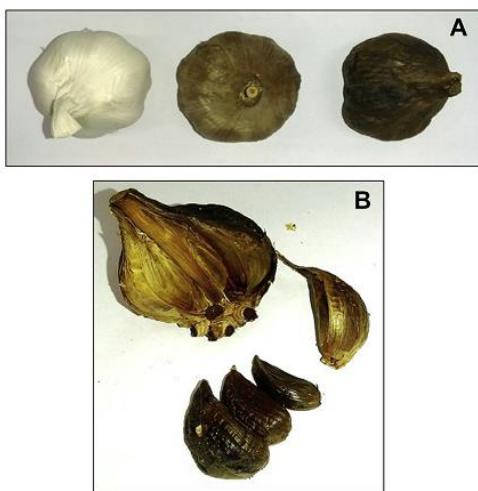


TỎI ĐEN: TÓM LƯỢC VỀ SẢN XUẤT, HOẠT TÍNH SINH HỌC VÀ SỬ DỤNG

Tỏi đen là sản phẩm lên men tự nhiên từ tỏi tươi (*Allium sativum L.*) trong một khoảng thời gian dưới tác động của nhiệt độ và độ ẩm thích hợp. So với tỏi tươi, tỏi đen không còn vị cay nóng khó ăn. Ngoài việc vẫn giữ được hoạt tính sinh học của tỏi tươi, tỏi đen còn có nhiều hoạt tính sinh học quý. Vì vậy tỏi đen ngày càng được sử dụng rộng rãi và thường xuyên với mục đích giúp tăng cường sức khỏe, bảo vệ cơ thể, phòng chống nhiều loại bệnh tật. Bài viết này tổng quan về thành phần, sản xuất, hoạt tính sinh học và sử dụng tỏi đen trong y học và đời sống.

1. Tỏi đen là gì

Tỏi đen là sản phẩm lên men tự nhiên từ tỏi tươi (*Allium sativum L.*, tỏi trắng, tỏi thường) trong vòng thời gian 30 - 60 ngày dưới tác động của nhiệt độ và độ ẩm thích hợp (60- 90 °C, 80-90%). Quá trình này làm cho tỏi đen có vỏ màu trắng xám đến nâu nhạt, ruột màu đen, vị ngọt, mùi thơm, mềm dẻo như thạch và không cay nồng như tỏi tươi (*Hình 1*)[1].



Hình 1. A. Tỏi đen biến đổi trong quá trình lên men (từ trái sang phải). B. Tép tỏi đen thành phẩm.

Tỏi tươi đã được con người sử dụng làm thức ăn từ rất lâu cũng như được dùng làm thuốc trong điều trị nhiều bệnh cấp tính và mãn tính. Lịch sử sử dụng tỏi cũng như các nghiên cứu khoa học về tỏi đều cho thấy không có tác dụng phụ đáng kể. Nguồn gốc chính xác của tỏi đen cũng không được biết rõ và còn nhiều tranh cãi. Tuy nhiên, tỏi đen cũng đã được sử dụng ở Hàn Quốc, Nhật Bản, Thái

Lan từ nhiều thế kỷ trước và hiện nay việc sử dụng đã lan rộng ra nhiều nước châu Á, dưới dạng gia vị cho nhiều món ăn hoặc thực phẩm hỗ trợ sức khỏe [2]. So với tỏi tươi, tỏi đen không còn mùi hăng và vị cay nồng. Đó là do quá trình lên men đã làm giảm hàm lượng allicin trong tỏi tươi, giúp chuyển allicin thành các hợp chất alkaloid và flavonoid mang nhiều hoạt tính sinh học hơn allicin. Nhiều hoạt tính sinh học quý đã được nghiên cứu, chứng minh như: chống oxy hóa, chống dị ứng, chống đái tháo đường, chống viêm, chống ung thư,... [3-8].

2. So sánh thành phần của tỏi đen và tỏi tươi

Tỏi tươi chứa gần 63% nước, 28% carbohydrat (các fructan), 2,3% các hợp chất hữu cơ chứa sulfur, 2% protein (alliinase), 1,2% amino acid tự do (arginin), và 1,5% chất xơ [9]. Tỏi tươi nguyên chất cũng chứa hàm lượng các γ -glutamylcystein cao [10]. Những hợp chất này có thể bị thủy phân và oxy hóa thành alliin, hợp chất tự nhiên tồn tại lâu trong tỏi khi được bảo quản ở nhiệt độ mát ($<25^{\circ}\text{C}$). Sau các quá trình như cắt, đập dập, nhai, hoặc dehydrat hóa, alliinase nhanh chóng phân hủy các cystein sulfoxid (alliin) tạo thành các hợp chất cấu trúc alkyl alkan-thiosulfinat có mùi thơm như allicin [11]. Allicin tạo nên mùi và hương vị đặc trưng của tỏi. Allicin và các thiosulfinat khác bị phân hủy nhanh chóng tạo thành các hợp chất khác như diallyl sulfid, diallyl disulfid, và diallyl trisulfid, dithiin, và ajoen [11,12]. Đồng thời, γ -glutamylcystein cũng được chuyển thành SAC (S-allyl cystein), hợp chất quan trọng tạo nên các hoạt tính sinh học quý của tỏi tươi như chống đái tháo đường, chống oxy hóa và chống viêm [13-16].

Với tỏi đen, trải qua quá trình bị tác động bởi nhiệt, một số chất trong tỏi tươi được chuyển hóa thành các hợp chất Amadori/Heyns thông qua phản ứng Maillard [1]. Thành phần hóa học của các hợp chất trong tỏi đen khá phức tạp, phụ thuộc vào quá trình sản xuất tỏi đen. Tuy nhiên, tỏi đen chứa nhiều hợp chất có hoạt tính sinh học hơn tỏi tươi, như (S-allyl cystein), đặc biệt là chứa nhiều polyphenol, flavonoid, và một vài sản phẩm của phản ứng Maillard có hoạt tính chống oxy hóa [13,17]. Nhiều nghiên cứu cũng chỉ ra rằng tỏi đen có hoạt tính sinh học mạnh hơn, chẳng hạn có khả năng chống oxy hóa mạnh hơn tỏi tươi [18, 19]. Một vài nghiên cứu cũng cho thấy hàm lượng các đường tan trong nước, các

amino acid, các polyphenol và các flavonoid toàn phần tăng hoặc giảm trong quá trình tác động bởi nhiệt (Bảng 1) [13,20,21]. Cụ thể, 3 hợp chất Amadori và 3 hợp chất Heyns trong tỏi đen có hàm lượng cao gấp 40-100 lần so với tỏi tươi. Ngược lại, trải qua quá trình lên men bởi nhiệt, hàm lượng các fructan trong tỏi đen giảm đáng kể so với tỏi tươi, do fructose, glucose và một số amino acid đã tham gia phản ứng Maillard trong quá trình lên men tỏi.

Bảng 1. So sánh thành phần của tỏi đen và tỏi tươi

Thành phần	Hàm lượng trong tỏi đen (Tăng/giảm so với tỏi tươi)	Hàm lượng trong tỏi tươi
Đường tan trong nước	Tăng 1,88-7,91 lần	450 mg/g
Polyphenol toàn phần	Tăng 4,19 lần	13,91 mg/g (tính theo acid gallic)
Flavonoid toàn phần	Tăng 4,77 lần	3,22 mg/g (tính theo rutin)
Hợp chất Amadori/Heyns	Tăng 40-100 lần	10 µg/g
Fructan	Giảm 0,15-0,01 lần	580 mg/g
Leucin	Tăng 1,06 lần	58,62 mg/100 g
Isoleucin	Tăng 1,67 lần	50,04 mg/100 g
Cystein	Giảm 0,58 lần	81,06 mg/100 g
Phenylalanin	Tăng 2,43 lần	55,64 mg/100 g
Tyrosin	Giảm 0,18 lần	449,95 mg/100 g

3. Quá trình sản xuất tỏi đen

Quá trình tạo tỏi đen từ tỏi tươi thực chất là quá trình lên men, dựa vào tác động của nhiệt, ẩm và men. Trong quá trình này sự biến đổi và tạo thành các chất mới trong tỏi phụ thuộc vào thời gian và chịu ảnh hưởng của cả 3 yếu tố trên.

3.1. Ảnh hưởng của nhiệt độ lão hóa đến chất lượng tỏi đen

Thời gian lão hóa tỏi được rút ngắn nếu tăng nhiệt độ [22]. Thời gian lão hóa ở 70° C giảm còn một nửa so với khi ủ tỏi ở 60°C [23]. Theo đánh giá cảm quan, ủ tỏi ở nhiệt độ 70-80°C cho chất lượng tốt hơn và tỏi có màu đen đều hơn [23]. Nếu ủ ở 90°C, tỏi sẽ có mùi khét, vị đắng và chua [23]. Nếu ủ ở 60° C, tỏi sẽ có màu đen không đều, vì ở nhiệt độ này quá trình lão hóa không xảy ra hoàn toàn. Khi độ ẩm của tỏi đạt 400-500 g/kg, tỏi đen có thể chất mềm dẻo, rất thích hợp cho việc sử dụng bằng cách ăn trực tiếp. Tỏi sẽ khô và cứng hơn nếu độ ẩm 350-400 g/kg, sẽ rất cứng nếu độ ẩm dưới 350 g/kg, và khó dùng để ăn trực tiếp [23].

Hơn nữa, tốc độ lão hóa tối rất chậm ở 60°C. Quá trình lão hóa ở 80-90°C diễn ra tốt nhưng lại cho sản phẩm có hàm lượng phenol và hàm lượng đường khử dao động [23]. Hàm lượng đường khử được coi là yếu tố quan trọng trong quá trình lão hóa, bởi quá trình tạo đường khử và một số acid amin cần phản ứng Maillard [24]. Khi ủ ở 60-70°C, hàm lượng đường khử tăng dần trong quá trình ủ, chứng tỏ ở nhiệt độ này, quá trình tạo ra đường khử có tốc độ nhanh hơn quá trình phân hủy đường. Mặc dù khi tăng nhiệt lên 80-90°C, lượng đường khử tăng lên, nhưng đây cũng không phải là nhiệt độ thích hợp, bởi tốc độ phá hủy đường cũng tăng lên tạo ra các hợp chất làm cho tối đen có mùi khét, vị đắng và chua gắt [23]. Ngoài ra, sự khử các amino acid cũng được thực hiện bởi phản ứng Maillard [23].

Một trong những thành phần có hoạt tính chống oxy hóa có trong tối đen là 5-hydroxymethylfurfural (5-HMF), cũng là một sản phẩm quan trọng được tạo ra bởi phản ứng Maillard [23]. Hàm lượng 5-HMF tăng dần trong quá trình ủ tối, tuy nhiên tốc độ tăng rất chậm nếu ủ tối ở 60°C [23].

3.2. Ảnh hưởng của điều kiện lên men đến chất lượng tối đen

Như đã đề cập ở phần trên, nhiệt độ lão hóa tối có ảnh hưởng đến thành phần và hàm lượng các chất có hoạt tính sinh học trong tối đen. Tuy nhiên, theo những phát hiện của Jung và cộng sự [25], tối đen sản xuất theo phương pháp lên men chứa nhiều chất có hoạt tính sinh học hơn tối đen sản xuất theo phương pháp lão hóa bởi nhiệt. Cụ thể, so với tối đen dùng nhiệt, tối đen lên men có hoạt tính tốt hơn trong các chứng béo phì, tăng lipid máu, bệnh lý về thận và gan [24-26].

Tuy nhiên, sự khác biệt về thành phần của tối đen khi sản xuất theo hai phương pháp dùng nhiệt hoặc lên men vẫn chưa được biết rõ. Theo những kết quả nghiên cứu đã trình bày ở trên, 70°C là nhiệt độ thích hợp nhất để sản xuất tối đen. Tuy nhiên, chất lượng của tối đen còn phụ thuộc vào nhiều yếu tố khác nữa, như độ ẩm và điều kiện lên men, cần có thêm đánh giá và báo cáo về ảnh hưởng của những yếu tố này [23-25].

4. Hoạt tính sinh học của tối đen

Tối được sử dụng làm thực phẩm dùng hàng ngày, đặc biệt là tại các nước châu Á và mang lại nhiều lợi ích cho sức khỏe [29]. Tuy nhiên, nhược điểm của tối

tươi là có mùi hăng, vị cay nồng đặc trưng, không phải ai cũng sử dụng được nhiều [30]. Tỏi đen ngày càng được sử dụng nhiều hơn do khắc phục được những nhược điểm này của tỏi tươi, đồng thời mang nhiều hoạt tính sinh học quý, sẽ được chúng tôi trình bày tóm lược dưới đây[4,31].

4.1. Chống oxy hóa

Các nghiên cứu *in vitro* và trên động vật đã chứng minh hoạt tính chống oxy hóa của tỏi đen thể hiện ở các tác dụng làm giảm gốc tự do, trong đó hoạt tính này giảm theo thứ tự tỏi đen lên men > tỏi đen dùng nhiệt > tỏi tươi. Hoạt tính chống oxy hóa của tỏi đen mạnh hơn tỏi tươi được giải thích là quá trình tạo tỏi đen đã chuyển alliin, một chất có tác dụng chống oxy hóa nhưng không ổn định trong tỏi tươi thành SAC, một chất chống oxy hóa có độ ổn định cao hơn alliin [3, 19, 25, 31, 32, 42].

4.2. Ức chế sự tăng trưởng của tế bào ung thư

Cơ chế tác dụng ức chế sự tăng trưởng của tế bào ung thư của tỏi đen chưa được biết rõ. Tuy nhiên các nghiên cứu cho thấy dịch chiết tỏi đen có tác dụng ức chế sự phát triển của một số dòng tế bào ung thư ở người, bao gồm: U937 (ung thư máu), A549 (ung thư phổi), MCF-7 (ung thư vú), AGS, SGC-7901 (ung thư dạ dày), HepG2 (ung thư gan), HT29 (ung thư ruột kết) [4, 35, 36, 37, 43].

4.3. Chống béo phì

Béo phì là một trong các tác nhân góp phần làm trầm trọng các bệnh lý đái tháo đường, bệnh tim, tăng mỡ máu, hay các bệnh về gan. Những nghiên cứu trên chuột cho thấy tỏi đen có tác dụng chống béo phì thông qua các hiệu quả làm giảm cân, giảm béo, giảm triglycerid, LDL, tăng HDL, giảm các men gan AST và ALT [5, 25].

4.4. Bảo vệ gan

Các thử nghiệm trên chuột có gan bị tổn thương do rượu cho thấy tỏi đen làm giảm nồng độ các men gan AST, ALT, ALP, LDH và làm tăng nồng độ các enzym bảo vệ gan như CYP2E1, glutathion S-transferase, quinon reductase, GSH-Px, glutathion reductase (GR), và catalase. Các thử nghiệm khác trên gan chuột bị tổn thương do carbon tetrachloride, gan chuột nhiễm mỡ có HDF giảm cũng cho thấy nồng độ AST, ALT sau khi cho chuột uống dịch chiết tỏi đen [38,

39].

4.5. Chống viêm, tác động lên hệ miễn dịch

Một số nhóm nghiên cứu cũng chỉ ra tác dụng chống viêm và tác động lên hệ miễn dịch của tỏi thông qua các cơ chế: Giảm sự hình thành các yếu tố gây viêm như ROS, VCAM-1, THP-1, ICAM-1, và NF-kB ở các tế bào HUVEC (human umbilical vein endothelial cell) có bị TNF kích thích; giảm phân bào, giảm nồng độ ICAM-1, VCAM-1, NF-kB, và AP-1 ở các tế bào HESC (human endometrial stromal cell) có bị TNF kích thích; giảm các yếu tố NO, TNF- α , prostaglandin E2 (PGE2), NO synthase, cyclooxygenase-2, và NF-kB ở các LPS-stimulated RAW 264,7 macrophage; giảm TNF- α và IL-6 ở các tế bào C57BL/6 (trên chuột) bị gây sốc bởi LPS [6, 40, 41, 43, 47].

4.6. Chống dị ứng

Thí nghiệm trên các tế bào RBL-2H3 cho thấy nồng độ các chất gây dị ứng như β -Hexosaminidase, TNF- α , PGE2, cyclooxygenase-2, và 5-LO giảm sau khi cho tế bào tiếp xúc với dịch chiết tỏi đen. Trên chuột thí nghiệm bị gây dị ứng bằng IgE, phản ứng dị ứng trên da cũng giảm sau khi cho chuột uống dịch chiết tỏi đen khoảng 1 giờ [7, 50-53].

4.7. Giảm lipid máu

Trong nhiều báo cáo, các thí nghiệm trên chuột cho thấy tỏi đen có tác dụng cải thiện cholesterol toàn phần, triglycerid, LDL và HDL [25]. Theo một nghiên cứu khác trên 60 bệnh nhân tình nguyện có cholesterol máu cao được sử dụng 6g tỏi đen, 2 lần mỗi ngày trong 12 tuần, có nhóm đối chứng placebo. Kết quả là sau 12 tuần, nhóm sử dụng tỏi đen có nồng độ HDL cao hơn và nồng độ cholesterol thấp hơn so với nhóm dùng giả dược [54, 55].

Ngoài ra, một số nghiên cứu khác cũng cho thấy tỏi đen có thể tác động lên trí nhớ và hệ thần kinh, cải thiện tình trạng mệt mỏi thể chất, giảm đường huyết [56-64].

3. Bảo quản và sử dụng tỏi đen

Tỏi đen cần được bảo quản trong bao bì kín, để nơi khô ráo, thoáng mát. Tỏi đen nếu được sản xuất ở qui mô lớn, có kiểm soát chặt chẽ và đạt các yêu cầu về độ lên men, độ ẩm, không nhiễm khuẩn, nấm mốc, thì có thể được bảo quản và sử

dụng trong vòng 2 năm. Tuy nhiên, nếu chế biến theo phương pháp thủ công có thể làm cho quá trình lên men tỏi đen không diễn ra hoàn toàn, tỏi không đạt yêu cầu về độ ẩm, độ nhiễm khuẩn, nấm mốc, tỏi thường có màu không đều, vị hơi chua gắt, ẩm dính hơn tỏi sản xuất đạt chuẩn, đồng thời tỏi có thể tiếp tục tự lên men trong điều kiện nhiễm ẩm, và tự nhiễm vi khuẩn, nấm mốc từ môi trường làm biến đổi chất lượng của tỏi. Vì vậy, tỏi đen tự làm chỉ nên được bảo quản và sử dụng trong vòng 1-2 tháng sau khi chế biến.

Nhằm mục đích tăng cường sức khỏe, phòng chống nhiều loại bệnh tật, tỏi đen nên được dùng hàng ngày, theo nhiều cách với những lưu ý sau:

- Có thể dùng ngay trước khi ăn, trong bữa ăn hoặc sau ăn.
- Bóc vỏ ăn trực tiếp. Khi ăn, nên nhai kỹ, các thành phần của tỏi sẽ phát huy công dụng tốt hơn.
- Liều dùng hàng ngày khoảng 6 – 12 g cho người lớn, trẻ em 3 - 6 g/ngày. Tùy theo kích thước, khối lượng củ tỏi mà qui đổi phù hợp. Liều gợi ý với từng loại tỏi: 1-3 củ tỏi 1 nhánh/ngày; ½ - 1 củ tỏi nhiều nhánh/ngày. Dự phòng dùng ngưỡng liều dưới, hỗ trợ điều trị dùng ngưỡng liều trên.
- Tỏi đen ngâm rượu để uống: Ngâm 100g dạng đã bóc vỏ vào 1 lít rượu, sau 1 tuần có thể dùng được. Mỗi ngày uống 30 - 60 ml, uống sau ăn.
- Chế biến món ăn: có thể dùng tỏi đen làm tăng hương thơm và vị ngọt của nhiều món ăn khác nhau như các món súp, gà, cá, salad, kem, bánh ngọt,...
- Bào chế thành các dạng thuốc tiện dụng như nước, cao, viên chứa tỏi đen.

Kết luận

Tỏi đen khắc phục được nhiều nhược điểm của tỏi tươi, đồng thời chứa chất có hoạt tính sinh học quý, vì vậy ngày càng được sử dụng rộng rãi hàng ngày nhằm tăng cường sức khỏe, phòng chống bệnh tật. Tuy nhiên cần có nhiều nghiên cứu hơn nữa để chứng minh giá trị của tỏi đen trong phòng và chữa bệnh, thúc đẩy nhiều hơn nữa việc nghiên cứu và sử dụng tỏi đen dưới dạng thực phẩm hỗ trợ điều trị và thuốc, cũng như tối ưu hóa các điều kiện sản xuất nhằm ổn định chất lượng và giảm giá thành của sản phẩm.

Tác giả: Đoàn Thanh Hiếu- Khoa Dược. DĐT 0943729898.

Tài liệu tham khảo

- [1] Yuan H, Sun L, Chen M, Wang J. The comparison of the contents of sugar, Amadori, and Heyns compounds in fresh and black garlic. *J Food Sci* 2016;81:C1662-8.
- [2] Bradley C. New black magic: black garlic is new food sensation. *Herald Times*. Retrieved 2009-03-01, <http://archive.is/http://www.heraldtimesonline.com/stories/2009/02/25/recipe.qp-1681035.sto>.
- [3] Jeong YY, Ryu JH, Shin JH, Kang MJ, Kang JR, Han J, Kang D. Comparison of anti-oxidant and anti-inflammatory effects between fresh and aged black garlic extracts. *Molecules* 2016;21:430.
- [4] Park C, Park S, Chung YH, Kim GY, Choi YW, Kim BW, Choi YH. Induction of apoptosis by a hexane extract of aged black garlic in the human leukemic U937 cells. *Nutr Res Pract* 2014;8:132-7.
- [5] Ha AW, Ying T, Kim WK. The effects of black garlic (*Allium sativum*) extracts on lipid metabolism in rats fed a high fat diet. *Nutr Res Pract* 2015;9:30-6.
- [6] Kim MJ, Yoo YC, Kim HJ, Shin SK, Sohn EJ, Min AY, Sung NY, Kim MR. Aged black garlic exerts anti-inflammatory effects by decreasing no and proinflammatory cytokine production with less cytotoxicity in LPS-stimulated RAW 264.7 macrophages and LPS-induced septicemia mice. *J Med Food* 2014;17:1057-63.
- [7] Yoo JM, Sok DE, Kim MR. Anti-allergic action of aged black garlic extract in RBL-2H3 cells and passive cutaneous anaphylaxis reaction in mice. *J Med Food* 2014;17:92-102.
- [8] Theisen C. What ever happened to...? Looking back to years. *J Natl Cancer Inst* 2001;93:1049-50.
- [9] Santhosha SG, Jamuna P, Prabhavathi SN. Bioactive components of garlic and their physiological role in health maintenance: a review. *Food Biosci* 2013;3:59-74.

- [10] Amagase H, Petesch BL, Matsuura H, Kasuga S, Itakura Y. Intake of garlic and its bioactive components. *J Nutr* 2001;131:955S-62S.
- [11] Corzo-Martinez M, Corso N, Villamiel M. Biological properties of onions and garlic. *Trends Food Sci Technol* 2007;18:609-25.
- [12] Amagase H. Clarifying the real bioactive constituents of garlic. *J Nutr* 2006;131:955s-62s.
- [13] Choi S, Cha HS, Lee YS. Physicochemical and antioxidant properties of black garlic. *Molecules* 2014;19:16811-23.
- [14] Saravanan G, Ponmurugan P. SAC improves streptozotocin-induced alterations of blood glucose, liver cytochrome P450 2E1, plasma antioxidant system, and adipocytes hormones in diabetic rats. *Int J Endocrinol Metab* 2013;11:-10927.
- [15] Colin GAL, Santana RA, Silva ICA, Chanez CME, Santamaria A, Maldonad PD. The antioxidant mechanisms underlying the aged garlic extract- and S-allylcystein induced protection. *Oxid Med Cell Longev* 2012;2012:1-16.
- [16] Colin GAL, Ali SF, Tune I, Santamaria A. On the antioxidant, neuroprotective and anti-inflammatory properties of S-allyl cysteine: an update. *Neurochem Int* 2015;89:83-91.
- [17] Hwang IG, Kim HY, Woo KS, Lee J, Jeong HS. Biological activities of Maillard reaction products (MRPs) in a sugare-amino acid model system. *J Food Chem* 2011;126:221-7.
- [18] Vokk R, Tedersoo E, Lougas T, Valgma K, Rosend J. Comparative study on anti-oxidant activity of garlic grown in different regions. *Agro Res* 2014;12:821-4.
- [19] Sato E, Kohno M, Hamano H, Niwano Y. Increased antioxidative potency of garlic by spontaneous short-term fermentation. *Plant Foods Hum Nutr* 2006;61:157-60.
- [20] Gorinstein S, Leontowicz H, Leontowicz M, Namiesnik J, Najman K, Drzewiecki J, Cvikrova M, Martincova O, Katrich E, Trakhtenberg S. Comparison of the main bioactive compounds and antioxidant activities in garlic

and white and red onions after treatment protocols. *J Agric Food Chem* 2008;56:4418-26.

[21] Ioannou I, Hafsa I, Hamdi S, Charbonnel C, Ghoul M. Review of the effects of food processing and formulation on flavonol and anthocyanin behavior. *J Food Eng* 2012;111:208-17.

[22] Toledano-Medina MA, Perez-Aparicio J, Moreno-Rojas R, Merinas-Amo T. Evolution of some physicochemical and antioxidant properties of black garlic whole bulbs and peeled cloves. *J Food Chem* 2016;199:135-9.

[23] Zhang X, Li N, Lu X, Liu P, Qiao X. Effects of temperature on the quality of black garlic. *J Sci Food Agric* 2015;96:2366-72.

[24] Hodge JE. Dehydrated foods, chemistry of browning reactions in model systems. *J Agric Food Chem* 1953;1:928-43.

[25] Jung YM, Lee SH, Lee DS, You MJ, Chung IK, Cheon WH, Kwon YS, Lee YJ, Ku SK. Fermented garlic protects diabetic, obese mice when fed a high-fat diet by antioxidant effects. *Nutr Res* 2011;31:387-96.

[26] Lean ME, Noroozi M, Kelly I, Burns J, Talwar D, Sattar N. Dietary flavonols protect diabetic human lymphocytes against oxidative damage to DNA. *Diabetes* 1999;48:176-81.

[27] Sinclair AJ, Girling AJ, Gray L, Lunec J, Barnett AH. An investigation of the relationship between free radical activity and vitamin C metabolism in elderly diabetic subjects with retinopathy. *J Gerontol* 1992;38:268-74.

[28] Hien-Trung T, Han SJ, Kim SW, Lee YC, Kim DH. Bifidus fermentation increases hypolipidemic and hypoglycemic effects of red ginseng. *J Microbial Biotechnol* 2007;17:1127-33.

[29] Thomson M, Ali M. Garlic [*Allium sativum*]: a review of its potential use as an anti-cancer agent. *Curr Cancer Drug Tar* 2003;3:67e81.

[30] Butt MS, Sultan MT, Butt MS, Iqbal J. Garlic: nature's protection against physiological threats. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2009;49:538-51.

[31] Imai J, Ide N, Nagae S, Moriguchi T, Matsuura H, Itakura Y. Antioxidant

and radical scavenging effects of aged garlic extract and its constituents. *Planta Med*

1994;60:417-20.

[32] Lee YM, Gweon OC, Seo YJ, Im J, Kang MJ, Kim MJ, Kim JI. Antioxidant effect of garlic and aged black garlic in animal model of type 2 diabetes mellitus. *Nutr Res Pract* 2009;3:156-61.

[33] Sato E, Kohno M, Niwano Y. Increased level of tetrahydro-bcarbokine derivatives in short-term fermented garlic. *Plant Food Hum J Nutr* 2006;61:175-8.

[34] Kim SH, Jung EY, Kang DH, Chang UJ, Hong YH, Suh HJ. Physical stability, antioxidative properties, and photoprotective effects of a functionalized formulation

containing black garlic extract. *J Photochem Photobiol B* 2012;117:104-10.

[35] Purev U, Chung MJ, Oh DH. Individual differences on immunostimulatory activity of raw and black garlic extract in human primary immune cells.

Immunopharmacol

Immunotoxicol 2012;34:651-60.

[36] Wang X, Jiao F, Wang QW, Wang J, Yang K, Hu RR, Liu HC, Wang HY, Wang YS. Aged black garlic extract induces inhibition of gastric cancer cell growth in vitro and in vivo. *Mol Med Rep* 2012;5:66-72.

[37] Dong M, Yang G, Liu H, Liu X, Lin S, Sun D, Wang Y. Aged black garlic extract inhibits HT29 colon cancer cell growth via the PI3K/Akt signaling pathway. *Biomed Rep*

2014;2:250-4.

[38] Kim MH, Kim MJ, Lee JH, Han JI, Kim JH, Sok DE, Kim MR.

Hepatoprotective effect of aged black garlic on chronic alcohol-induced liver injury in rats. *J Med Food*

2011;14:732-8.

[39] Shin JH, Lee CW, Oh SJ, Yun J, Kang MR, Han SB, Park H, Jung JC, Chung YH, Kang JS. Hepatoprotective effect of aged black garlic extract in rodents. *Toxicol Res* 2014;30:49-54.

- [40] Lee EN, Choi YW, Kim HK, Park JK, Kim HJ, Kim MJ, Lee HW, Kim KH, Bae SS, Kim BS, Yoon S. Chloroform extract of aged black garlic attenuates TNF- α -induced ROS generation, VCAM-1 expression, NF- κ B activation and adhesiveness for monocytes in human umbilical vein endothelial cells. *Phytother Res* 2011;25:92-100.
- [41] Kim HK, Choi YW, Lee EN, Park JK, Kim SG, Park DJ, Kim BS, Lim YT, Yoon S. 5-Hydroxymethylfurfural from black garlic extract prevents TNF- α -induced monocytic cell adhesion to HUVECs by suppression of vascular cell adhesion molecule-1 expression, reactive oxygen species generation and NF- κ B activation. *Phytother Res* 2011;25:965-74.
- [42] Queiroz YS, Ishimoto EY, Bastos DH, Sampaio GR, Torres EA. Garlic (*Allium sativum* L.) and ready-to-eat garlic products: in vitro antioxidant activity. *Food Chem* 2009;115:371-4.
- [43] Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell* 2011;144:646-74.
- [44] Yanovski SZ, Yanovski JA. Obesity. *N Engl J Med* 2002;346:591-602.
- [45] Mukai M, Ozasa K, Hayashi K, Kawai K. Various S-GOT/S-GPT ratios in nonviral liver disorders and related physical conditions and life-style. *Dig Dis Sci* 2002;47:549-55.
- [46] Lusis AJ. Atherosclerosis. *Nature* 2000;407:233-41.
- [47] Kim KH, Park JK, Choi YW, Kim YH, Lee EN, Lee JR, Kim HS, Baek SY, Kim BS, Lee KS, Yoon S. Hexane extract of aged black garlic reduces cell proliferation and attenuates the expression of ICAM-1 and VCAM-1 in TNF- α -activated human endometrial stromal cells. *Int J Mol Med* 2013;32:67-78.
- [48] Bae GS, Kim MS, Jung WS, Seo SW, Yun SW, Kim SG, Park RK, Kim EC, Song HJ, Park SJ. Inhibition of lipopolysaccharide-induced inflammatory responses by piperine. *Eur J Pharmacol* 2010;642:154-62.
- [49] Wang DY. Risk factors of allergic rhinitis: genetic or environmental? *Ther Clin Risk Manag* 2005;1:115-23.
- [50] Itoh T, Ohguchi K, Iinuma M, Nozawa Y, Akao Y. Inhibitory effect of

xanthenes isolated from the pericarp of *Garcinia mangostana* L. on rat basophilic leukemia RBL-2H3 cell degranulation. *Bioorg Med Chem* 2008;16:4500-8.

[51] Galli SJ, Tsai M. IgE and mast cells in allergic disease. *Nat Med* 2012;18:693-704.

[52] Kemp SF, Lockey RF. Anaphylaxis: a review of causes and mechanisms. *J Allergy Clin Immun* 2002;110:341-8.

[53] Justus DE, Saelinger C. Comparison of mouse strain skin sensitivities to naphylactic mediators and susceptibility to passive cutaneous anaphylactic reactions. *Infect Immun* 1976;13:413-6.

[54] Jung ES, Park SH, Choi EK, Ryu BH, Park BH, Kim DS, Kim YG, Chae SW. Reduction of blood lipid parameters by a 12-wk supplementation of aged black garlic: a randomized controlled trial. *J Nutr* 2014;30:1034-9.

[55] Davidson MH. Apolipoprotein measurements: is more widespread use clinically indicated? *Clin Cardiol* 2009;32:482-6.

[56] Farombi EO, Onyema OO. Monosodium glutamate-induced oxidative damage and genotoxicity in the rat: modulatory role of vitamin C, vitamin E and quercetin. *Hum Exp Toxicol* 2006;25:251-9.

[57] Eweka AO, Om'Iniabohs FAE. Histological studies of the effects of monosodium glutamate on the cerebellum of adult Wistar rats. *Internet J Neurol* 2007;8:1-5.

[58] Hashem HE, El-Din Safwat MD, Algaidi S. The effect of monosodium glutamate on the cerebellar cortex of male albino rats and the protective role of vitamin C (histological and immunohistochemical study). *J Mol Histol* 2012;43:179-86.

[59] Blaylock RL. Excitotoxin: the taste that kills. *Santa Fe: Health Press; 1997.*

[60] Singh P, Mann KA, Mangat HK, Kaur G. Prolonged glutamate excitotoxicity: effects on mitochondrial antioxidants and antioxidant enzymes. *Mol Cell Biochem* 2003;243:139-45.

[61] Noor N, Mourad I. Evaluation of antioxidant effect of *Nigella sativa* oil on monosodium glutamate-induced oxidative stress in rat brain. *J Am Sci* 2010;6:13-

9.

[62] Kim J, Kang O, Gweon O. Comparison of phenolic acids and flavonoids in black garlic at different thermal processing steps. *J Funct Foods* 2013;5:80-6.

[63] Hermawati E, Sari DCR, Partadiredja G. The effects of black garlic ethanol extract on the spatial memory and estimated total number of pyramidal cells of the hippocampus of monosodium glutamate-exposed adolescent male Wistar rats. *Anat Sci Int* 2015;90:275-86.

[64] Aminuddin M, Partadiredja G, Sari DCR. The effects of black garlic (*Allium sativum* L.) ethanol extract on the estimated total number of Purkinje cells and motor coordination of male adolescent Wistar rats treated with monosodium glutamate. *Anat Sci Int* 2015;90:75-81.