*Syzygium cumini*) merupakan salah satu buah tropis yang tumbuh subur di Indonesia [5]. Buah ini dapat ditemukan di pasar tradisional dengan harga berkisar antara Rp 35.000 hingga Rp 40.000 per kilonya. Dengan harga yang relatif terjangkau, buah plum hitam dinilai dapat memberikan efek positif bagi tubuh karena kandungan fitokimianya yang beragam. Penelitian menyebutkan bahwa buah plum hitam (*Syzygium cumini*) memiliki kandungan

antosianin, asam fenolat, tanin, dan karotenoid [6]. Studi terdahulu menyatakan bahwa antioksidan dapat ditemukan pada berbagai macam tanaman dalam bentuk kelompok fenolik (asam ferulat, vanillin, asam galat, asam kafeat, flavonoid, tanin), vitamin (vitamin E dan C), dan karotenoid [7]. Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Gibbert *et al.*, plum hitam (*Syzygium cumini*) memiliki total komponen fenolik sebesar lebih dari 500 mg GAE/100 g. Jumlah komponen fenolik yang tinggi ini berpotensi meningkatkan aktivitas antioksidan pada buah plum hitam [6]. Sebagai tanaman yang kaya antioksidan, potensi pemanfaatan plum hitam (*Syzygium cumini*) untuk mencegah penyakit neurodegeneratif pada wanita menopause sangatlah besar.

2 Penyakit Neurodegeneratif

Penyakit neurodegeneratif merupakan gangguan yang disebabkan oleh penurunan struktur dan fungsi neuron secara progresif. Gangguan ini dapat disertai dengan kematian sel neuron yang menyebabkan penurunan komunikasi antarsel saraf. Hal ini mengakibatkan penurunan kemampuan motorik, berbicara, memori, dan intelektual penderitanya [8,9]. Penyakit neurodegeneratif menjadi penyakit substansial dan beban kesehatan pada populasi masyarakat di seluruh dunia. Alzheimer, Parkinson, dan *amyotrophic lateral sclerosis* (ALS) merupakan tiga penyakit neurodegeneratif dengan jumlah kasus terbanyak di dunia. Prevalensi kasus penyakit neurodegeneratif mengalami peningkatan seiring bertambahnya usia. Oleh karena itu, jumlah kasus penyakit neurodegeneratif diperkirakan akan bertambah secara signifikan seiring peningkatan rentang hidup individu pada berbagai negara [10].

Alzheimer merupakan tipe paling umum dari demensia. Sebesar 60-70% kasus demensia disebabkan oleh penyakit Alzheimer [11]. Saat ini, Alzheimer dan demensia menjadi penyebab utama kematian ketujuh di dunia, serta penyebab utama disabilitas dan ketergantungan pada populasi tua [12]. Penyakit Alzheimer dicirikan dengan adanya gangguan kognitif yang berkaitan dengan fungsi memori, bahasa, visuo-spasial, dan eksekutif. Selain itu, penderita Alzheimer juga menunjukkan disfungsi olfaktori, gangguan tidur, kejang, serta gangguan motorik, perilaku, dan psikologis [13].

Patogenesis penyakit Alzheimer dapat dijelaskan dalam dua hipotesis, yaitu hipotesis *amyloid cascade* dan *tau hyperphosphorylation*. Hipotesis *amyloid cascade* melibatkan peranan *beta-amyloid* ($A\beta$) yang merupakan protein transmembran produk hidrolisis *A\beta precursor protein* (APP) melalui jalur *amyloidogenic* [14]. Studi menunjukkan bahwa peningkatan stres oksidatif memiliki hubungan positif terhadap produksi $A\beta$. Mekanisme ini terjadi karena stres oksidatif mengakibatkan penurunan aktivitas *alpha secretase*, serta peningkatan ekspresi dan aktivasi *beta-secretase* dan *gamma-secretase*. *Beta-secretase* dan *gamma-secretase* merupakan enzim yang berperan penting dalam pembentukan $A\beta$ dari APP [15]. $A\beta$ yang diproduksi ini akan tersimpan dalam hipokampus dan segmen basal dalam bentuk *neurotoxic amyloid plaque* dan menyebabkan perekrutan lebih banyak $A\beta$ untuk membentuk agregat *insoluble*. Perekrutan ini akan menyebabkan kerusakan mitokondria, ketidakstabilan homeostasis, dan disfungsi sinaps. Mikroglia dan astrosit akan teraktivasi, serta menginduksi reaksi inflamasi dan oksidasi. Pada akhirnya, terjadilah disfungsi neuron dan apoptosis yang berakhir pada Alzheimer [14]. Hipotesis *tau hyperphosphorylation* melibatkan peranan protein τ (protein tau) dalam patogenesis Alzheimer. Protein τ bertugas untuk menjaga stabilitas mikrotubulus. Pada lingkungan yang kaya $A\beta$, protein τ yang melakukan kontak dengan kinase akan mengalami hiperfosforilasi [16]. Selain itu, stres oksidatif dinilai memiliki peranan yang penting dalam terjadinya *tau hyperphosphorylation*. *Tau hyperphosphorylation* yang diinduksi oleh stres oksidatif terjadi melalui interaksi langsung antara protein τ kinase dan fosfat (*glycogen*

synthase kinase-3 beta/GSK-3\beta dan *protein phosphatase 2A/PP2A*). Studi menunjukkan bahwa stres oksidatif akan meningkatkan aktivitas GSK-3 β dan menghambat aktivitas PP2A yang dapat menyebabkan *tau hyperphosphorylation* [17]. Hal ini mengakibatkan ketidakstabilan tubulus yang mengarah pada pembentukan *neurofibrillary tangles* (NFTs). Kehadiran NFTs menyebabkan hilangnya komunikasi neuron dan proses persinyalan. Pada akhirnya, hal ini akan mengakibatkan apoptosis dan Alzheimer [16].

Faktor risiko utama terjadinya Alzheimer adalah pertambahan usia. Data menunjukkan bahwa risiko terjadinya Alzheimer mencapai angka 50% pada individu dengan usia lebih dari 85 tahun. Dari segi jenis kelamin, perempuan lebih rentan terhadap Alzheimer karena tingginya angka harapan hidup dan penurunan tingkat estrogen semasa menopause [18]. Selain faktor usia dan jenis kelamin, gen Apolipoprotein E (APOE), APP, *Presenilin 1* (PSEN 1), dan *Presenilin 2* (PSEN2), diabetes melitus, hipertensi, obesitas, kolesterol *high-density lipoprotein* (HDL) rendah, hilangnya pendengaran, cedera otak traumatis, depresi, aktivitas fisik rendah, isolasi sosial, serta polusi udara juga menjadi faktor risiko penyakit Alzheimer dan demensia. Alzheimer dapat bersifat sporadik maupun familial. Alzheimer sporadik menyumbang 90% kasus dari total kasus Alzheimer. Kasus ini terjadi akibat keberadaan gen APOE setelah individu memasuki usia 65 tahun. Alzheimer familial merupakan kondisi genetik yang bersifat autosomal dominan akibat mutasi gen pengode APP, PSEN1, dan PSEN2 yang umumnya terjadi sebelum usia 65 tahun [19,20]. Diagnosis Alzheimer dilakukan dengan menggunakan kriteria *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM) atau *National Institute on Aging and the Alzheimer's Association* (NIA-AA) [13]. Selain itu, diagnosis dapat dilakukan dengan tes neuropsikologi, *neuroimaging*, serta pemantauan *biomarker beta-amyloid* dan protein τ [16].

Parkinson merupakan penyakit neurodegeneratif dengan prevalensi terbesar kedua setelah Alzheimer. Penyakit ini disebabkan karena hilangnya neuron dopaminergik pada substansi nigra [21]. Umumnya, penyakit Parkinson menyerang pada golongan usia lebih dari 60 tahun [22].

Parkinson dimanifestasikan dalam gejala motorik dan nonmotorik. Manifestasi klinis motorik utama dari penderita Parkinson adalah tremor, bradikinesia, ketidakstabilan postural, dan rigiditas. Manifestasi klinis nonmotorik lainnya meliputi penurunan fungsi kognitif, depresi, kecemasan, gangguan tidur, dan disautonomia [23].

Sampai saat ini, model patogenesis Parkinson masih belum dapat dipastikan. Meskipun demikian, penelitian menunjukkan bahwa stres oksidatif akibat metabolisme dopamin, disfungsi mitokondria, dan neuroinflamasi merupakan patogenesis dari Parkinson, dengan disfungsi mitokondria sebagai sumber utamanya. Pada kondisi patologis, saat tingkat dopamin sitosolik di luar *synaptic vesicle* meningkat, terjadi pembentukan *quinone*. *Quinone* menyebabkan perubahan pada protein-protein yang terkait dengan Parkinson, seperti α -synuclein (α -syn), parkin (*E3 ubiquitin protein ligase*), DJ-1 (PARK7), *superoxide dismutase type 2* (SOD2), dan *ubiquitin carboxyl-terminal hydrolase isozyme L1* (UCH-L1). Perubahan yang terjadi mengakibatkan inaktivasi enzim *tyrosine hydroxylase* (TH) dan disfungsi mitokondria otak. Dalam kondisi besi berlebih, *quinone* juga dapat berubah menjadi neuromelanin yang terlibat dalam produksi *reactive oxygen species* (ROS) dan meningkatkan proses neuroinflamasi akibat aktivasi mikroglia [24]. Tanda-tanda stres oksidatif pada penderita Parkinson sangatlah tinggi. Studi menunjukkan bahwa penumpukan α -syn dapat menghambat aktivitas kompleks I mitokondria. Sebagai akibat, antioksidan intrinsik akan menurun dan produk oksidatif akan meningkat secara signifikan. Peningkatan stres oksidatif menyebabkan apoptosis karena pelepasan sitokrom C yang bersifat proapoptotik dari mitokondria disfungsi [24-26].

Selain pertambahan usia, faktor risiko yang meningkatkan terjadinya Parkinson adalah faktor genetik dan lingkungan. Individu dengan mutasi pada gen *parkin RBR E3 ubiquitin protein ligase* (PRKN) dan *PTEN-induced kinase 1* (PINK1) memiliki peluang besar untuk mengalami Parkinson yang diturunkan secara autosomal resesif. Faktor genetik ini dinilai memiliki peranan yang lebih besar pada penyakit Parkinson *early-onset*. Meskipun demikian, dari keseluruhan kasus, hanya 15%

kasus Parkinson yang bersifat familial. Paparan bahan beracun, seperti neurotoksin *1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine* (MPTP) dan pestisida, juga dapat meningkatkan risiko terjadinya Parkinson. Penelitian lain menunjukkan bahwa cedera otak traumatis juga dapat meningkatkan risiko terjadinya Parkinson. Diagnosis Parkinson dilakukan dengan melakukan *magnetic resonance imaging* (MRI), tes genetik, tes olfaktori dan fungsi autonomi, serta analisis tremor. Biomarker α -syn juga dapat digunakan untuk mendeteksi Parkinson [10,21,27].

Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) merupakan penyakit neurodegeneratif yang menyerang *upper motor neuron* (UMN) dan *lower motor neuron* (LMN) sehingga menyebabkan paralisis dan kematian akibat kegagalan sistem respirasi dalam dua hingga tiga tahun. Penyakit ini menyerang pada usia 56 hingga 70 tahun [28]. Manifestasi klinis dari ALS adalah kelemahan otot progresif, atrofi otot, fasikulasi, kram otot, kekakuan otot, dan perlambatan pergerakan. ALS yang menyerang UMN ditandai dengan hiperrefleks, peningkatan tonus otot, dan perlambatan pergerakan. Tanda ALS yang menyerang LMN meliputi kelemahan otot, atrofi, fasikulasi, dan penurunan tonus otot [29].

Pemahaman mengenai patogenesis ALS masih sangat terbatas. Studi menunjukkan bahwa ALS disebabkan karena peningkatan kalsium intraseluler, eksitotoksik glutamat, dan radikal bebas. Peneliti percaya bahwa perubahan homeostasis kalsium, radikal bebas, dan eksitotoksitas glutamat berpartisipasi terhadap *cell-injury cascade* yang menyebabkan ALS. Perubahan pada parameter yang satu dapat mengubah parameter yang lain sehingga dapat meningkatkan dan mempropagasi *cascade*. Perubahan ini akan memengaruhi struktur neuron motorik, seperti mitokondria atau neurofilamen, serta memengaruhi produksi energi dan aliran aksoplasmik. Akibatnya, *cascade* ireversibel akan terinduksi dan menyebabkan kematian sel [30].

Sebesar 90% kasus ALS merupakan kasus sporadik dan 10% sisanya merupakan kasus familial. Studi terdahulu menunjukkan bahwa ALS disebabkan oleh faktor genetik, lingkungan, dan usia [10,28]. Ada 25 gen yang dikaitkan dengan keberadaan ALS dengan tiga gen utama meliputi *superoxide dismutase type 1* (SOD1),

TAR-DNA binding protein (TAR-DBP), dan C9orf72. Mutasi gen SOD1 berkontribusi sebesar 20% pada munculnya kasus ALS familial dan 10% pada kasus nonfamilial. Faktor risiko yang berasal dari lingkungan meliputi pekerjaan, aktivitas fisik, trauma kepala, dan polusi udara [10,28,31]. Diagnosis ALS dilakukan dengan melakukan pemeriksaan riwayat kesehatan pasien, pemeriksaan fisik, tes elektrodagnostik dengan jarum elektromiografi (EMG), dan *neuroimaging* [29].

3 Menopause

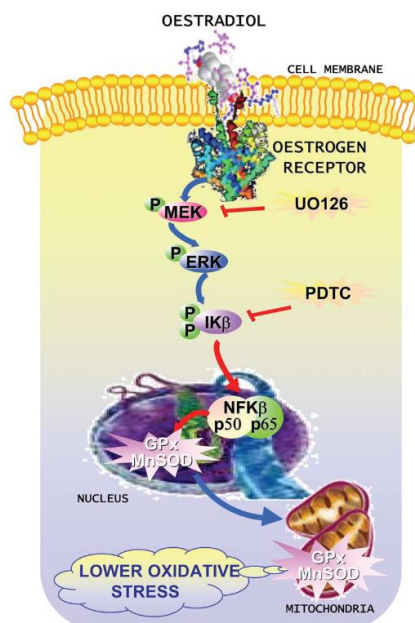
Seiring bertambahnya usia, siklus seksual seorang wanita mengalami perubahan. Pada usia 30 tahun akhir, seorang wanita mulai mengalami penurunan aktivitas folikel ovarium. Siklus seksual menjadi tidak teratur dan ovulasi seringkali gagal terjadi. Hilangnya aktivitas folikel ovarium secara penuh terjadi pada usia 50 tahun awal. Peristiwa ini dikenal dengan sebutan menopause dan ditandai dengan berhentinya menstruasi [32,33].

Selama masa reproduksi, ada sekitar 400 folikel primordial yang mengalami maturasi dan ovulasi, serta ratusan ribu ovum mengalami degenerasi. Pada pertengahan usia 40 tahun, jumlah folikel primordial yang dapat distimulasi oleh *follicle stimulating hormone* (FSH) dan *luteinizing hormone* (LH) menurun. Seiring dengan penurunan jumlah folikel primordial, produksi hormon estrogen oleh ovarium pun menurun. Ketika produksi estrogen lebih rendah daripada nilai kritis, estrogen tidak lagi dapat menghambat produksi FSH dan LH sehingga hormon ini diproduksi dalam jumlah besar dan terus menerus [32].

Karena pentingnya peranan estrogen dalam tubuh manusia, penurunan hormon ini dinilai dapat menyebabkan penurunan kualitas hidup [34]. Salah satu peranan penting estrogen adalah sebagai komponen antioksidan dalam tubuh. Estrogen bekerja sebagai antioksidan dengan berikatan pada reseptor estrogen. Ikatan ini mengaktifkan jalur persinyalan yang menyebabkan fosforilasi MEK kinase (MEKK), aktivasi MAPK or ERK kinase (MEK), dan fosforilasi *extracellular signal-regulated kinases* (ERK). *Phospho-ERK* memicu terjadinya fosforilasi *i kappa beta* (IK β) yang akan mengaktifasi *nuclear factor kappa B* (NF- κ B). Komponen ini akan ditranslokasikan ke nukleus

dan menjadi pengatur ekspresi *Mangan superoxide dismutase* (MnSOD) dan *glutathione peroxidase* (GPx). Enzim-enzim tersebut akan meningkatkan efek antioksidan dari mitokondria. Semakin tinggi aktivitas enzim, semakin rendah pelepasan peroksida dari mitokondria. Dengan demikian, stres oksidatif dapat dicegah [35]. Gambar 1 menunjukkan mekanisme antioksidan pada estrogen.

Selain aktivitas antioksidan, estrogen juga memiliki efek neuroprotektif yang dapat meningkatkan plastisitas sinaptik, mengurangi pembentukan A β , dan melawan ekspresi faktor apoptotik. Efek neuroprotektif pada estrogen diperkirakan dimediasi oleh seladin-1. Sintesis kolesterol yang bergantung pada aktivitas enzimatik seladin-1 menjadi prekursor steroid yang dapat meningkatkan kolesterol sel dan sintesis estrogen [36]. Secara rinci, efek neuroprotektif hormon estrogen dan mekanisme aksinya dapat dilihat pada tabel 1.



Gambar 1 Mekanisme Antioksidan pada Estrogen. Diambil dari [35].

Tabel 1 Efek Neuroprotektif Estrogen dan Mekanisme Aksinya

Efek Neuroprotektif	Mekanisme Aksi
a. Meningkatkan ekspresi gen yang dapat mengoptimalkan kelangsungan hidup sel	a. Meningkatkan ekspresi gen antiapoptotik <i>B-cell lymphoma 2</i> (Bcl-2)
b. Melindungi dari stroke pada model hewan	b. Menurunkan ekspresi gen <i>Bcl-2 Associated Agonist of Cell Death</i>

c.	Mengurangi risiko penurunan kognitif otak dan defisit neurologis pada wanita	(BAD) yang merupakan gen antagonis Bcl-2
d.	Melindungi neuron terhadap stres oksidatif, toksisitas glutamat, penurunan glukosa, toksisitas fero sulfat (FeSO ₄), dan toksisitas Aβ	c. Meningkatkan aktivasi ERK dan <i>phosphoinositol-3-kinase</i> (PI3K)
e.	Efek antikonvulsan	d. Meningkatkan interaksi dengan p130 ^{Cas}
		e. Meningkatkan interaksi dengan striatin
		f. Meningkatkan <i>transforming growth factor-β</i> (TGF-β)

Sumber: [37]

Penurunan kadar estrogen menyebabkan seorang wanita mengalami sindrom klimaterik yang mengakibatkan ketidaknyamanan fisik, serta komplikasi psikologi, seksual, dan vasomotor. Pada masa ini, wanita seringkali mengalami "hot flushes" yang ditandai dengan kemerahan ekstrem pada kulit, sensasi psikis dispnea, lekas marah, kelelahan, kecemasan, serta penurunan kekuatan dan kalsifikasi tulang [32,38].

4 Hubungan Penyakit Neurodegeneratif dengan Menopause

Prevalensi penyakit neurodegeneratif mengalami peningkatan seiring pertambahan usia individu [10]. Data pendahulu menunjukkan kenaikan jumlah penderita penyakit demensia pada kelompok usia yang lebih tinggi, dengan prevalensi total 35,9% pada kelompok usia > 90 tahun. Selain itu, kemungkinan seorang wanita untuk mengalami demensia juga lebih tinggi dibandingkan dengan laki-laki. Hal ini menunjukkan bahwa seorang wanita dengan usia yang semakin tinggi lebih rentan terhadap penyakit demensia [12].

Penelitian lain pada penyakit Parkinson juga menunjukkan bahwa prevalensi penderita Parkinson mengalami peningkatan seiring pertambahan kelompok usia. Pada penelitian tahun 1995, ditunjukkan bahwa pertambahan kelompok usia berhubungan positif dengan pertambahan prevalensi penderita Parkinson. Dalam kaitannya dengan jenis kelamin, seorang wanita lebih rentan terhadap serangan penyakit Parkinson dibandingkan dengan laki-laki setelah memasuki usia 75 tahun dengan prevalensi 3,4% [39]. Belum ada penelitian baru mengenai prevalensi Parkinson berdasarkan kelompok umur dan jenis kelamin.

Pada penyakit ALS, prevalensi penderita menunjukkan jumlah yang lebih tinggi pada laki-laki. Meskipun demikian, pada kelompok usia lebih dari 55 tahun, rasio penderita laki-laki terhadap wanita mengalami penurunan sehingga hampir mencapai rasio seimbang pada populasi usia di atas 65 tahun. Ada perbedaan signifikan antara proporsi perempuan yang mengalami ALS pada masa pre-menopause (30,11%) dan masa pasca-menopause (43,66%) [40].

Ada beberapa faktor yang berpengaruh terhadap tingginya tingkat prevalensi penyakit neurodegeneratif pada individu dengan jenis kelamin yang berbeda. Salah satu faktor penting yang terlibat adalah hormon estrogen. Penelitian terdahulu menunjukkan bahwa 17β-estradiol, salah satu jenis hormon estrogen, dapat menginduksi *long-term potentiation* (LTP) dan meningkatkan densitas sel saraf pada hipokampus. Hormon ini juga mencegah terjadinya kematian sel neuron yang disebabkan oleh stres oksidatif. Penurunan kadar 17β-estradiol menyebabkan disfungsi hipokampus, serta penurunan performa belajar dan memori [41]. Selain itu, efek neuroprotektif hormon estrogen ditunjukkan dengan kemampuan meningkatkan *B-cell lymphoma 2* (Bcl-2), *B-cell lymphoma-extra large* (Bcl-XL), dan *heat shock protein 70* (Hsp 70), serta menurunkan protein *Bcl-2 associated X* (Bax) untuk mencegah kematian sel neuron akibat Aβ, agen patogenik penyebab Alzheimer. Studi pada hewan coba tikus menunjukkan bahwa 17β-estradiol meningkatkan sekresi *soluble APPβ* (sAPPβ) melalui protein kinase C. Percobaan ini menunjukkan bahwa estrogen dapat menekan neurotoksisitas Aβ. Penelitian lain menunjukkan bahwa 17β-estradiol dapat menstimulasi ekspresi *glial cell-line-derived neurotrophic factor* (GDNF) dan melindungi neuron dopaminergik dari toksisitas 6-hidroksidopamin pada penyakit Parkinson [42,43]. Hal ini menunjukkan peranan penting hormon estrogen dalam perkembangan dan permulaan penyakit neurodegeneratif.

Peristiwa menurunnya kadar estrogen selama menopause dinilai berkaitan dengan mekanisme stres oksidatif. Sebagai bagian dari proses penuaan, menopause menyebabkan terjadinya peningkatan disfungsi mitokondria. Hal ini menyebabkan produksi ROS meningkat. Efek neuroprotektif estrogen pun mengalami

penurunan seiring penurunan kadar estrogen pada wanita menopause [42]. Selain itu, penurunan aktivitas estrogen sebagai molekul antioksidan juga berperan dalam peningkatan stres oksidatif yang disebabkan oleh ketidakseimbangan spesies reaktif dan antioksidan. Peningkatan stres oksidatif dapat menyebabkan terjadinya kematian sel neuron. Hal inilah yang menyebabkan timbulnya beberapa karakteristik patologis pada wanita usia lanjut [41,44]. Salah satu di antaranya adalah penyakit neurodegeneratif.

Sebagai organ penting yang memiliki peran aktif dalam kehidupan manusia, otak rentan terhadap stres oksidatif. Otak membutuhkan oksigen dalam jumlah 20% lebih tinggi dibandingkan dengan organ tubuh lainnya. Selain itu, tingginya komponen *redox-active metals* mengakibatkan otak berpartisipasi dalam pembentukan ROS. Pada kondisi normal, kehadiran molekul antioksidan dalam tubuh dapat melawan komponen ROS dan mempertahankan kondisi lingkungan seluler. Hal ini dilakukan dengan menetralisasi radikal bebas. Akan tetapi, penurunan kadar estrogen yang berperan sebagai antioksidan menyebabkan proses ini tidak dapat berlangsung dengan baik pada wanita menopause. Sebagai akibat, tingginya kadar ROS menyebabkan terjadinya stres oksidatif. Akibatnya, terjadi kerusakan neuron yang mengarah pada timbulnya penyakit neurodegeneratif [45].

5 Plum Hitam (*Syzygium cumini*)

Plum hitam (*Syzygium cumini*) merupakan tanaman obat-obatan yang berasal dari India.

Tanaman ini juga dikenal dengan sebutan jambul atau plum jawa. Secara alami, tanaman ini tumbuh subur di daerah tropis, seperti Thailand, Filipina, Madagaskar, dan Indonesia. Plum hitam biasa digunakan untuk pengobatan tradisional karena memiliki kemampuan antioksidan, antiinflamasi, antimikroba, antibakteri, dan antijamur [46,47]. Tingkatan taksonomi tanaman plum hitam (*Syzygium cumini*) adalah sebagai berikut [48].

Kingdom : Plantae
 Subkingdom : Tracheobionta
 Superdivisi : Spermatophyta
 Divisi : Magnoliophyta
 Kelas : Magnoliopsida
 Subkelas : Rosidae
 Ordo : Myrtales
 Famili : Myrtaceae
 Genus : *Syzygium* P. Br. ex Gaertn
 Spesies : *Syzygium cumini* (L.) Skeels

Plum hitam (*Syzygium cumini*) merupakan buah yang kaya dengan komponen fitokimia. Buah ini mengandung vitamin C dan 74 komponen fenolik lainnya yang meliputi antosianin, asam fenolik, flavonoid, tanin, serta karotenoid. Kadar dan jenis komponen yang terkandung dalam buah plum hitam (*Syzygium cumini*) dapat dilihat pada Tabel 2. Tingginya kadar antosianin, asam fenolik, flavonoid, tanin, karotenoid, dan vitamin C menjadi penanda utama potensi antioksidan suatu buah [6,49,50]. Kandungan kelompok fenolik dan flavonoid menandakan adanya potensi fitoestrogen pada sebuah tanaman [51].

Tabel 2 Profil Fitokimia Plum Hitam (*Syzygium cumini*)

Konten (Unit per 100 g)	Komponen	Referensi		
Antosianin (276,7 mg)	Delphinidin 3,5-diglucoside	[6,52,53]		
	Cyanidin 3,5-diglucoside			
	Petunidin 3,5-diglucoside			
	Peonidin 3,5-diglucoside			
	Delphinidin 3-glucoside			
	Malvidin 3,5-diglucoside			
	Delphinidin acetyl-diglucoside			
	Peonidin-3,5-diglycoside			
	Petunidin 3-glucoside			
	Malvidin 3-glucoside			
	Asam fenolik (148,3 mg GAE)		Galloyl-glucose ester	[6,52,53]
			Ellagic acid	
			Gallic acid	

Chlorogenic acid
 p- coumaric acid
 Vanillic acid
 Ferulic acid
 Syringic acid 3,4-dihydroxybenzoic acid
 Catechin
 Epicatechin
 Epigallocatechin
 Gallocatechin
 Laricitrin-3-O-galactoside
 Laricitrin-3-O-glucoside
 Myricetin
 Myricetin-3-O-galactoside
 Myricetin-3-O-glucoside
 Myricetin-3-O-pentoside
 Myricetin-3-O-rhamnoside
 Quercetin

Flavonoid (91,2 mg CE)	Rutin	[6,52,53]
	Syringetin-3-O-galactoside	
	Syringetin-3-O-glucoside	
	Dihydroquercetin diglucoside	
	Dihydromyricetin diglucoside-methyl-dihydromyricetin	
	Diglucoside	
	Dimethyl-dihydromyricetin	
	Diglucoside	
	Myricetin glucoside	
	Myricetin pentoside	
Tanin (3,9 mg TAE)	Myricetin rhamnoside	[6,52]
	Myricetin acetyl-rhamnoside	
	Myricetin	
	Gallotannins	
Karotenoid (0,09 mg)	Ellagitannins	[6,52]
	All-trans-lutein	
	All-trans-β-carotene	
	Phytoene	

Catatan: AA – Ascorbic Acid
 CE – Catechin Equivalent
 GAE – Gallic Acid Equivalent
 TAE – Tannic Acid Equivalent

Sumber: [6], [52], [53]

6 Potensi Plum Hitam (*Syzygium cumini*) dalam Mengatasi Penyakit Neurodegeneratif pada Menopause

Kandungan fitokimia yang beragam dalam buah plum hitam (*Syzygium cumini*) mengakibatkan buah ini digunakan sebagai alternatif pengobatan herbal [46,54]. Aktivitas antioksidan pada buah plum hitam (*Syzygium cumini*) dinilai dengan metode *2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl* (DPPH), *Ferric Reducing Ability* (FRAP), *Trolox Equivalent Antioxidant Capacity* (TEAC), dan *Oxygen Radical Absorbance Capacity* (ORAC) [55]. Aktivitas fitoestrogen dinilai dari kemampuan senyawa untuk membentuk ikatan dengan minimal dua asam amino His 475 dan Glu 305 dari tiga asam amino yang diikat oleh gugus farmakofor 17β-estradiol pada reseptor estrogen β (ERβ) [56]. Tabel 3 menunjukkan potensi antioksidan dan fitoestrogen pada plum hitam (*Syzygium cumini*).

Tabel 3 Potensi Antioksidan dan Fitoestrogen Plum Hitam (*Syzygium cumini*)

Potensi	Penemuan
Antioksidan	a. Kandungan flavonoid, antosianin, dan kelompok fenolik menunjukkan aktivitas antioksidan yang tinggi.
	b. Tanin memiliki aktivitas <i>radical scavenging</i> terhadap DPPH dan <i>ferric reducing/antioxidant power</i> .
	c. Ekstrak plum hitam (<i>Syzygium cumini</i>) yang kaya akan antosianin menunjukkan aktivitas

	<i>scavenging</i> radikal bebas yang beragam sesuai dengan nilai pH, dengan kecenderungan peningkatan aktivitas pada pH tinggi.
d.	Vitamin C, karotenoid, dan komponen fenolik memiliki kemampuan untuk menginaktivasi ROS.
	Plum hitam (<i>Syzygium cumini</i>) memiliki kemampuan antioksidan <i>in vitro</i> yang kuat terhadap DPPH, 2,2'-azino-bis (3-ethyl-benzothiazoline-6-sulphonic acid) (ABTS), dan radikal peroksil.
f.	Plum hitam (<i>Syzygium cumini</i>) meningkatkan regulasi transkripsi <i>peroxisome proliferator-activated receptor alpha</i> (PPARα), <i>peroxisome proliferator-activated receptor gamma</i> (PPARγ), dan <i>nuclear factor-erythroid factor 2-related factor 2</i> (Nrf2) sehingga meningkatkan status antioksidan.
	Komponen fenolik dan flavonoid berperan sebagai fitoestrogen dalam plum hitam (<i>Syzygium cumini</i>).
b.	Flavonol dapat bertindak sebagai <i>superoxide scavengers</i> dan memecah reaksi rantai radikal.

Sumber: [57], [58], [59], [60], [61], [62]

Penelitian terdahulu menyebutkan bahwa kandungan flavonoid, antosianin, dan komponen fenolik menunjukkan aktivitas antioksidan yang sangat kuat [54]. Sebagai salah satu buah yang kaya dengan komponen-komponen tersebut, plum hitam (*Syzygium cumini*) berpotensi menjadi sumber antioksidan alami untuk menangkal efek radikal bebas. Selain itu, keberadaan komponen yang berperan sebagai fitoestrogen juga meningkatkan aktivitas neuroprotektif dalam plum hitam (*Syzygium cumini*). Fitoestrogen dapat dimanfaatkan sebagai pengobatan alternatif dalam mengatasi defisiensi estrogen. Hal ini disebabkan karena fitoestrogen memiliki kemampuan untuk menggantikan fungsi alamiah estrogen. Oleh karena itu, fitoestrogen dinilai potensial untuk mengatasi penyakit neurodegeneratif pada wanita pascamenopause [56].

Aktivitas antioksidan dalam buah plum hitam (*Syzygium cumini*) dapat memerangkap ROS, membatasi produksi ROS dengan menghambat aktivitas enzim oksidatif dan *chelating trace element*, serta meningkatkan efektivitas antioksidan endogen. Selain itu, kandungan vitamin C dalam buah plum hitam (*Syzygium cumini*) dapat menembus *blood-brain barrier* dan memerangkap radikal bebas secara intraseluler maupun ekstraseluler [63]. Hal ini menyebabkan penurunan kadar radikal bebas atau komponen reaktif penyebab stres oksidatif dalam tubuh [55]. Flavonoid yang berasal dari

tanaman memiliki kemampuan untuk memblokir jalur toksisitas terkait usia yang menyebabkan penyakit neurodegeneratif [64]. Penelitian terdahulu menunjukkan bahwa kandungan flavonoid pada ekstrak semangi semak (*Lespedeza bicolor*) memberikan efek peningkatan memori pada model tikus Alzheimer yang diinduksi A β . Studi terdahulu menunjukkan bahwa antioksidan alami yang dikonsumsi dari makanan, seperti kurkumin, dapat menurunkan protein teroksidasi dan kadar A β pada otak [15]. Pada ubi jalar ungu (*Ipomoea batatas*), kandungan antosianin dilaporkan dapat melawan toksisitas yang diinduksi oleh A β pada sel PC12 [24].

Selain itu, studi menunjukkan bahwa fitoestrogen mampu melawan toksisitas A β yang dapat menyebabkan peroksidasi lipid pada membran sel neuron [65]. Penelitian Zhao *et al.* menunjukkan bahwa fitoestrogen memiliki efek neuroprotektif yang dapat mencegah gejala menopause pada tikus. Pemberian fitoestrogen selama sembilan bulan juga menunjukkan peningkatan memori rekognisi spasial dan mengurangi deposisi plak A β . Penelitian lain menunjukkan bahwa efek antioksidan gingseng korea (*Panax ginseng*) terbukti memiliki efek neuroprotektif terhadap toksisitas A β pada model Alzheimer sel dan tikus [66]. Pada tanaman *Ginkgo biloba*, kandungan flavonoid dapat menghambat aktivasi protein kinase C sehingga mampu menghilangkan oksida nitrat dan meningkatkan kelangsungan hidup sel hipokampus [57]. Berdasarkan hasil analisis penelitian terdahulu, peningkatan konsumsi plum hitam (*Syzygium cumini*) sebagai sumber antioksidan alami dapat menunda atau mengurangi perkembangan penyakit neurodegeneratif [63].

7 Kesimpulan

Menopause merupakan peristiwa hilangnya aktivitas folikel ovarium secara penuh yang ditandai dengan berhentinya menstruasi. Wanita usia menopause rentan terhadap penyakit neurodegeneratif. Penyakit neurodegeneratif pada menopause ini disebabkan oleh penurunan kadar estrogen sebagai antioksidan dan agen neuroprotektif sehingga menyebabkan peningkatan stres oksidatif.

Plum hitam (*Syzygium cumini*) mengandung antosianin, asam fenolik, flavonoid, tanin, karotenoid, dan vitamin C sehingga sangat potensial untuk mencegah penyakit neurodegeneratif yang terjadi pada masa menopause. Kandungan flavonoid, antosianin, komponen fenolik, dan vitamin C yang tinggi menunjukkan aktivitas antioksidan pada plum hitam (*Syzygium cumini*). Oleh karena itu, plum hitam (*Syzygium cumini*) berpotensi menjadi sumber antioksidan alami untuk menangkal efek radikal bebas. Selain itu, kandungan komponen fenolik dan flavonoid sebagai fitoestrogen memberikan efek neuroprotektif pada sel neuron. Peningkatan konsumsi plum hitam (*Syzygium cumini*) sebagai sumber antioksidan alami dan agen neuroprotektif dapat menunda atau mengurangi perkembangan penyakit neurodegeneratif. Dengan demikian, plum hitam dinilai sangat potensial untuk mencegah penyakit neurodegeneratif yang terjadi pada masa menopause.

8 Pernyataan

8.1 Kontribusi Penulis

Semua penulis berkontribusi dalam penulisan artikel ini.

8.2 Konflik Kepentingan

Tidak ada konflik kepentingan.

9 Daftar Pustaka

- [1] World Health Organization. Global health estimates: Leading causes of death. The Global Health Observatory, Explore a World of Health Data <https://www.who.int/Data/Gho/Data/Themes/Mortality-and-Global-Health-Estimates/Ghe-Leading-Causes-of-Death-2020:1-2>.
- [2] Ilankoon IMPS, Samarasinghe K, Elgán C. Menopause is a natural stage of aging: a qualitative study. BMC Womens Health 2021;21. <https://doi.org/10.1186/s12905-020-01164-6>.
- [3] Chandankhede M, Gupta M, Pakhmode S. Assessment of Psychological Status and Oxidative Stress in Postmenopausal Women: A Cross-Sectional Study. J Menopausal Med 2021;27. <https://doi.org/10.6118/jmm.20035>.
- [4] Birben E, Sahiner UM, Sackesen C, Erzurum S, Kalayci O. Oxidative stress and antioxidant defense. World Allergy Organization Journal

- 2012;5.
<https://doi.org/10.1097/WOX.0b013e3182439613>.
- [5] Agarwal P, Gaur PK, Tyagi N, Puri D, Kumar N, Kumar SS. An Overview of Phytochemical, Therapeutic, Pharmacological and Traditional Importance of *Syzygium cumini*. *Asian Journal of Pharmacognosy* 2019;3:5–17.
- [6] Gibbert L, Sereno AB, Andrade MTP de, Silva MAB da, Miguel MD, Montrucchio DP, et al. Nutritional composition, antioxidant activity and anticancer potential of *Syzygium cumini* (L.) and *Syzygium malaccense* (L.) fruits. *Research, Society and Development* 2021;10. <https://doi.org/10.33448/rsd-v10i4.13743>.
- [7] Lourenço SC, Moldão-Martins M, Alves VD. Antioxidants of natural plant origins: From sources to food industry applications. *Molecules* 2019;24. <https://doi.org/10.3390/molecules24224132>.
- [8] Berman T, Bayati A. What are Neurodegenerative Diseases and How Do They Affect the Brain? *Front Young Minds* 2018;6. <https://doi.org/10.3389/frym.2018.00070>.
- [9] Kovacs GG. Concepts and classification of neurodegenerative diseases. *Handb Clin Neurol*, vol. 145, 2018. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-802395-2.00021-3>.
- [10] Raghavan A, Shah ZA. Neurodegenerative disease. *Diet, Exercise, and Chronic Disease: The Biological Basis of Prevention* 2014:339–90. <https://doi.org/10.1201/b16783>.
- [11] World Health Organization. Global action plan on the public health response to dementia 2017 - 2025. 2017.
- [12] World Health Organization. Public health response to dementia. 2021.
- [13] Vally M, Kathrada F. Understanding alzheimer disease. *South African Family Practice* 2019;61. <https://doi.org/10.4102/safp.v61i2.4999>.
- [14] Fan L, Mao C, Hu X, Zhang S, Yang Z, Hu Z, et al. New Insights Into the Pathogenesis of Alzheimer's Disease. *Front Neurol* 2020;10:1–12. <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.01312>.
- [15] Zhao Y, Zhao B. Review Article Oxidative Stress and the Pathogenesis of Alzheimer ' s Disease. *Oxid Med Cell Longev* 2013;2013.
- [16] Tiwari S, Venkata A, Kaushik A, Adriana Y, Nair M. Alzheimer ' s Disease Diagnostics And Therapeutics Market. *Int J Nanomedicine* 2019;Jul 2019:5541–54.
- [17] Liu Z, Li T, Li P, Wei N, Zhao Z, Liang H, et al. The Ambiguous Relationship of Oxidative Stress, Tau Hyperphosphorylation, and Autophagy Dysfunction in Alzheimer's Disease. *Oxid Med Cell Longev* 2015;2015. <https://doi.org/10.1155/2015/352723>.
- [18] Cheignon C, Tomas M, Bonnefont-Rousselot D, Faller P, Hureau C, Collin F. Oxidative stress and the amyloid beta peptide in Alzheimer's disease. *Redox Biol* 2018;14:450–64. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2017.10.014>.
- [19] Bekris LM, Yu C-E, Bird TD, Tsuang DW. Genetics of Alzheimer's disease. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2010;23:213–27. <https://doi.org/10.1007/s10354-021-00819-9>.
- [20] Knopman DS, Amieva H, Petersen RC, Chételat G, Holtzman DM, Hyman BT, et al. Alzheimer disease. *Nat Rev Dis Primers* 2021;7. <https://doi.org/10.1038/s41572-021-00269-y>.
- [21] Bloem BR, Okun MS, Klein C. Parkinson's disease. *The Lancet* 2021;397:2284–303. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00218-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00218-X).
- [22] Kalia L V., Lang AE. Parkinson's disease. *The Lancet* 2015;386:896–912. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61393-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61393-3).
- [23] Hayes MT. Parkinson's Disease and Parkinsonism. *American Journal of Medicine* 2019;132. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2019.03.001>.
- [24] Focus M, Ullah R, Khan M, Shah SA, Saeed K, Kim MO. Natural Antioxidant Anthocyanins — A Hidden Therapeutic Candidate in Metabolic Disorders with 2019:1–32.
- [25] Alexander GE. Biology of Parkinson's disease: Pathogenesis and pathophysiology of a multisystem neurodegenerative disorder. *Dialogues Clin Neurosci* 2004;6:259–80. <https://doi.org/10.31887/dcns.2004.6.3/galexander>.
- [26] Dickson DW. Chapter 20: Neuropathology. 2008.
- [27] Tran J, Anastacio H, Bardy C. Genetic predispositions of Parkinson's disease revealed in patient-derived brain cells. *NPJ Parkinsons Dis* 2020;6. <https://doi.org/10.1038/s41531-020-0110-8>.
- [28] Martin S, Al Khleifat A, Al-Chalabi A. What causes amyotrophic lateral sclerosis? *F1000Res* 2017;6:1–10. <https://doi.org/10.12688/f1000research.10476.1>.
- [29] Masrori P, Van Damme P. Amyotrophic lateral sclerosis: a clinical review. *Eur J Neurol* 2020;27:1918–29. <https://doi.org/10.1111/ene.14393>.
- [30] Morgan S, Orrell RW. Pathogenesis of amyotrophic lateral sclerosis. *Br Med Bull* 2016;119:87–97. <https://doi.org/10.1093/bmb/ldw026>.

- [31] Longinetti E, Fang F. Epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis: An update of recent literature. *Curr Opin Neurol* 2019;32:771–6. <https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000000730>.
- [32] Hall JE, Hall ME. *Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology E-Book* 2020.
- [33] Ilankoon IMPS, Samarasinghe K, Elgán C. Menopause is a natural stage of aging: a qualitative study. *BMC Womens Health* 2021;21. <https://doi.org/10.1186/s12905-020-01164-6>.
- [34] The Iowa Clinic. *Life After Menopause: How to Live With the Effects of Low Estrogen* 2018.
- [35] Viña J, Lloret A. Why women have more Alzheimer's disease than men: Gender and mitochondrial toxicity of amyloid- β peptide. *Journal of Alzheimer's Disease* 2010;20. <https://doi.org/10.3233/JAD-2010-100501>.
- [36] Peri A. Neuroprotective effects of estrogens: The role of cholesterol. *J Endocrinol Invest* 2016;39:11–8. <https://doi.org/10.1007/s40618-015-0332-5>.
- [37] Siddiqui AN, Siddiqui N, Khan RA, Kalam A, Jabir NR, Kamal MA, et al. Neuroprotective Role of Steroidal Sex Hormones: An Overview. *CNS Neurosci Ther* 2016;22:342–50. <https://doi.org/10.1111/cns.12538>.
- [38] Syed Alwi SAR, Brohi IB, Awi I. Perception of menopause among women of Sarawak, Malaysia. *BMC Womens Health* 2021;21:1–10. <https://doi.org/10.1186/s12905-021-01230-7>.
- [39] De Rijk MC, Breteler MMB, Graveland GA, Ott A, Grobbee DE, Van Der Meche FGA, et al. Prevalence of parkinson's disease in the elderly: The rotterdam study. *Neurology* 1995;45. <https://doi.org/10.1212/WNL.45.12.2143>.
- [40] Manjaly ZR, Scott KM, Abhinav K, Wijesekera L, Ganesalingam J, Goldstein LH, et al. The sex ratio in amyotrophic lateral sclerosis: A population based study. *Amyotrophic Lateral Sclerosis* 2010;11:439–42. <https://doi.org/10.3109/17482961003610853>.
- [41] Cheng YJ, Lin CH, Lane HY. From menopause to neurodegeneration—molecular basis and potential therapy. *Int J Mol Sci* 2021;22. <https://doi.org/10.3390/ijms22168654>.
- [42] Cheng YJ, Lin CH, Lane HY. From menopause to neurodegeneration—molecular basis and potential therapy. *Int J Mol Sci* 2021;22. <https://doi.org/10.3390/ijms22168654>.
- [43] Vegeto E, Villa A, Della Torre S, Crippa V, Rusmini P, Cristofani R, et al. The role of sex and sex hormones in neurodegenerative diseases. *Endocr Rev* 2019;41. <https://doi.org/10.1210/endrev/bnz005>.
- [44] Farage MA, Miller KW, Woods NF, Maibach HI. Skin, mucosa and menopause: Management of clinical issues. *Skin, Mucosa and Menopause: Management of Clinical Issues* 2015:1–509. <https://doi.org/10.1007/978-3-662-44080-3>.
- [45] Singh A, Kukreti R, Saso L, Kukreti S. Oxidative stress: A key modulator in neurodegenerative diseases. *Molecules* 2019;24. <https://doi.org/10.3390/molecules24081583>.
- [46] Agarwal P, Gaur PK, Tyagi N, Puri D, Kumar N, Kumar SS. An Overview of Phytochemical, Therapeutic, Pharmacological and Traditional Importance of *Syzygium cumini*. *Asian Journal of Pharmacognosy* 2019;3.
- [47] Singh S, Singh AK, Saroj PL, Mishra S. Research status for technological development of jamun (*Syzygium cumini*) in India: A review. *Indian Journal of Agricultural Sciences* 2019;89:1991–8.
- [48] Integrated Taxonomic Information System. *Syzygium cumini* (L.) Skeels. 2011.
- [49] Chang SK, Alasalvar C, Shahidi F. Superfruits: Phytochemicals, antioxidant efficacies, and health effects—A comprehensive review. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2019;59:1580–604. <https://doi.org/10.1080/10408398.2017.1422111>.
- [50] Lourenço SC, Moldão-Martins M, Alves VD. Antioxidants of natural plant origins: From sources to food industry applications. *Molecules* 2019;24. <https://doi.org/10.3390/molecules24224132>.
- [51] Echeverria V, Echeverria F, Barreto GE, Echeverria J, Mendoza C. Estrogenic Plants: to Prevent Neurodegeneration and Memory Loss and Other Symptoms in Women After Menopause. *Front Pharmacol* 2021;12. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.644103>.
- [52] Farias D de P, Neri-Numa IA, de Araújo FF, Pastore GM. A critical review of some fruit trees from the Myrtaceae family as promising sources for food applications with functional claims. *Food Chem* 2020;306:125630. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2019.125630>.
- [53] Jagetia GC. Phytochemical Composition and Pleotropic Pharmacological Properties of Jamun, *Syzygium Cumini* Skeels. *J Explor Res Pharmacol* 2017;2. <https://doi.org/10.14218/jerp.2016.00038>.
- [54] Bandiola PDB, Ignacio GB, Yunson EGA, Bandiola PDB. *Syzygium cumini* (L.) Skeels: A Review of its Phytochemical Constituents, Toxicity Studies, and Traditional and Pharmacological Uses. *International Journal of*

- Applied Pharmaceutical and Biological Research 2017;2.
- [55] Frauches NS, Montenegro J, Amaral T, Abreu JP, Laiber G, Junior J, et al. Antiproliferative activity on human colon adenocarcinoma cells and in vitro antioxidant effect of anthocyanin-rich extracts from peels of species of the myrtaceae family. *Molecules* 2021;26. <https://doi.org/10.3390/molecules26030564>.
- [56] Ma'arif B, Jatmiko RA, Megawati DS, Annisa R, Sugihantoro H, Muchlisin MA, et al. Analisis in Silico Senyawa Fitokimia dari Fraksi n-Heksana Daun Semanggi (*Marsilea crenata* Presl.) sebagai Agen Neuroprotektif. *Journal of Islamic Pharmacy* 2020;5:33. <https://doi.org/10.18860/jip.v5i1.9180>.
- [57] Ferrari CKB. Functional foods, herbs and nutraceuticals: Towards biochemical mechanisms of healthy aging. *Biogerontology* 2004;5:275–89. <https://doi.org/10.1007/s10522-004-2566-z>.
- [58] Bandiola TMB, Ignacio GB, Yunson EGA, Bandiola PDB. *Syzygium cumini* (L.) Skeels: A Review of its Phytochemical Constituents, Toxicity Studies, and Traditional and Pharmacological Uses. *International Journal of Applied Pharmaceutical and Biological Research* 2017;2.
- [59] Jagetia GC. Phytochemical Composition and Pleotropic Pharmacological Properties of Jamun, *Syzygium Cumini* Skeels. *J Explor Res Pharmacol* 2017;2. <https://doi.org/10.14218/jerp.2016.00038>.
- [60] Parate MA, Walke DD, Hills S, Maharashtra N. Role of *Syzygium Cumini* (Jamun) in Cosmetic 2019;4:193–201.
- [61] Aung EE, Kristanti AN, Aminah NS, Takaya Y, Ramadhan R. Plant description, phytochemical constituents and bioactivities of *Syzygium* genus: A review. *Open Chem* 2020;18:1256–81. <https://doi.org/10.1515/chem-2020-0175>.
- [62] Farias D de P, Neri-Numa IA, de Araújo FF, Pastore GM. A critical review of some fruit trees from the Myrtaceae family as promising sources for food applications with functional claims. *Food Chem* 2020;306:125630. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2019.125630>.
- [63] Winiarska-Mieczan A, Baranowska-Wójcik E, Kwiecień M, Grela ER, Sz wajgier D, Kwiatkowska K, et al. The role of dietary antioxidants in the pathogenesis of neurodegenerative diseases and their impact on cerebral oxidoreductive balance. *Nutrients* 2020;12. <https://doi.org/10.3390/nu12020435>.
- [64] Maher P. The potential of flavonoids for the treatment of neurodegenerative diseases. *Int J Mol Sci* 2019;20. <https://doi.org/10.3390/ijms20123056>.
- [65] Hussain A, Tabrez ES, Muhammad A, Peela JR. The Mechanisms of Dietary Phytoestrogen as a Potential Treatment and Prevention Agent against Alzheimer's Disease *Azhar* 2018;28:321–7.
- [66] Echeverria V, Echeverria F, Barreto GE, Echeverria J, Mendoza C. Estrogenic Plants: to Prevent Neurodegeneration and Memory Loss and Other Symptoms in Women After Menopause. *Front Pharmacol* 2021;12. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.644103>.