

MENGENAL TOKOTRIENOL: BIOSINTESIS, EKSTRAKSI, DAN POTENSINYA

Retno Diah Setiowati

Abstrak - Vitamin E telah dikenal sebagai sumber antioksidan yang banyak ditemukan pada berbagai sayur dan buah. Secara teknis, vitamin E merupakan istilah umum untuk menyebut senyawa larut lemak yang dapat berupa tokoferol, plastokromanol, tokomonoenol, tokodienol, maupun tokotrienol. Secara kolektif senyawa-senyawa ini disebut sebagai tokokromanol atau tokol. Ada kalanya tokoferol digunakan untuk menyebut vitamin E secara umum. Di sisi lain, tokotrienol merupakan bagian dari keluarga vitamin E yang memiliki karakteristik vitamin E, namun dengan aktivitas yang lebih kuat dibanding tokoferol. Keunikan tokotrienol menjadikannya banyak dilirik sebagai salah satu fitofarmaka untuk berbagai keperluan kesehatan dan perawatan (farmasetikal, nutrasetikal, dan kosmesetikal). Sayangnya, sebaran tokotrienol sangat terbatas dan tidak ditemukan dalam jumlah yang signifikan pada banyak tanaman. Berita baiknya, kelapa sawit merupakan sumber minyak nabati dengan kandungan tokotrienol terbesar. Review ini berfokus pada biosintesis tokotrienol dan tokoferol pada tanaman serta metode-metode yang dikembangkan sebagai upaya mengekstraksi tokotrienol dari minyak mentah kelapa sawit *Crude Palm Oil* (CPO).

Kata kunci: antioksidan, biosintesis vitamin E, CPO, fitofarmaka, kosmesetikal

PENDAHULUAN

Vitamin E merupakan senyawa yang dihasilkan oleh organisme fotosintetik seperti *cyanobakter*, alga, beberapa jenis fungi, dan sebagian besar tanaman (Tetali, 2018). Pada tanaman, vitamin E merupakan produk metabolit sekunder yang berperan dalam melindungi tanaman dari kerusakan akibat cekaman suhu, radiasi cahaya, maupun efek buruk oksidasi. Bagi manusia, vitamin E bermanfaat sebagai antioksidan, dan melawan efek buruk radikal bebas. Masyarakat umum telah mengenal tokoferol sebagai salah satu bentuk vitamin E, namun masih banyak yang belum menyadari selain tokoferol, terdapat tokotrienol yang memiliki manfaat sebagaimana tokoferol, namun dengan aktivitas yang jauh lebih kuat dari tokoferol. Berbeda dengan tokoferol yang telah dikenal luas, dan dapat ditemukan pada berbagai jenis tumbuhan, tokotrienol memiliki karakter yang lebih spesifik. Sejauh ini, tokotrienol

hanya ditemukan beberapa species tanaman, termasuk kelapa sawit.

Kelapa sawit tumbuh baik pada kondisi curah hujan 1.500-4.000 mm/tahun dan suhu harian 24°C - 28°C dengan intensitas penyinaran 5-7 jam/hari. Selain kondisi iklim, hal lain yang jadi pertimbangan adalah elevasi. Idealnya, kelapa sawit ditanam pada ketinggian 200-500 m adapun ketinggian di atas 600 m dpl, cenderung tidak disarankan (Corley & Tingker, 2016). Meskipun demikian, tingginya minat masyarakat pada industri kelapa sawit menyebabkan perkembangan kelapa sawit mulai menyasar wilayah di luar persyaratan tersebut.

Di Indonesia, tanaman kelapa sawit (*E. guineensis* Jacq.) memegang peranan yang cukup penting. Kelapa sawit menyumbang lebih dari 50% kebutuhan minyak nabati dunia, menyerap lebih dari 5,5 juta tenaga kerja, dan berkontribusi pada pengembangan daerah (Astuti et al., 2020). Buah kelapa sawit menghasilkan dua jenis minyak yaitu *Crude palm oil* (CPO) dan *palm kernel oil* (PKO). CPO diekstraksi dari mesokarp buah sawit, sedangkan PKO diekstraksi dari inti sawit. CPO mengandung berbagai bahan aktif yang bermanfaat (fitonutrien) seperti karotenoid, vitamin E, sterols,

Penulis yang tidak disertai dengan catatan kaki instansi adalah peneliti pada Pusat Penelitian Kelapa Sawit

Retno Diah Setiowati (✉)
Pusat Penelitian Kelapa Sawit
Jl. Brigjen Katamso No. 51 Medan 20158, Indonesia

Email: retno.iopri@gmail.com

skualen, koenzim Q10 dan polifenol (Hoe et al., 2020). Vitamin E, diketahui berfungsi sebagai antioksidan dan antiradang (Jiang, 2014)

TOKOTRIENOL, VITAMIN E, DAN TERPENOID

Vitamin E merupakan metabolit sekunder tanaman berupa senyawa yang larut dalam lemak. Sebutan lain untuk vitamin E adalah tokol atau tokokromanol (Fritsche et al., 2017). Tokokromanol merupakan kelompok besar dari tokoferol, plastokromanol-8 (PC-8) (Kruk et al. 2014), tokomonoenol, tokodienol, dan tokotrienol. Vitamin E memiliki gugus fenol berupa kromanol pada salah satu sisinya (*head*) dan memiliki gugus terpen pada sisi lainnya (*tail*). Gugus kromanol pada bagian *head* bersifat polar, sedangkan gugus hidrokarbon pada bagian *tail* bersifat non-polar. Struktur tokoferol, tokomonoenol, tokodienol, dan tokotrienol berbeda dalam hal ikatan rangkap pada sisi ekornya. Tokoferol memiliki gugus *phytyl* dengan ikatan jenuh, sedangkan tokotrienol memiliki gugus isoprenil (*isoprenyl*) dengan tiga ikatan rangkap, sedangkan tokodienol memiliki gugus *phytyl* dengan ikatan rangkap dua, dan gugus *phytyl* dengan ikatan jenuh untuk tokomonoenol (Niki dan Abe, 2019). Pengelompokan isomer tokoferol dan tokotrienol dalam menjadi α -, β -, γ -, δ -*tokoferol* dan α -, β -, γ -, δ -*tokotrienol* didasari oleh perbedaan jumlah dan posisi gugus metil pada cincin kromanol (Niu et al. 2022).

Adanya gugus terpen pada vitamin E memberikan ciri umum yang dimiliki oleh senyawa-senyawa terpenoid. Umumnya senyawa terpen dan terpenoid memiliki fungsi sebagai pertahanan bagi tanaman, baik sebagai pertahanan terhadap serangan biotik, yaitu dengan menghasilkan *phytoalexins*, *phytoanticipins*, atraktan bagi predator dari herbivora, (Pichersky & Raguso, 2018), maupun sebagai respon terhadap cekaman abiotik seperti cekaman salinitas maupun sebagai fotoprotektor (Binder et. 2009; Boncan et al. 2020) yang melindungi tanaman dari dampak buruk radiasi sinar matahari dan paparan cahaya berlebih. Bagi manusia, senyawa-senyawa tersebut dapat dimanfaatkan sebagai bahan obat, suplemen makanan, maupun sebagai bahan kosmetik (Wang et al. 2019; Pichersky & Raguso, 2018). Umumnya manusia dapat mengambil manfaat vitamin E melalui diet kaya vitamin E. Diet vitamin E dalam masyarakat, dipengaruhi oleh budaya dan komoditas dari suatu wilayah. Masyarakat Amerika misalnya,

cenderung mengonsumsi γ -tocopherol, karena dalam diet mereka umumnya banyak mengonsumsi minyak kedelai, minyak wijen, dan minyak jagung. Sedangkan orang Eropa paling banyak mengonsumsi α -tocopherol (Szewczyk, 2021), Sejauh ini, belum diperoleh informasi apakah masyarakat Indonesia banyak mengonsumsi tokotrienol, mengingat minyak nabati yang banyak digunakan adalah minyak sawit.

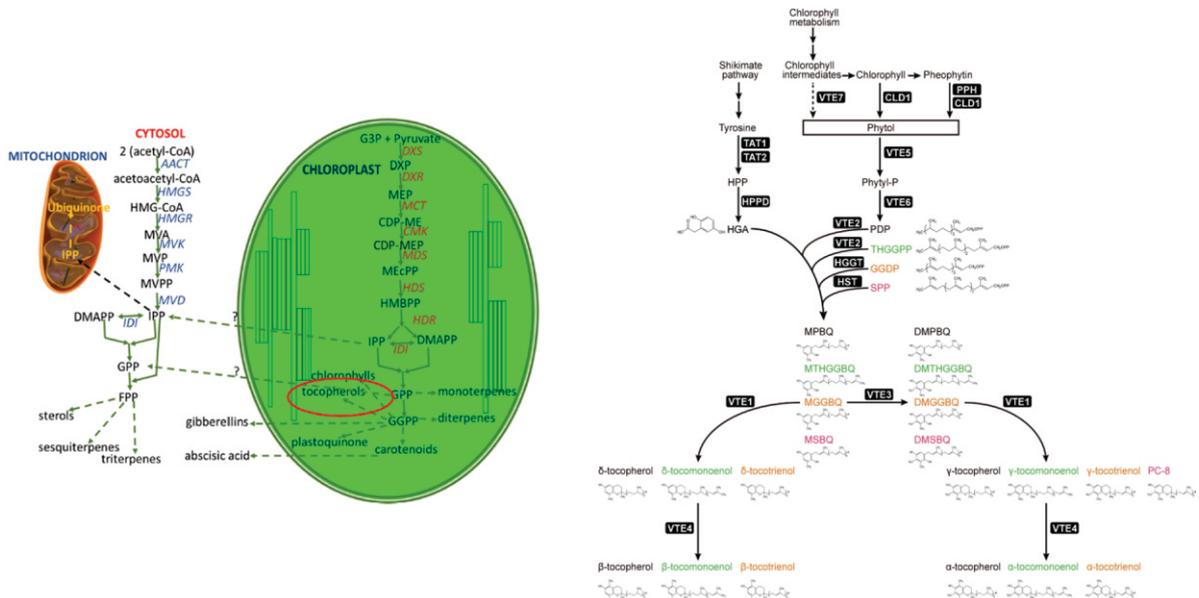
BIOSINTESIS TOKOTRIENOL

Di dalam sel tanaman, biosintesis vitamin E terjadi di kloroplas dan kromoplast (Horvath et al. 2006) dengan memanfaatkan karbohidrat dari proses metabolisme. Gula-gula pentosa dan triosa di dalam plastida merupakan prekursor untuk *erythrose-P* dan *phosphoenolpyruvate* untuk pembentukan *chorismate* dan *glyceraldehyde 3-P* dan *pyruvate* untuk pembentukan *geranylgeranyl-PP* (Chaahal & Ydjedd, 2021). Bila tokoferol selalu berasosiasi dengan plastida, tokotrienol, diduga juga disintesis di plastida. Hanya saja, dalam distribusinya, terdapat perbedaan antara tokoferol dan tokotrienol. Tokoferol dapat ditemukan di berbagai spesies tanaman dan tersebar di berbagai jaringan, terutama jaringan fotosintetik. Berbeda dengan tokoferol, tokotrienol ditemukan pada species yang lebih spesifik seperti sereal, kelapa sawit, dan karet. Sebaran tokotrienol juga terbatas pada jaringan-jaringan tertentu seperti buah dan biji serta sel khusus seperti sel pembuluh lateks pada *Hevea brasiliensis* (Babura et al. 2017).

Di dalam sel, proses biosintesis vitamin E berlangsung melalui jalur sikimat dan jalur *methylerythritol phosphate* (MEP). Jalur sikimat berlangsung di dalam sitosol dengan menggunakan *acetyl co A* yang dihasilkan dari proses glikolisis sebagai prekursor. Jalur MEP berlangsung di dalam plastida dengan menggunakan *pyruvate* yang dapat berasal dari proses glikolisis. Pada jalur sikimat, *Dimethylallyl diphosphate* (DMAPP), dan *isopentenyl diphosphate* (IPP) ditranslokasikan ke dalam plastida untuk pembentukan vitamin E. DMAPP dan IPP bersifat *reversible*, yaitu pada kondisi setimbang, DMAPP dapat dirubah menjadi IPP dengan bantuan enzim IPP *isomerase* (IPPI), demikian juga sebaliknya (Vranova et al. 2012). Masing-masing jalur biosintesis ini memberikan kontribusi yang berbeda terhadap pembentukan

vitamin E. Jalur sikimat memanfaatkan *homogentisate* (HGA) untuk membentuk gugus kromanol sedangkan jalur MEP menggunakan

geranylgeranyl diphosphate (GGDP) serta *phytyl diphosphate* untuk membentuk ekor *prenyl* pada struktur vitamin E (tokokromanol/tokol).



Gambar 1. Lokasi pembentukan vitamin E di dalam sel tanaman (kiri; Tetali, 2018), dan jalur biosintesis isomer tokoferol dan tocotrienol (kanan; Niu et al. 2022)

Jalur shikimat menghasilkan cincin kromanol dari homogentisat (HGA), sedangkan jalur MEP menyediakan ekor prenyl dari *geranylgeranyl diphosphate* dan *phytyl diphosphate* untuk pembentukan tokoferol dan tokotrienol. Meskipun biosintesisnya terjadi di dalam plastida, namun distribusi vitamin E berbeda antara tokoferol dan tokotrienol. Meskipun demikian, ada kalanya tokoferol dan tokotrienol ditemukan secara bersamaan (Muñoz dan Munne' -Bosch, 2017), misalnya pada buah kelapa sawit.

Mène-Saffrané (2017) menyebutkan pembentukan *tocochromanol* terjadi dalam empat tahapan:

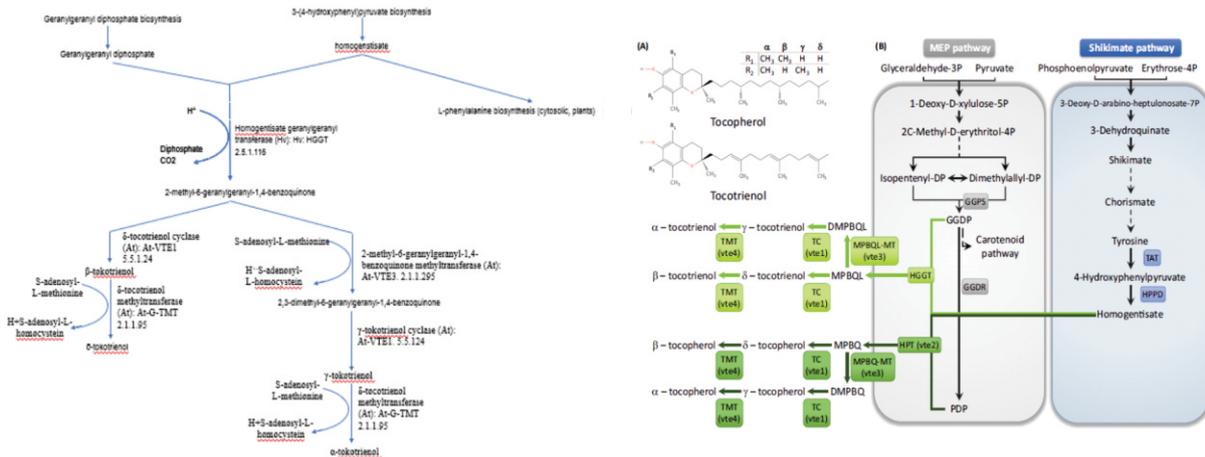
1. kondensasi senyawa aromatik polar HGA dengan berbagai *polyprenyl pyrophosphates* (PPP). PPP merupakan prekursor untuk biosintesis tokoferol, sedangkan GGPP adalah prekursor untuk tokotrienol. Reaksi kondensasi dikatalisis oleh enzim *prenyltransferase* HGA. HGA *phytyltransferase* (HPT) menggunakan PPP

sebagai substrat untuk menghasilkan donor prenyl dalam pembentukan tokoferol. HGA *geranylgeranyltransferase* (HGGT) menggunakan GGPP dan PPP sebagai donor *prenyl* untuk biosintesis tokotrienol.

2. Reaksi kondensasi antara HGA dan PPP menghasilkan *2-methyl-6-phytyl-1,4-benzoquinol* (MPBQ) untuk tokoferol, *2-methyl-6-geranylgeranyl-1,4-benzoquinol* (MTHGGBQ) untuk tokotrienol. MPBQ dan MTHGGBQ dapat secara langsung digunakan sebagai substrat untuk pembentukan δ - and β -tocochromanols; atau mengalami proses metilasi oleh enzim *methyltransferase* (MT/VTE3).
3. Produk dari reaksi nomor 2 adalah *dimethyl-benzoquinol* yang mengalami prenilasi, yaitu penambahan gugus prenyl; *2,3-dimethyl-6-phytyl-1,4-benzoquinol* (DMPBQ) untuk tokoferol, dan *2,3-dimethyl-6-geranylgeranyl-1,4-benzoquinol* (DMGGBQ) untuk tokotrienol. Selanjutnya *methyl-*

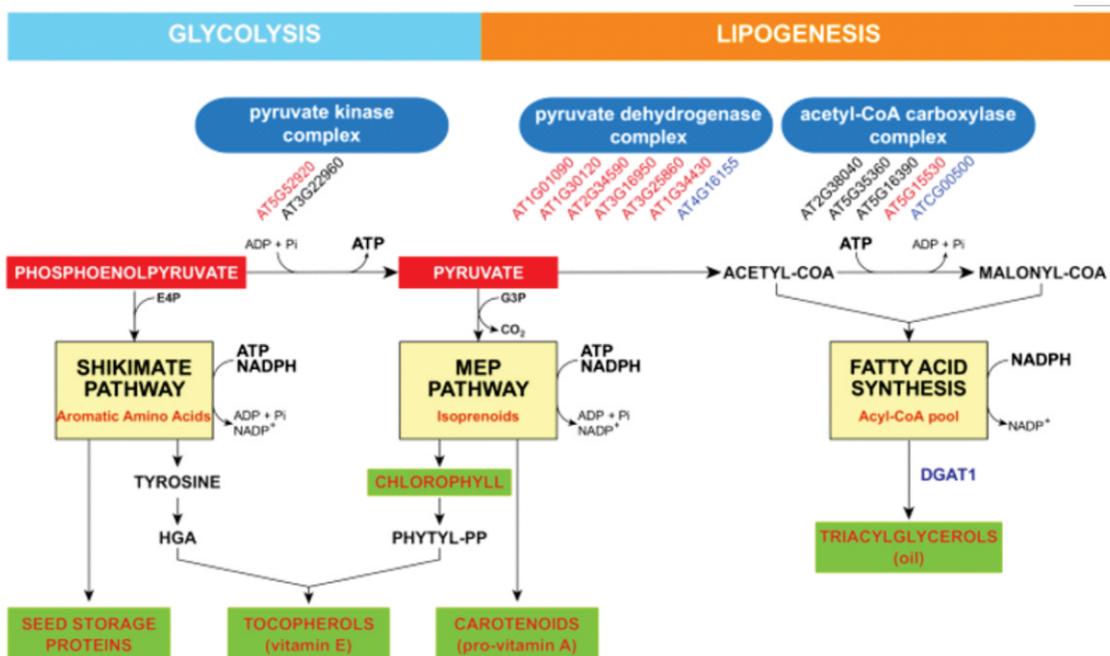
dan *dimethyl-benzoquinols* mengalami proses cyclized oleh enzim *tocopherol cyclase* (TC/VTE1) membentuk δ - dan γ -tokokromanol

4. Metilasi γ - dan δ -tokokromanol menjadi α - dan β -tokokromanol oleh enzim γ -*tocopherol methyltransferase* (γ -TMT/VTE4)



Gambar 2. Skema jalur biosintesis tokoferol dan tokotrienol (a) dan struktur kimia serta ilustrasi pembentukan vitamin E di dalam sel sel tanaman.

Sumber: metacyc.org (a) dan Muñoz & Munne-Bosch, 2019 (b)



Gambar 3. Jalur shikimate, jalur MEP, dan lipogenesis dalam biosintesis vitamin E

Sumber: Mène-Saffrané, 2017

VITAMIN E SEBAGAI ANTIOKSIDAN

Secara alami, tubuh manusia menghasilkan radikal bebas akibat adanya rangsangan seperti asap rokok, radiasi UV, polusi udara, maupun akibat dari proses alami sel tubuh. Radikal bebas merupakan atom, molekul, atau ion apa saja yang memiliki elektron tidak berpasangan. Karenanya, radikal bebas tidak stabil dan sangat reaktif, serta aktif mencari elektron untuk menstabilkannya. Akibatnya, ada kalanya, radikal bebas 'mencuri' elektron dekatnya. Hal ini menyebabkan molekul yang 'kehilangan' elektronnya menjadi tidak stabil dan menjadi radikal juga. Dalam jumlah tertentu, radikal bebas bermanfaat untuk merangsang pembentukan daya tahan tubuh, namun dalam jumlah yang berlebihan dapat menyebabkan kerusakan dan kematian sel.

Antioksidan dikenal sebagai agen yang mampu melawan radikal bebas. Antioksidan cukup stabil untuk menyumbangkan elektron kepada radikal bebas serta meminimalkan dampak buruk yang diakibatkannya. Secara alami, antioksidan dapat diproduksi oleh tubuh dalam bentuk *glutathione*, ubiquinol, dan asam urat. Namun adakalanya tubuh membutuhkan antioksidan tambahan yang tidak disintesis oleh tubuh, yaitu berupa vitamin C, vitamin

B, dan vitamin E (Lobo et al., 2010). Tergantung, jenis dan strukturnya, antioksidan bekerja dengan level pertahanan bekerja yang berbeda yaitu: 1) pencegahan (*preventive*); 2) pembersihan radikal (*radical scavenging*); 3) perbaikan dan de novo (*repair and de novo*); serta 4) adaptasi (*adaptation*) (Niki, 2010).

Hamid et al., (2010) mengelompokkan antioksidan dalam dua kelompok yaitu; 1). Antioksidan primer atau antioksidan alami dan 2) Antioksidan sekunder atau antioksidan sintetis. Antioksidan primer atau alami bekerja dengan memutus rantai yang bereaksi dengan radikal lipid dan mengubahnya dalam bentuk yang lebih stabil. Antioksidan dari kelompok ini biasanya bersifat fenolik. Yang termasuk antioksidan primer adalah: 1) Antioksidan mineral, contohnya selenium, tembaga, besi, seng dan mangan. 2) Vitamin antioksidan, termasuk vitamin C, vitamin E, vitamin B. 3). Antioksidan sekunder atau sintetis adalah senyawa yang berfungsi menangkap radikal bebas dan menghentikan reaksi pembentukan radikal bebas. Yang termasuk dalam kelompok ini adalah *Butylated hydroxyl anisole* (BHA), *Butylated hydroxytoluene* (BHT), *Propil galat* (PG), agen pengkelat logam (EDTA), Butil hidrokuinon tersier (TBHQ), dan Asam guaretik Nordihidro (NDGA).

Tabel 1 kandungan tokotrienol pada beberapa minyak nabati

Oil	α T	β T	γ T	δ T	α T3	β T3	γ T3	δ T3
Corn	18–25	1	44–75	2–3	1	0	1–2	<1
Olive	11–17	<1	1	<1	<1	<1	<1	<1
Palm	6–42	<1	<1	<1	5–26	<1	11–36	3–8
Rapeseed	18–24	<1	37–51	<1	0	0	0	0
Rice bran	1–15	0–2	0–8	0–2	0–13	0–2	1–23	0–2
Soybean	9–12	1	61–69	23–26	0	0	0	0
Sunflower	32–59	0–2	1–4	<1	<1	0	0	0
Wheat germ	151–192	31–65	0–52	<1	2–3	0–8	0–1	<1

Keterangan:

α dalam mg per 100 g minyak; T = Tokoferol; T3= Tokotrienol

Sumber: Niki & Abe, 2019

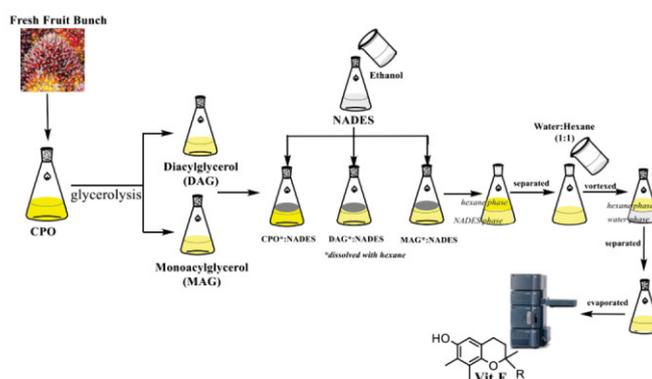
Pada tanaman penghasil minyak, umumnya tokotrienol diperoleh dari bagian buah atau bijinya. Pada kelapa sawit, tokotrienol didapatkan dari *crude palm oil* (CPO). CPO mengandung asam palmitat, karoten, vitamin E, dan fitosterol (Mancini et al., 2015, Mba et al., 2015). Pada CPO, vitamin E umumnya didominasi oleh tokotrienol (Raederstorff et al., 2015, Irias-Mata et al., 2017). Pada kelapa sawit tenera, kandungan vitamin E berkisar 600-1000 ppm, dimana 70-80%nya merupakan tokotrienol. Tokotrienol memiliki kemampuan melindungi sel syaraf (*neuroprotective*), menjaga keseimbangan kolesterol dalam darah, anti stroke, anti-inflamasi, dan anti kanker (Serbinova et al., 1991, Raederstorff et al., 2015, Goon et al., 2017). Penelitian Serbinova et al., (1991), menunjukkan tokotrienol memiliki aktivitas 40-60 kali lebih efektif dibanding tokoferol. Dari semua isomer tokotrienol, Serbinova juga membuktikan γ -tokotrienol dan δ -tokotrienol memiliki aktivitas yang lebih baik dibanding α -tokotrienol dan β -tokotrienol. Kelapa sawit merupakan minyak nabati yang menghasilkan tokotrienol paling tinggi dibanding minyak nabati lainnya (Niki & Abe, 2010). Selain itu, produksi minyak sawit yang melimpah menjadikan jaminan akan ketersediaan tokotrienol.

Tokotrienol dan tokoferol melindungi kulit dari proses penuaan dini. Hal ini karena tokotrienol dan tokoferol memiliki kemampuan untuk merangsang pembentukan kolagen dan mencegah kerusakan kolagen (Makpol et al., 2013). Meski sama-sama memiliki kemampuan anti-aging, namun tokotrienol memiliki aktivitas yang lebih kuat dibanding tokoferol. Aktivitas anti-inflamasi dan antioksidan pada tokotrienol yang lebih kuat dibanding tokoferol menjadi

nilai lebih untuk pemanfaatan tokotrienol sebagai bahan *anti-aging* (kosmetik) yang memiliki efek tambahan memperbaiki kerusakan kulit (farmasetikal). Penggabungan kedua fungsi ini diharapkan dapat menjadi nilai tambah kosmetik yang tidak hanya merawat kulit, tapi juga memperbaiki kerusakan kulit (kosmesetikal).

EKSTRAKSI TOKOTRIENOL DARI MINYAK SAWIT

Pemisahan vitamin E telah dilakukan dengan berbagai pendekatan. Untuk memisahkan tokotrienol, umumnya digunakan *supercritical fluid extraction*, *molecular distillation*, dan metode absorpsi. Kelemahannya, metode ini sensitif terhadap suhu dan tekanan (Malekbal et al., 2017). Beberapa modifikasi metode ekstraksi pernah dilakukan untuk memisahkan tokotrienol dari CPO. Phan-Tai dan Brunner (2019), pernah melakukan ekstraksi tokotrienol menggunakan *super critical carbon dioxide*. Pada 2008, Liu et al., melaporkan metode pemisahan tokotrienol pada CPO dari vitamin E lainnya seperti tokoferol dan tokomonoenol menggunakan distilasi molekuler. Pemisahan tokotrienol dari CPO menjadi isomer-isomernya dilakukan oleh Ng et al., (2004) menggunakan HPLC dengan fase stasioner berbasis silika. Pada 2022, Gore et al., 2022 memisahkan tokol dan fitonutrien lain dari minyak sawit menggunakan suhu rendah. Penggunaan pelarut alami *natural deep eutectic solvent* (NADES) mulai banyak digunakan karena dianggap lebih aman bagi kesehatan, ramah lingkungan, dapat dilakukan pada suhu rendah, serta menghasilkan rendemen yang relatif tinggi (Hoe et al., 2020; Rizki et al., 2022).



Gambar 4. Skema pemisahan vitamin E dari CPO dan ekstraksi isomer-isomernya
 Sumber: Rizki et al., 2022

KOSMESETIKAL BERBASIS TOKOTRIENOL

Kosmetik merupakan produk yang dirancang untuk meningkatkan penampilan seperti membersihkan, melembabkan, atau memperbaiki kondisi kulit, rambut, maupun kuku. Yang termasuk dalam produk kosmetik antara lain, losion, sabun, shampoo, bedak, dan produk perawatan lainnya. Produk farmasi merupakan produk yang memiliki efek mengobati atau mencegah penyakit atau kondisi medis tertentu. Kosmetik bukanlah produk farmasi, karena tidak ditujukan untuk menyembuhkan atau mengobati. Meskipun demikian, saat ini terdapat produk yang menggabungkan fungsi kosmetik dengan fungsi farmasi, atau disebut sebagai kosmesetikal. Kosmesetikal merupakan kecantikan yang disertai efek farmasetikal sehingga memberi manfaat lebih untuk kesehatan kulit. Manfaat farmasetikal ini diperoleh dari adanya mekanisme seluler seperti fibroblast, melanosit, dan keratinosit. Akhir-akhir ini, terjadi peningkatan minat masyarakat akan kosmetik dengan kategori kosmesetikal (MordorIntel, 2023), dengan *share market* kosmesetikal sebesar 57% dibanding pasar kosmetik konvensional (Hasan, 2018). Vitamin E merupakan salah satu komponen yang digunakan dalam produk kosmesetikal.

Kosmesetikal berbasis tokotrienol mengacu pada produk perawatan kecantikan yang menggunakan tokotrienol sebagai bahan aktif. Tokotrienol merupakan antioksidan kuat yang memiliki fungsi antiinflamasi, antipenuaan, merangsang produksi kolagen, dan menjaga kulit dari kerusakan akibat paparan sinar UV. Vitamin E yang diekstrak dari minyak sawit, memiliki keunggulan karena kaya akan tokotrienol dan sifatnya yang memberikan efek lembab tanpa rasa berminyak (Ng et al., 2013). *Tocotrienol rich fraction* (TRF) juga cocok digunakan pada produk kosmesetikal dan nutrasetikal (Neo et al., 2022). Tabir surya yang diperkaya dengan tokotrienol dari TRF juga terbukti efektif melindungi kulit dari efek buruk sinar matahari dengan merangsang pembentukan kolagen dan elastin serta regenerasi *fibroblast* (Chu et al., 2021).

KESIMPULAN

Minyak kelapa sawit kaya akan fitonutrient seperti fenol, karotenoid, squalene, dan vitamin E. vitamin E pada minyak sawit didominasi oleh tokotrienol dengan

komposisi tokotrienol:tokoferol 80%:20%. Tokotrienol pada minyak sawit berpotensi dikembangkan sebagai bahan kosmetik dan bahan obat. Kosmetik dengan kandungan tokotrienol dari minyak sawit selain memberikan efek sebagaimana tujuan kosmetik, juga memberikan efek kesehatan yaitu dengan adanya efek penyembuhan bekas luka atau perbaikan jaringan kulit. Diperlukan metode yang efisien untuk memisahkan tokotrienol dari CPO dan komponen lainnya agar didapatkan tokotrienol murni yang memiliki nilai ekonomi lebih tinggi.

DAFTAR PUSTAKA

- Astuti, N. S., Karim, I., & Abdullah, M. A. (2020). Contribution of oil palm (*Elaeis guineensis* J.) plantations to farmers' income in West Sulawesi. *Anjoro: International Journal of Agriculture and Business*, 1(2), 45-51.
- Babura, S. R., Abdullah, S. N. A., & Khaza, H. (2017). Advances in genetic improvement for tocotrienol production: a review. *Journal of nutritional science and vitaminology*, 63(4), 215-221.
- Binder, B. Y., Peebles, C. A., Shanks, J. V., & San, K. Y. (2009). The effects of UV-B stress on the production of terpenoid indole alkaloids in *Catharanthus roseus* hairy roots. *Biotechnology progress*, 25(3), 861-865.
- Boncan, D. A. T., Tsang, S. S., Li, C., Lee, I. H., Lam, H. M., Chan, T. F., & Hui, J. H. (2020). Terpenes and terpenoids in plants: Interactions with environment and insects. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(19), 7382.
- Chaalal, M., & Ydjedd, S. (2021). *Biosynthesis Pathways of Vitamin E and Its Derivatives in Plants* (pp. 1-13). IntechOpen.
- Chu, C. C., Hasan, Z. A. B. A., Tan, C. P., & Nyam, K. L. (2021). In vitro antiaging evaluation of sunscreen formulated from nanostructured lipid carrier and tocotrienol-rich fraction. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 110(12), 3929-3936.
- Corley, R. H. V., & Tinker, P. B. (2016). *The oil palm the 5th Edition*. John Wiley & Sons.
- Fritsche, S., Wang, X., and Jung, C., 2017. Recent advances in our understanding of tocopherol

- biosynthesis in plants: an overview of key genes, functions, and breeding of vitamin E improved crops. *Antioxidants*, 6, 99. DOI:10.3390/antioxidants6040099
- Goon J. A., Nor Azman N. H. E., Abdul Ghani S. M., Hamid A., Wan Ngah W. Z. 2017. Comparing palm oil tocotrienol rich fraction with α -tocopherol supplementation on oxidative stress in healthy older adults. *Clinical nutrition ESPEN* 2504-4577. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clnesp.2017.07.004>
- Gore, A. J., & Bhagwat, S. S. (2022). Separation of tocol (tocopherol & tocotrienol) and phytosterols from palm fatty acid distillate by saponification and purification by low temperature solvent crystallization. *Journal of Food Science and Technology*, 59(8), 2962-2971.
- Hamid, A. A., Aiyelaagbe, O. O., Usman, L. A., Ameen, O. M., & Lawal, A. (2010). Antioxidants: Its medicinal and pharmacological applications. *African Journal of pure and applied chemistry*, 4(8), 142-151.
- Hasan, Z. A. B. A. (2018). Design and optimization of tocotrienol rich fraction nanoemulsion system for cosmeceutical application. PhD thesis.
- Hoe, B. C., Chan, E. S., Nagasundara Ramanan, R., & Ooi, C. W. (2020). Recent development and challenges in extraction of phytonutrients from palm oil. *Comprehensive reviews in food science and food safety*, 19(6), 4031-4061.
- Horvath, G. Y., Guisez, Y., Biebaut, E., Caubergs, R. J., Horemans, N., & Wessjohann, L. (2003, June). Seeds of grapes of *Vitis vinifera* var alphonse lavallee (Royal): a possible model tissue for studying tocotrienol biosynthesis. In *International Symposium on Grapevine Growing, Commerce and Research* 652 (pp. 415-424).
- Irías-Mata, A., Stuetz, W., Sus, N., Hammann, S., Gralla, K., Cordero-Solano, A., ... & Frank, J. (2017). Tocopherols, tocomonoenols, and tocotrienols in oils of costa rican palm fruits: a comparison between six varieties and chemical versus mechanical extraction. *Journal of agricultural and food chemistry*, 65(34), 7476-7482.
- Jiang, Q. (2014). Natural forms of vitamin E: metabolism, antioxidant, and anti-inflammatory activities and their role in disease prevention and therapy. *Free Radical Biology and Medicine*, 72, 76-90.
- Kruk, J., Szymańska, R., Cela, J., & Munne-Bosch, S. (2014). *Plastochromanol-8: Fifty years of research. Phytochemistry*, 108, 9-16. doi: 10.1016/j.phytochem.2014.09.011 10.1016/j.phytochem.2014.09.01
- Lobo, V., Patil, A., Phatak, A., & Chandra, N. (2010). Free radicals, antioxidants and functional foods: Impact on human health. *Pharmacognosy reviews*, 4(8), 118.
- Makpol, S., Jam, F. A., Khor, S. C., Ismail, Z., Mohd Yusof, Y. A., & Wan Ngah, W. Z. (2013). Comparative effects of biodynes, tocotrienol-rich fraction, and tocopherol in enhancing collagen synthesis and inhibiting collagen degradation in stress-induced premature senescence model of human diploid fibroblasts. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2013.
- Malekbala, M. R., Soltani, S. M., Hosseini, S., Eghbali Babadi, F., & Malekbala, R. (2017). Current technologies in the extraction, enrichment and analytical detection of tocopherols and tocotrienols: A review. *Critical reviews in food science and nutrition*, 57(14), 2935-2942.
- Mancini, A., Imperlini, E., Nigro, E., Montagnese, C., Daniele, A., Orrù, S., & Buono, P. (2015). Biological and nutritional properties of palm oil and palmitic acid: effects on health. *Molecules*, 20(9), 17339-17361.
- Mba, O. I., Dumont, M. J., & Ngadi, M. (2015). Palm oil: Processing, characterization and utilization in the food industry—A review. *Food bioscience*, 10, 26-41.
- Mène-Saffrané, L. (2017). Vitamin E biosynthesis and its regulation in plants. *Antioxidants*, 7(1), 2.
- Muñoz, P., & Munne-Bosch, S. (2019). Vitamin E in plants: biosynthesis, transport, and function. *Trends in plant science*, 24(11), 1040-1051.
- Mordor Intelligence (2023). Cosmeceuticals market size & share analysis – Growth trends &

- forecast (2023-2028). Diakses 7 September 2023. <https://www.researchandmarkets.com/reports/4771896/cosmeceuticals-market-size-and-share-analysis#sp-pos-1>
- Neo, J. R. E., Teo, Z. N., Yeo, J. S. E., Ng, C. K. S., Teo, C. W. L., Ung, Y. W., & Yap, W. N. (2022). Tocotrienols improve urban particulate matter-induced skin damages by regulating skin barrier function and ROS/MAPK signaling pathway in keratinocytes. *Atmospheric Pollution Research*, 13(10), 101564.
- Niki, E. (2010). Assessment of antioxidant capacity in vitro and in vivo. *Free Radical Biology and Medicine*, 49(4), 503-515.
- Niki, E., & Abe, K. (2019). Vitamin E: Structure, properties and functions.
- Niu, Y., Zhang, Q., Wang, J., Li, Y., Wang, X., & Bao, Y. (2022). Vitamin E synthesis and response in plants. *Frontiers in plant science*, 13, 994058. <https://doi.org/10.3389/fpls.2022.994058>
- Phan Tai, H., & Brunner, G. (2019). Extraction of oil and minor compounds from oil palm fruit with supercritical carbon dioxide. *Processes*, 7(2), 107.
- Pichersky, E., & Raguso, R. A. (2018). Why do plants produce so many terpenoid compounds?. *New Phytologist*, 220(3), 692-702. Raederstorff, D., Wyss, A., Calder, P. C., Weber, P., & Eggersdorfer, M. 2015. Vitamin E function
- Rizki, I. F., Panjaitan, F. R., Mulyono, M. E., & Bajra, B. D. (2022). The utilization of natural deep eutectic solvent composition in tocotrienol and tocopherol extraction from crude palm oil and its acylglycerol products. *Journal of Food Composition and Analysis*, 114, 104818.
- Serbinova, E., Kagan, V., Han, D., & Packer, L. (1991). Free radical recycling and intramembrane mobility in the antioxidant properties of alpha-tocopherol and alpha-tocotrienol. *Free Radical Biology and Medicine*, 10(5), 263-275.
- Szewczyk, K., Chojnacka, A., & Górnicka, M. (2021). Tocopherols and tocotrienols—bioactive dietary compounds; what is certain, what is doubt? *International journal of molecular sciences*, 22(12), 6222.
- Vranova, E., Coman, D., & Gruişsem, W. (2012). Structure and dynamics of the isoprenoid pathway network. *Molecular plant*, 5(2), 318-333.
- Wang, C. Y., Chen, Y. W., & Hou, C. Y. (2019). Antioxidant and antibacterial activity of seven predominant terpenoids. *International Journal of food properties*, 22(1), 230-238.
- <http://www.metacyc.org>
- <http://www.kegg.jp> Pathway Search Result (kegg.jp)