

Potensi Senyawa Alami dalam Polifenol dengan Mekanismenya untuk Melawan Kanker

Natasya Mesensy¹, Giska Tri Putri²

¹Fakultas Kedokteran Universitas Lampung

²Bagian Biokimia, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

Abstrak

Secara global, kanker menjadi penyebab kematian utama karena patofisiologinya sendiri mencakup komponen multifaktorial. Secara umum, berbagai hal memediasi perkembangannya, seperti mutasi genetik, asupan toksin, paparan radiasi, makanan yang tidak sehat, dan tekanan kerja. Untuk meningkatkan peluang kesembuhan dari kanker dan peluang kelangsungan hidup, dibutuhkan deteksi dini dan pengobatan yang tepat. Dalam satu dekade terakhir, kandungan senyawa bioaktif tinggi yang terkandung dalam nutrasetikal dianggap sebagai komponen pelengkap dalam makanan, suplemen makanan, dan obat-obatan. Obat-obatan disini termasuk pengobatan yang tepat untuk melawan kanker tanpa khawatir efek samping antikanker yang dapat menimbulkan respon yang merugikan. Senyawa dalam nutrasetikal merupakan bahan bioaktif alami yang memiliki sifat antikanker, yang mampu membunuh sel-sel yang bermetastasis atau telah menjadi kanker tanpa menjadi toksin bagi sel-sel normal di sekitarnya. Efek ini dibuktikan ketika senyawa bioaktif alami tersebut terkandung dalam jenis pengobatan konvensional dan menunjukkan suplementasi nutrasetikal berkontribusi terhadap keberhasilan pengobatan pada penyakit kanker sebagai antikanker. Tinjauan ini bertujuan untuk menelaah pengetahuan terkini dari berbagai literatur mengenai beberapa ekstrak bioaktif alami yang mengandung senyawa polifenol tertentu. Aktivitas senyawa tersebut dapat dilihat dari terjadinya penghambatan proliferasi sel, aktivitas anti-inflamasi, dan aktivitas antioksidan. Oleh karena itu, suplementasi nutrasetikal dapat direkomendasikan bersamaan dengan pengobatan konvensional untuk mendapatkan respon terapi yang lebih baik pada pasien kanker.

Kata kunci: Antikanker, antioksidan, kanker, polifenol

The Potential of Natural Compounds in Polyphenols with Their Mechanisms to Fight Cancer

Abstract

Globally, cancer is the leading cause of death because its pathophysiology includes multifactorial components. In general, various things mediate its development, such as genetic mutations, toxin intake, radiation exposure, unhealthy food, and work pressure. To increase the chance of cure from cancer and the possibility of survival, early detection, and appropriate treatment are needed. In the last decade, the high content of bioactive compounds contained in nutraceutical components has been considered as a complement in food, food supplements, and medicines. The medicines here include appropriate treatment to fight cancer without worrying about anticancer side effects that can cause adverse responses. Compounds in nutraceuticals are natural bioactive ingredients that have anticancer properties, which can kill cells that have metastasized or have become cancerous without being toxic to surrounding normal cells. This effect is proven when these natural bioactive compounds are contained in conventional medicine and show that nutraceutical supplementation contributes to the success of cancer treatment as an anticancer. This review examines the current knowledge from various literature regarding several natural bioactive extracts that contain certain polyphenolic compounds. The activity of this compound can be seen from the inhibition of cell proliferation, anti-inflammatory action, and antioxidant activity. Therefore, nutraceutical supplementation can be recommended along with conventional treatment to obtain a better therapeutic response in cancer patients.

Keywords: anticancer, antioxidant, cancer, polyphenols

Pendahuluan

Hingga saat ini, diketahui bahwa kanker merupakan salah satu penyebab kematian utama secara global. Laporan bertajuk Global Cancer Statistics 2020 yang dihasilkan bekerja sama dengan *American Cancer Society (ACS)* dan *International Agency for Research on Cancer (IARC)*, menegaskan bahwa pada tahun 2020 sekitar 17 juta orang terkena penyakit ini, yang terdiri dari 36 jenis kanker. di 185 negara

di seluruh dunia.^{1,2} Akibatnya, pengeluaran kesehatan global tahunan menjadi sangat tinggi. Oleh karena itu, proyeksi kejadian dan kematian akibat kanker sangat penting untuk memahami skenario risiko kanker yang terus berkembang. Dalam suatu populasi, jumlah individu yang terdiagnosis atau meninggal karena kanker sangat dipengaruhi oleh usia, lingkungan, dan gaya hidup. Sebuah penelitian

yang sangat besar mempertimbangkan kejadian dan kematian 26 jenis kanker dan menyoroti evolusinya dari tahun 1993 hingga 2014, dan membuat proyeksi dari tahun 2014 hingga 2035.³

Kanker adalah penyakit dimana beberapa sel tumbuh tidak terkendali dan dapat menyebar ke bagian tubuh lainnya. Faktanya, penting untuk ditekankan bahwa tidak semua tumor bersifat kanker: tumor jinak ditandai dengan sel-sel yang tidak menunjukkan tanda-tanda transformasi dan tetap terbatas pada tempat asalnya. Sebaliknya, ciri utama tumor ganas (kanker) adalah kemampuan sel-sel penyusunnya untuk bermigrasi dari tempat asalnya ke lokasi sekunder dan bermetastasis ke jaringan, organ, dan/atau bagian tubuh lain yang berdekatan melalui saluran limfatik. atau difusi hematogenik.⁴ Kanker berasal dari multifaktorial, dan penyebabnya ditemukan pada mutasi genetik, infeksi atau peradangan, kebiasaan makan yang tidak sehat, paparan radiasi, stres kerja, dan/atau asupan toksin.⁵

Sebelum mencapai tingkat agresivitas yang diperlukan untuk mengancam jiwa, suatu tumor harus mampu: (a) bereplikasi tanpa batas; (b) bergerak; (c) menghindari apoptosis; (d) menghasilkan sinyal pertumbuhan yang mandiri; (e) tidak peka terhadap sinyal anti-pertumbuhan; (f) mendegradasi matriks ekstraseluler; (g) bertahan hidup di dalam darah; (h) berbagi dalam lingkungan jaringan baru.⁶ Sel normal dapat berubah menjadi sel kanker, namun sebelum hal ini terjadi, sel tersebut harus mengalami fenomena perubahan abnormal yang disebut hiperplasia dan displasia. Pada hiperplasia, terjadi peningkatan jumlah sel yang mempertahankan karakteristik normal. Sebaliknya, sel mengasumsikan karakteristik fenotipik abnormal pada displasia. Namun penting untuk diingat bahwa hiperplasia dan displasia tidak selalu menyebabkan kanker.⁷

Secara umum, deteksi dini kanker dan pengobatan yang tepat meningkatkan peluang kelangsungan hidup dan penyembuhan. Jenis kanker dan stadiumnya menyarankan pengobatan yang paling sesuai untuk digunakan; pilihan pengobatan mungkin berupa kemoterapi, pembedahan, radioterapi,

terapi hormonal, maupun *targetting therapy*. Saat ini, sangat tepat untuk menggunakan kombinasi metode pengobatan untuk memastikan efektivitas maksimum dan hasil optimal.⁸ Namun, setiap pengobatan memiliki efek samping tersendiri pada pasien, dan ahli onkologi harus memilih pengobatan yang paling tepat, dengan mempertimbangkan rasio risiko-manfaat.⁹

Kemoterapi secara umum diterima sebagai terapi standar dan tetap menjadi salah satu strategi utama dalam pengobatan tumor primer, meskipun kemoterapi diketahui menyebabkan kerusakan DNA dan mempengaruhi sel kanker dan non-kanker. Selain itu, kardiotoxicitas merupakan komplikasi dari pengobatan ini; tingkat keparahan kardiotoxicitas bergantung pada dosis kumulatif, jenis dan kombinasi obat yang digunakan, dan adanya penyakit penyerta seperti diabetes melitus, penyakit jantung, dan faktor risiko lainnya.^{10,11} Terapi radiasi juga memiliki efek samping, seperti defisit neurologis yang disebabkan oleh kerusakan pembuluh darah dan fibrosis struktur saraf.^{12,13}

Terapi hormon dapat digunakan untuk menangani tumor ganas yang bergantung pada hormon, memanipulasi sistem endokrin, dan mengganggu produksi hormonal atau aktivitas reseptornya. Secara umum, terapi hormon melibatkan pemberian hormon eksogen seperti kortikosteroid, modulator reseptor estrogen selektif, analog somatostatin, progestin, agonis dan antagonis hormon pelepas gonadotropin, inhibitor aromatase, dan antiandrogen. Beberapa di antaranya mempunyai efek antiproliferatif dan pro-apoptosis. Sayangnya, pengobatan ini dapat menyebabkan berbagai komplikasi termasuk steatosis hati, trombosis, hipertrofi endometrium dan osteoporosis, perforasi usus, emboli paru, nekrosis pembuluh darah, serta kanker payudara dan endometrium.¹⁴

Reseksi bedah masih banyak digunakan dalam pengobatan kanker karena efektif meredakan gejala pasien. Namun, banyak bukti ilmiah menunjukkan bahwa kanker muncul kembali pada banyak pasien dalam waktu singkat, karena stres yang disebabkan oleh pembedahan, yang pada tingkat sistemik, merangsang peradangan, peningkatan

pelepasan sitokin, dan risiko kekambuhan kanker.¹⁵ Selain itu, reseksi bedah berpotensi meningkatkan penyebaran sel tumor secara metastatik, menyebarkan sel kanker dalam sistem pembuluh darah dan limfatik dan mendukung migrasi mereka ke organ yang jauh.¹⁶

Isi

Semakin banyak pasien memilih pengobatan antikanker non-tradisional selain kemoterapi konvensional dan terapi radiasi; di sini kita membahas penggunaan pengobatan komplementer yang menggabungkan pendekatan konvensional dan nonkonvensional. Karena tujuan utama pengobatan antikanker adalah untuk membunuh sel kanker tanpa merusak sel normal, dan obat ini memberikan efek spesifik pada sel kanker dan sel normal, maka perlu dikembangkan pengobatan yang efektif dengan sifat antikanker dan efek samping yang kecil.¹⁷

Secara khusus, *World Health Organization* (WHO) menyoroti bahwa keseimbangan asupan energi, dengan memperbanyak asupan buah dan sayuran serta membatasi konsumsi lemak jenuh, gula, dan garam, sangat mengurangi faktor risiko yang terkait dengan timbulnya penyakit¹⁸. Maka, WHO mulai mengembangkan konsep “*healthy diet*” yang merupakan rencana pangan yang mampu menjamin kesehatan. Dalam pola makan sehat, zat gizi makro (karbohidrat, protein, dan lemak) dikonsumsi tanpa berlebihan, dalam proporsi yang tepat untuk menunjang kebutuhan energi dan fisiologis, sedangkan zat gizi mikro (vitamin dan mineral) harus diserap dalam jumlah yang relatif kecil untuk menjamin pertumbuhan, perkembangan, dan pertumbuhan. metabolisme, dan fungsi fisiologis.¹⁹ Tujuan diet ini diaplikasikan dalam banyak diet termasuk diet Mediterania, Pendekatan *Dietary Approaches to Stop Hypertension* (DASH), dan *Mediterranean-DASH Intervention for Neurodegenerative Delay* (MIND).^{20,21}

Diet Mediterania didasarkan pada konsumsi sereal mentah, kacang-kacangan, dan tingginya konsumsi sayuran dan buah-buahan dengan warna dan tekstur berbeda

dengan kandungan mikronutrien, serat, dan fitokimia yang tinggi. Konsumsi protein hewani (ikan, daging putih, dan telur) dalam jumlah sedang dianjurkan, sedangkan daging merah dan daging olahan jarang dikonsumsi dan kemudian dalam jumlah sedikit. Produk susu, yang direkomendasikan sebagai sumber kalsium dan diperlukan untuk kesehatan tulang dan jantung, harus dikonsumsi dalam jumlah sedang. Dalam diet Mediterania, minyak zaitun berfungsi sebagai sumber utama lipid makanan. Selain itu, dianjurkan untuk minum air putih (1,5–2 l/hari) sebagai sumber utama hidrasi, sedangkan anggur diperbolehkan dalam jumlah sedang, untuk dikonsumsi saat makan.²²

Diet DASH didasarkan pada model yang bertujuan untuk menjaga tekanan darah, kolesterol dan trigliserida tetap rendah. Ciri-ciri utamanya adalah tingginya konsumsi buah-buahan dan sayur-sayuran, asupan produk susu rendah lemak, dan berkurangnya jumlah lemak jenuh dan total serta kolesterol. Diet DASH telah terbukti mengurangi faktor risiko kardiovaskular seperti timbulnya penyakit arteri koroner, stroke, gagal jantung, sindrom metabolik, dan diabetes.^{23,24}

Diet MIND dapat didefinisikan sebagai persilangan antara diet Mediterania dan DASH dan bertujuan untuk mendukung kesehatan kognitif selama usia lanjut. Diet MIND didasarkan pada peningkatan asupan buah, sayuran segar, kacang-kacangan, biji-bijian, ikan, unggas, minyak zaitun, dan anggur secukupnya. Selain itu, makanan yang dianggap tidak sehat bagi otak, termasuk daging merah, mentega/margarin, keju, kue kering, manisan, dan gorengan atau makanan cepat saji, sangat dibatasi. Menariknya, kepatuhan terhadap diet MIND mengurangi risiko terkena penyakit Alzheimer sebesar 35%.²⁵

Makanan yang dianggap sehat atau tidak sehat dalam diet Mediterania, NASH, dan MIND berbeda, dan kita harus memperdalam pengetahuan khusus tentang rencana diet ini untuk memahami sepenuhnya perbedaannya.²⁶ Selain perbedaan yang ditemukan dalam pola makan yang dijelaskan, kesamaan yang ada tampaknya adalah tingginya konsumsi buah dan sayur yang selalu

ada, dan menjamin penurunan timbulnya kanker.^{27,28} Sampai saat ini, diketahui bahwa beberapa senyawa bioaktif alami memiliki sifat antikanker.^{29,30} Penting untuk digarisbawahi bahwa terdapat lebih dari 100 senyawa nabati alami yang saat ini digunakan secara klinis sebagai obat antikanker.³¹

Senyawa alami dengan sifat antikanker mampu membunuh sel-sel yang berubah atau menjadi kanker tanpa menjadi racun bagi sel-sel sehat. Sebagian besar buah-buahan dan

sayuran yang dikonsumsi bersama makanan terdiri dari molekul bioaktif yang termasuk dalam keluarga polifenol, sekelompok senyawa alami yang tersebar luas di dunia tumbuhan; kelompok ini bervariasi, dan hingga saat ini, lebih dari 8000 struktur fenolik telah diketahui.³² Dalam ulasan kali ini, akan dibahas mengenai senyawa alami yang memiliki aktivitas antikanker seperti yang ditunjukkan dalam tabel 1.

Tabel 1. Senyawa Alami dengan Aktivitas Antikanker.

Target Kanker	Senyawa Alami	Sumber	Aktivitas Biologis
Payudara	Fucoanthin	Karotenoid laut	Anti-proliferatif
	Punicalagin	Jus delima	Apoptosis
	Resveratrol	Kulit anggur dan biji-bijian	Apoptosis
	Epigallocatechin-3-gallate	Polifenol teh hijau	Antiangiogenik
	Sulforaphane	Sayuran Kruciferous	Apoptosis
	Genistein	Kedelai	Phytoestrogen
	All-trans-retinoic-acid	Vitamin A	Apoptosis
	Parthenolide	Tanacetum parthenium	Apoptosis
	Soy	Makanan vegetarian	Antiangiogenik
	Garlic	Allium sativum	Apoptosis
Paru-paru	Apigenin	Flavonoids	Anti-proliferatif
	Lupeol	Guttiferae	Anti-proliferatif
	Saponin	Tanaman soapwort	Apoptosis
	Genistein	Kedelai	Apoptosis
	Luteolin	Buah-buahan dan sayuran	Apoptosis
	Taxol	Taxus brevifolia	Apoptosis
	Gallic acid	Biji anggur, bunga mawar, sumac, oak, dan witch hazel	Apoptosis
	Caffeic acid phenetyl ester	Propolis	Anti-proliferatif
	Gingerol	Zingiber officinalis	Apoptosis
	Pankreas	Genistein	Kedelai
Garcinol		Garcinia indica	Anti-proliferatif
Limonoids		Cipadessa baccifera	Anti-proliferatif
Crocin		Crocus sativus	Apoptosis
Fisetin		Stroberi, apel, bawang Bombay, dan mentimun	Apoptosis
Urolithin A		Delima	Anti-proliferatif
Methyl protodioscin		Buah-buahan	Anti-proliferatif
Bluberi		Flavonoids	Apoptosis
Procyanidin	Flavonoids	Anti-proliferatif	
Kolon-rektum	Carotenoids	Buah-buahan dan sayuran	Anti-proliferatif
	β-sitosterol	Prunus africana	Apoptosis
	Saponin	Soapwort plant	Apoptosis
	Genistein	Kedelai	Anti-proliferatif
	Ellagic acid	Tanaman obat	Apoptosis
	Ferulic acid	Biji-bijian utuh, bayam, peterseli, anggur, gandum, oat, rye, dan barley	Apoptosis
Prostat	Gallic acid	Metabolit sekunder pada tumbuhan	Anti-proliferatif
	Neobavaisoflavone	Psoralea corylifolia	Apoptosis
	Rhodiolfavonoside	Rhodiola rosea	Apoptosis
	Luteolin	Buah-buahan dan sayuran	Anti-proliferatif
	Berberine	Hydrastis canadensis, Berberis aristata, Coptis chinensis, Coptis japonica, Phellodendron	Anti-proliferatif

		amurense, and Phellodendron chinense Schneid	
Ovarium	Corilagin Gallic acid Ellagic acid Epigallocatechin-3-gallate Berberine	Ellagitannin dalam tum buhan liar; Metabolit sekunder pada tumbuhan Tanaman obat; Polifenol teh hijau Hydrastis canadensis, Berberis aristata, Coptis chinensis, Coptis japonica, Phellodendron amurense and Phellodendron chinense Schneid	Anti-proliferatif Apoptosis Anti-proliferatif Apoptosis Apoptosis/Anti-proliferatif
Hematologi	Rosavin Oleanolic acid Silibinin Kaempferol Resveratrol Withaferin A	Rhodiola rosea Buah-buahan dan sayuran Susu biji thistle Flavonoid aglycone dalam buah-buahan dan sayuran Kulit anggur dan biji-bijian Withania somnifera	Apoptosis Antiangiogenik Antiangiogenik Antiangiogenik Antiangiogenik Antiangiogenik

Bergamot (*Citrus bergamia* Risso et Poiteau) adalah buah jeruk yang tumbuh hampir secara eksklusif di Italia selatan di daerah terlarang di pantai Calabria, berkat kondisi lingkungan tertentu yang mendukung budidayaanya. Buah jeruk ini diartikan sebagai hasil persilangan antara jeruk asam (*C. aurantium* L.) dan lemon (*C. limon* L.) atau antara jeruk asam dan jeruk nipis. Bergamot memiliki profil unik dari flavonoid dan glikosida flavonoid.³³ Sampai saat ini, beberapa khasiat penting telah diketahui dalam bergamot, termasuk antioksidan, anti-inflamasi, sifat neuroprotektif, hipoglikemik, dan hipolipemik terhadap banyak penyakit metabolik. Buah bergamot banyak dimanfaatkan untuk minyak atsiri (BEO), diperoleh dengan cara mengupas kulit buah, fraksi polifenolnya (BPF), dan sarinya (BJ), yang diperoleh dengan memeras buah dan pada awalnya dianggap sebagai produk sekunder.³³

Minyak zaitun adalah salah satu unsur utama makanan Mediterania dan diekstraksi dari buah berbiji zaitun yang mengandung biofenol secoiridoid. Di antaranya, salah satu yang paling terkenal adalah oleuropein, yang terbukti memiliki banyak khasiat bermanfaat termasuk efek antioksidan, antiinflamasi, antikanker, antivirus, hipoglikemik, pelindung saraf, dan antipenuaan. Oleh karena itu, senyawa alami ini dianggap sebagai “*super functional food*”.³⁴

Kunyit (*Curcuma Longa*) merupakan tanaman milik keluarga jahe (*Zingiberaceae*), asli India tetapi juga terdapat di Cina, Asia Tenggara, dan Amerika Latin. Kunyit adalah

rempah-rempah yang umum, namun dalam beberapa dekade terakhir telah membangkitkan minat ilmiah karena potensi terapeutiknya dengan efek antikanker, antiinflamasi, antidiabetes, antipenuaan, dan neuroregeneratif. Kurkumin, pigmen kuning dari *Curcuma longa*, merupakan komponen utama kunyit, dan secara kimiawi merupakan polifenol.³⁵

Quercetin adalah flavonoid yang banyak terdapat dalam buah-buahan dan sayuran, dan oleh karena itu asupannya sangat umum dalam pola makan Mediterania. Quercetin juga telah diketahui memiliki banyak fungsi bermanfaat dengan bertindak sebagai antioksidan, antikarsinogenik, antiinflamasi, antidiabetes, dan antimikroba. Quercetin menunjukkan efek yang bergantung pada dosis: pada konsentrasi rendah, ia bertindak sebagai antioksidan, sedangkan pada konsentrasi tinggi, ia merupakan senyawa pro-oksidan.³⁶

Saat ini pengetahuan dan pengalaman mengenai aktivitas antikanker senyawa alami semakin meningkat. Karena pengobatan kanker dengan kemoterapi yang diketahui menyebabkan timbulnya efek samping sistemik, seperti kardiotoxicitas atau nefrotoksitas, yang seringkali memerlukan penghentian atau penggantian pengobatan secara dini, penggunaan senyawa alami sebagai bahan pembantu kemoterapi dapat mengurangi dosis dan pengobatan yang diperlukan. waktu. Dengan cara ini, efek anti-proliferasi yang diinginkan dapat dicapai dengan mengurangi kemungkinan timbulnya efek samping sistemik. Penggunaan senyawa alami telah meningkat

secara eksponensial dalam beberapa dekade terakhir karena diketahui bahwa ekstrak tumbuhan tidak menimbulkan efek samping pada tingkat sistemik. Namun demikian, penting untuk dicatat bahwa studi dalam literatur ilmiah harus dilakukan sesuai dengan praktik terbaik penelitian farmakologi agar tidak mengungkapkan informasi yang hanya sebagian benar.³⁷

Metabolisme sel mencakup reaksi oksidatif yang berguna untuk menjamin kelangsungan hidup; faktanya, spesies teroksidasi/nitrogenasi reaktif diproduksi dan terlibat dalam beberapa proses pengaturan, termasuk ekspresi gen, proliferasi sel, dan apoptosis. Ketika spesies reaktif dihasilkan melebihi kapasitas antioksidan seluler, molekul biologis utama, seperti DNA, protein, lipid, karbohidrat, dan enzim, dapat teroksidasi, kehilangan dan/atau mengubah fungsinya.³⁸ Misalnya, *reactive oxygen species* (ROS) berinteraksi secara luas dengan DNA inti, menghasilkan mutasi dan ketidakstabilan genom; dengan protein, menghasilkan produk tambahan protein; dengan lipid membran sel, mengubah fungsinya. Kerusakan yang disebabkan oleh stres oksidatif telah ditemukan pada kondisi patologis dan sel kanker.³⁹ Untuk melawan ROS, antioksidan endogen secara fisiologis hadir dalam tubuh. Namun, jika senyawa endogen tidak dapat memberikan perlindungan menyeluruh, terdapat juga antioksidan eksogen yang disediakan oleh makanan, suplemen makanan, dan obat-obatan. Secara khusus, kemampuan produk alami untuk mengurangi stres oksidatif seluler telah diselidiki dalam beberapa tahun terakhir.⁴⁰

Mitokondria adalah organel penting sel eukariotik, yang memainkan peran penting dalam metabolisme energi. Disfungsi mitokondria diketahui berhubungan dengan kanker. Radikal bebas yang dihasilkan oleh mitokondria sebagai produk metabolisme normalnya dapat mencakup radikal hidroksil (OH), anion superoksida (O₂⁻), hidrogen peroksida (H₂O₂), ion hidroksil (OH⁻), dan oksida nitrat (NO). Sebagian besar senyawa alami memiliki aktivitas antioksidan karena adanya satu atau lebih gugus katekol dalam strukturnya, yang bertanggung jawab untuk

menghilangkan spesies oksigen reaktif, sehingga menghambat pembentukan radikal bebas dan peroksidasi lipid.⁴¹

Literatur ilmiah telah banyak menunjukkan bahwa buah bergamot memiliki sifat antioksidan yang kuat, dan oleh karena itu, konsumsinya dianjurkan karena dapat meningkatkan kesehatan. Misalnya, jus bergamot telah terbukti secara *in vitro* memiliki sifat antiradikal yang signifikan terhadap superoksida dan oksida nitrat, aktivitas pemulungan O₂, dan penghambatan peroksidasi lipid. Studi paralel yang dilakukan *in vivo* pada subjek yang diberi makan jantung tikus dengan jus bergamot atau kendaraan selama tiga bulan menunjukkan respons antioksidan yang signifikan secara statistik. Naringenin, polifenol yang termasuk dalam kelas flavanon dan didistribusikan secara luas pada buah jeruk, merupakan salah satu komponen utama fraksi polifenol.⁴² Faktanya, senyawa ini telah terbukti menginduksi efek sitotoksik dan apoptosis serta mencegah proliferasi sel pada berbagai jenis sel kanker. Sayangnya, penggunaan praktisnya secara *in vivo* berkurang karena sifat hidrofobiknya, waktu paruh yang pendek, dan penyerapan yang buruk. Untuk alasan ini, penggunaan bahan nano disarankan untuk meningkatkan bioavailabilitasnya.⁴³

Sejumlah penelitian ilmiah telah menyoroti sifat antioksidan oleuropein dan kemampuannya untuk meningkatkan aktivitas enzim detoksifikasi ROS, termasuk *superoxide dismutase* (SOD), *catalase* (CAT), *glutathione S-reductase* (GSR), dan *glutathione S-transferase* (GST). Selain itu, senyawa ini menghambat peroksidasi lipid, dan peran antioksidan oleuropein bermanfaat dalam berbagai jenis proses kanker.⁴⁴

Ada beberapa penelitian yang menjelaskan bagaimana oleuropein, selain mengurangi ROS, menurunkan ekspresi histone deacetylase, menginduksi kematian apoptosis, dan menunda migrasi dan invasi sel dengan cara yang bergantung pada dosis. Selain itu, oleuropein menginduksi penurunan regulasi gen metalloproteinase, yang mungkin terlibat dalam pencegahan metastasis kanker payudara. Efek antioksidan dan penghambatan

pertumbuhan ditemukan pada kanker tiroid yang berdiferensiasi.⁴⁵

Kurkumin juga telah terbukti memiliki, baik *in vitro* dan *in vivo*, aktivitas antioksidan yang kuat, dan melalui kekhasan ini, mampu mengurangi beberapa tahap perkembangan kanker. Selain meningkatkan aktivitas banyak enzim antioksidan seperti SOD, CAT, GST, dan GSR, kurkumin menghambat pembentukan langsung spesies reaktif termasuk radikal superoksida, hidrogen peroksida, dan radikal oksida nitrat.⁴⁶ Telah terbukti bahwa kurkumin juga mampu meningkatkan aktivitas enzim detoksifikasi di hati dan ginjal, mengurangi xenobiotik dan melindungi terhadap proses karsinogenik.⁴⁷

Kurkumin memainkan peran radioprotektif dan memodulasi kadar malondialdehid dalam model karsinogenesis paru-paru yang diinduksi oleh benzopyrene, polutan karsinogenik utama, pada tikus. Terakhir, penting untuk dicatat bahwa kurkumin juga mencegah cedera otak, berkat penekanan stres oksidatif melalui jalur faktor 2 yang terkait dengan AKT/faktor nuklir E2, kemudian bertindak sebagai pelindung saraf.⁴⁸

Quercetin bertindak sebagai antioksidan dengan mengurangi zat besi bervalensi tinggi dan dengan demikian menghambat oksidasi lipid dan produksi ROS yang dikatalisis besi; selain itu, ia mengatur jalur transduksi sinyal seperti NR κ B, MAPK, dan AMPK. Karena toksisitasnya yang buruk, quercetin terbukti memiliki berbagai efek penghambatan pada banyak tahap karsinogenesis. Efek antioksidan telah dilakukan oleh polifenol yang diminati, berkat kehadiran gugus katekol dan peningkatan ekspresi enzim antioksidan.⁴⁹

Peradangan dikaitkan dengan perkembangan dan perkembangan kanker pada akhir abad ke-19, karena ditemukannya leukosit pada jaringan neoplastik. Namun bukti jelas bahwa peradangan memainkan peran penting dalam tumorigenesis masih relatif baru, dan selama 10 tahun terakhir korelasi ini mulai mempunyai implikasi terhadap pencegahan dan pengobatan kanker. Saat ini, korelasi antara peradangan dan kanker dijelaskan oleh dua jalur yang dapat terjadi: jalur intrinsik, di mana peristiwa genetik menentukan pembentukan neoplasia dan

konstruksi lingkungan mikro inflamasi selanjutnya dan sebagai konsekuensinya; dan jalur ekstrinsik, yang dimulai dengan proses inflamasi yang, setelah menjadi kronis, memfasilitasi perkembangan kanker.⁵⁰

Peradangan kronis ditandai dengan kerusakan jaringan yang berkepanjangan, dimana proliferasi sel diinduksi dengan tujuan memperbaiki jaringan yang rusak. Fenomena ini, yang dikenal sebagai “metaplasia”, biasanya merupakan proses reversibel yang berlangsung hanya selama waktu yang diperlukan untuk menyusun kembali segmen yang rusak secara fisiologis. Dalam beberapa keadaan, metaplasia juga dapat berubah menjadi “displasia”, sebuah fenomena yang melibatkan gangguan proliferasi sel dan mengarah pada produksi sel atipikal; seringkali, displasia adalah kejadian sebelum pembentukan kanker. Lingkungan mikro inflamasi kronis dicirikan oleh komponen seluler (makrofag, leukosit, dan sel dendritik) dan komponen molekuler (sitokin proinflamasi, kemokin, molekul adhesi, dan enzim inflamasi). Kombinasi kedua komponen menghasilkan peradangan kanker binomial.⁵¹

Aktivitas anti-inflamasi turunan bergamot telah dibuktikan dalam penelitian *in vitro* dan *in vivo*: misalnya, penurunan peradangan kulit yang signifikan dengan pengurangan molekul adhesi antar sel 1 (ICAM-1), dengan *nitric oxide synthase* (iNOS), *nitric oxide* (NO), dan ROS yang dapat diinduksi setelah mengonsumsi jus bergamot. Selain itu, BJ terbukti mengurangi sitokin inflamasi tertentu (IL-1 β , IL-6, TNF- α , NF- κ B) pada monosit teraktivasi. Impellizzeri dkk. menetapkan bahwa BJ mengurangi kadar IL-1 β , TNF- α , *nitrotyrosine*, p-JNK, ICAM-1, *P-selectin*, dan NF- κ B dalam model inflamasi kolitis. Menurut Currò et al., yang menyoroiti efek anti-inflamasi jus bergamot dan pengurangan IL-1 β , IL-6, dan p-JNK dalam model peradangan saraf.⁵²

Studi lain yang dilakukan Nisticò dkk., menyoroiti kemampuan *bergamot polyphenolic fraction* (BPF) untuk mengurangi *photoaging* akibat UVB pada keratinosit manusia yang diabadikan. Secara khusus, ekspresi sitokin inflamasi, perubahan panjang telomer, dan viabilitas sel diperiksa. Hasilnya menunjukkan

bahwa BPF memodulasi jalur transduksi sinyal seluler dasar, yang mengarah pada respons antiproliferatif, antipenuaan, dan imunomodulasi. Navarra dkk. menunjukkan secara *in vivo* bahwa jus bergamot menghasilkan pengurangan lesi preneoplastik usus besar yang bergantung pada dosis secara signifikan. Selain itu, penurunan regulasi gen terkait peradangan (COX-2, iNOS, IL-1 β , IL-6, dan IL-10) ditunjukkan pada tikus yang memakai BJ.⁵³

Efek perlindungan oleuropein terhadap peradangan beragam: studi pendahuluan *in vivo* menunjukkan efek anti-inflamasi signifikan yang dihasilkan oleh oleuropein selama sepsis yang diinduksi lipopolisakarida (LPS) pada tikus. Untuk mempelajari efek inflamasi yang diinduksi, LPS telah banyak digunakan baik dalam karya ilmiah *in vitro* dan *in vivo*. Faktanya, pengobatan awal dengan oleuropein memperbaiki perubahan histologis hati dan ginjal yang diinduksi LPS, mengurangi peningkatan kadar malondialdehid, dan mengurangi kadar glutathione yang berkurang dan jumlah biomarker inflamasi (TNF- α , IL-1 β , dan IL-6). Karya ilmiah terdahulu telah menyoroti peran protektif oleuropein pada beberapa lini sel kanker, termasuk leukemia, payudara, pankreas, prostat, dan kolorektal. Penting untuk diperhatikan bahwa oleuropein terbukti mampu membedakan antara sel kanker dan sel normal, menghambat proliferasi dan menginduksi apoptosis hanya pada sel kanker. Mekanisme oleuropein adalah penurunan regulasi enzim proinflamasi IL-6 dan interleukin 1 β .⁵⁴

Efek anti inflamasi kurkumin terutama berkaitan dengan kemampuannya menghambat aktivitas enzim tertentu yang terlibat langsung dalam gangguan inflamasi dan kanker, seperti cyclooxygenase-2 (COX-2), lipoxigenase (LOX), dan inducible nitric oxide synthase (iNOS). Faktanya, regulasi enzim-enzim ini yang tidak tepat telah dikaitkan dengan timbulnya gangguan patofisiologis. Selain itu, kurkumin dapat menekan jalur proinflamasi, menghalangi produksi tumor necrosis factor alpha (TNF- α) dan sinyal yang dimediasi sel dari TNF- α pada berbagai tipe sel. Penelitian *in vitro* dan *in vivo* menunjukkan bahwa kurkumin dapat langsung memblokir

TNF- α , mengikat molekul ini dan menonaktifkannya.⁵⁵

Semakin banyak bukti yang menunjukkan bahwa kurkumin memiliki khasiat antikanker yang menarik: misalnya, beberapa penelitian menunjukkan bahwa kurkumin (12 g/hari selama tiga bulan) menginduksi antiproliferasi dan apoptosis pada beberapa lini sel kanker seperti payudara, pankreas, prostat, ginjal, dan kolorektal. Kurkumin juga berperan dalam regulasi faktor transkripsi NF- κ B, yang ekspresinya dikaitkan dengan perkembangan beberapa jenis kanker. Faktanya, NF- κ B dapat diinduksi oleh karsinogen, radikal bebas, endotoksin, sitokin, dan radiasi pengion.⁵⁶

Secara khusus, kurkumin bertindak sebagai regulator NF- κ B, menekan aktivasi I κ B kinase (IKK), yang bertanggung jawab atas translokasi nuklir dan aktivasi NF- κ B. Karena tindakan anti-inflamasinya, kurkumin diharapkan memberikan efek kemopreventif pada karsinogenesis. Bukti praklinis yang muncul menunjukkan bahwa untuk mengurangi efek samping pengobatan jangka panjang dengan kemoterapi, disarankan untuk menggunakan terapi kombinasi yang meningkatkan kemanjuran antikanker tanpa meningkatkan toksisitas.⁵⁶

Docetaxel, salah satu agen kemoterapi yang termasuk golongan obat taxan, digunakan untuk pengobatan beberapa neoplasma, khususnya kanker payudara, kanker paru-paru, karsinoma prostat, dan adenokarsinoma lambung. Banerjee dkk. menyoroti bahwa pengobatan kombinasi dengan docetaxel (10 nM) dan kurkumin (20 μ M) selama 48 jam secara signifikan menghambat proliferasi sel dan menginduksi apoptosis pada kanker prostat, dibandingkan dengan kurkumin dan docetaxel saja.⁵⁷

5-Fluorouracil (5-FU) dianggap sebagai obat kemoterapi yang sangat penting dan telah banyak digunakan dalam pengobatan kanker kolorektal. Sayangnya, pasien yang diobati dengan obat ini sering kali mengalami resistensi yang tinggi terhadap obat tersebut. Namun, kombinasi 5-FU dan kurkumin dapat mengatasi kesulitan ini, dan perlakuan awal dengan kemosensitisasi kurkumin (5 μ M) yang

ditingkatkan 5-FU (0,1 μM) membalikkan resistensi.⁵⁸

Cisplatin, agen platinum anorganik yang dapat menginduksi ikatan silang DNA-protein, banyak digunakan sebagai terapi standar untuk metastasis dan kanker kandung kemih stadium lanjut. Namun, hampir 30% pasien tidak memberikan respon terhadap kemoterapi awal. Pengobatan bersama dengan kurkumin (10 μM) dan cisplatin (10 μM) menunjukkan efek sinergis yang kuat, menyebabkan aktivasi caspase-3 dan regulasi berlebihan *phospho-extracellular signaling of 1/2 Kinase* (p-ERK1/2) dibandingkan dengan kurkumin atau cisplatin saja. Selain efek yang dijelaskan ini, implikasi kurkumin dalam kombinasi kemoterapi telah diuji dalam beberapa uji klinis.⁵⁹

Quercetin memiliki kapasitas anti-inflamasi yang kuat dan tahan lama; beberapa penelitian *in vitro* menggunakan garis sel yang berbeda menunjukkan bahwa quercetin menghambat akumulasi TNF- α yang diinduksi LPS dalam makrofag dan produksi IL-8 yang diinduksi LPS dalam sel paru-paru A549. Quercetin menghambat produksi dan aktivitas enzim yang menghasilkan peradangan COX dan LOX, membatasi peradangan yang disebabkan oleh LPS dengan menghambat *phosphatidylinositol-3-kinase* (PI3K), dan menghambat pelepasan sitokin proinflamasi. Sebuah penelitian yang dilakukan pada *human umbilical vein cells* (HUVEC) menunjukkan efek perlindungan quercetin terhadap peradangan yang disebabkan oleh H₂O₂ dan menunjukkan bahwa efek ini dimediasi oleh sub-regulasi molekul adhesi 1 (VCAM-1) dalam sel pembuluh darah. Quercetin juga mempengaruhi imunitas dan peradangan secara *in vitro* dengan bekerja langsung pada leukosit dan memodulasi banyak kinase sinyal intraseluler.⁶⁰

Beberapa penelitian telah menunjukkan bahwa quercetin menurunkan tanda-tanda histologis peradangan akut dengan menekan rekrutmen leukosit, menurunkan kadar kemokin, dan menghentikan peroksidasi lipid pada model tikus percobaan. Ada beberapa penelitian pada manusia yang mendukung kapasitas antipatogenik quercetin. Konsumsi dua atau lebih flavonoid secara bersamaan meningkatkan bioavailabilitasnya, yang

memengaruhi kekebalan dan peradangan. Secara khusus, jika digabungkan, quercetin menunjukkan keberhasilan penurunan angka penyakit.⁶¹

Selain aktivitas antikanker quercetin yang ditunjukkan dengan induksi kematian apoptosis dan terhentinya siklus sel, senyawa alami ini juga bekerja pada proses angiogenesis dan pembentukan metastasis pada sel kanker. Telah ditunjukkan pada kanker payudara dan prostat bahwa quercetin memberikan tindakan antikanker dengan menghambat pertumbuhan pembuluh darah dengan menekan *vascular endothelial growth factor-2* (VEGFR-2), suatu protein pemberi sinyal penting yang terlibat dalam angiogenesis. Selain itu, quercetin juga dapat menghambat timbulnya metastasis dengan memodulasi ekspresi caderin, molekul yang memediasi adhesi seluler dalam kondisi di mana proses inflamasi dimatikan. Efek anti-inflamasi Bergamot, Oleuropein, Quercetin dan Curcumin bekerja dengan menghambat sitokin dan sel-sel yang terlibat dalam proses inflamasi.⁶²

Secara khusus, deteksi dini dapat mengatasi kanker dengan hasil yang lebih memuaskan, dan pengobatan yang kurang invasif bertujuan untuk meningkatkan tolerabilitas pada pasien. Tujuan utamanya adalah menurunkan angka kematian pasien kanker dengan meningkatkan harapan kualitas hidup. Sebanyak 90% kanker disebabkan oleh faktor risiko yang dapat dimodifikasi, termasuk pola makan yang tidak optimal, polusi lingkungan, berat badan berlebihan, konsumsi alkohol atau asap tembakau, kurangnya aktivitas fisik, dan agen infeksi.⁶³

Pola makan merupakan elemen penting untuk menjaga kesehatan, dan diperkirakan bahwa kebiasaan makan yang buruk bertanggung jawab atas 5–10% dari total kasus kanker. Beberapa penelitian dalam literatur ilmiah melaporkan bahwa pola makan paling sehat adalah pola makan Mediterania, yang didasarkan pada konsumsi buah-buahan, sayuran, buah-buahan kering, kacang-kacangan, sereal, ikan, dan minyak zaitun extra virgin dalam jumlah tinggi, anggur dalam jumlah sedang, dan sejumlah kecil daging merah, telur, dan produk susu.⁶⁴

Sejumlah penelitian klinis dan epidemiologi menunjukkan bahwa pola makan Mediterania melindungi terhadap timbulnya banyak penyakit seperti diabetes, obesitas, penyakit kardiovaskular, dan kanker. Sebagian besar makanan yang berasal dari tumbuhan termasuk dalam golongan polifenol, kelompok fitokimia terbesar, yang terbukti berperan penting dalam pencegahan berbagai penyakit, termasuk kanker, penyakit kardiovaskular, diabetes, dan penyakit neurodegeneratif degeneratif.⁶⁴

Dalam ulasan ini, sifat antikanker dari empat senyawa ini dieksplorasi: bergamot, oleuropein, kurkumin, dan quercetin. Seperti dilaporkan dalam literatur, senyawa alami dianggap memiliki banyak efek perlindungan dan cenderung mengurangi perubahan kondisi fisiologis, dengan menghormati homeostasis seluler. Sebaliknya, dalam kasus kanker, tujuan utamanya adalah menggunakan zat yang mungkin berbahaya bagi sel kanker dengan memberikan efek antiproliferatif dan pro-apoptosis untuk menghambat pertumbuhannya.⁶⁵

Obat antikanker yang cocok adalah molekul yang mampu membedakan secara spesifik antara sel sehat dan sel yang telah berubah, sehingga tidak berbahaya bagi sel pertama dan berbahaya bagi sel kedua. Karena molekul dengan karakteristik ini belum tersedia, komunitas ilmiah sedang menyelidiki kerja senyawa alami, yang umumnya menghasilkan efek samping lebih sedikit dibandingkan obat konvensional. Karena kejadian bersamaan yang

mungkin memperkuat transformasi dan pertumbuhan tumor, seperti proses inflamasi dan aktivitas oksidan, maka perlu untuk menemukan molekul dengan tindakan antiproliferatif dan pada saat yang sama memiliki sifat anti-inflamasi dan antioksidan.⁶⁵

Simpulan

Senyawa yang dipertimbangkan dan dieksplorasi dalam tinjauan ini (bergamot, oleuropein, curcumin dan quercetin) telah menunjukkan bukti secara *in vitro* dan *in vivo*. Secara khusus, pertumbuhan sel berkurang, memicu jalur antiproliferatif dan/atau kematian. Pada saat yang sama, efek antioksidan dan anti-inflamasi dicatat, yang mencerminkan struktur kimia senyawa alami ini dan mencegah penambahan karakteristik pada tumor yang akan memperburuknya. Menarik juga untuk dicatat bahwa beberapa mekanisme senyawa alami ini bekerja secara selektif pada sel kanker tetapi tidak pada sel sehat. Meskipun hanya ada sedikit informasi tentang ketersediaan hayati senyawa alami, namun ditemukan tidak adanya efek samping sistemik yang ditimbulkan oleh polifenol, dan keterlibatan epigenetiknya dalam biologi kanker, menjadikannya sangat menarik dan mendorong penelitian ilmiah untuk memperdalam informasi yang tersedia, sehingga dapat dianggap sebagai dukungan yang valid dalam terapi antikanker. Namun, penelitian lebih lanjut yang berkualitas tinggi diperlukan untuk secara jelas menunjukkan kemanjuran klinis ekstrak tumbuhan.

Daftar Pustaka

- Schiller J.T., Lowy D.R. An Introduction to Virus Infections and Human Cancer. *Recent Results Cancer Res.* 2021;217:1–11.
- Miller K.D., Fidler-Benaoudia M., Keegan T.H., Hipp H.S., Jemal A., Siegel R.L. Cancer statistics for adolescents and young adults, 2020. *CA Cancer J. Clin.* 2020;70:443–459. doi: 10.3322/caac.21637.
- Smittenaar C.R., Petersen K.A., Stewart K., Moitt N. Cancer incidence and mortality projections in the UK until 2035. *Br. J. Cancer.* 2016;115:1147–1155. doi: 10.1038/bjc.2016.304.
- Patel A. Benign vs. Malignant Tumors. *JAMA Oncol.* 2020;6:1488. doi: 10.1001/jamaoncol.2020.2592.
- Wang J.J., Lei K.F., Han F. Tumor microenvironment: Recent advances in various cancer treatments. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2018;22:3855–3864.
- Thakkar S., Sharma D., Kalia K., Tekade R.K. Tumor microenvironment targeted nanotherapeutics for cancer therapy and diagnosis: A review. *Acta Biomater.* 2020;101:43–68. doi: 10.1016/j.actbio.2019.09.009.

7. Kabir K.M.M., Donald W.A. Cancer breath testing: A patent review. *Expert Opin. Ther. Pat.* 2018;28:227–239. doi: 10.1080/13543776.2018.1423680.
8. Colli L.M., Machiela M.J., Zhang H., Myers T.A., Jessop L., Delattre O., Yu K., Chanock S.J. Landscape of Combination Immunotherapy and Targeted Therapy to Improve Cancer Management. *Cancer Res.* 2017;77:3666–3671. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-16-3338.
9. Schirmacher V. From chemotherapy to biological therapy: A review of novel concepts to reduce the side effects of systemic cancer treatment (Review) *Int. J. Oncol.* 2019;54:407–419.
10. Grimaldi M., Bo V.D., Ferrari B., Roda E., De Luca F., Veneroni P., Barni S., Verri M., De Pascali S.A., Fanizzi F.P., et al. Long-term effects after treatment with platinum compounds, cisplatin and [Pt(O,O'-acac)(gamma-acac)(DMS)]: Autophagy activation in rat B50 neuroblastoma cells. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2019;364:1–11. doi: 10.1016/j.taap.2018.12.005.
11. Maiuolo J., Bava I., Carresi C., Gliozzi M., Musolino V., Scarano F., Nucera S., Scicchitano M., Bosco F., Ruga S., et al. The Effects of Bergamot Polyphenolic Fraction, *Cynara cardunculus*, and *Olea europea* L. Extract on Doxorubicin-Induced Cardiotoxicity. *Nutrients.* 2021;13:2158. doi: 10.3390/nu13072158.
12. Pich O., Muiños F., Lolkema M.P., Steeghs N., Gonzalez-Perez A., Lopez-Bigas N. The mutational footprints of cancer therapies. *Nat. Genet.* 2019;51:1732–1740. doi: 10.1038/s41588-019-0525-5.
13. Barazzuol L., Coppes R.P., van Luijk P. Prevention and treatment of radiotherapy-induced side effects. *Mol. Oncol.* 2020;14:1538–1554. doi: 10.1002/1878-0261.12750.
14. Fairchild A., Tirumani S.H., Rosenthal M.H., Krajewski K.M., Nishino M., Shinagare A.B., Jagannathan J.P., Ramaiya N.H. Hormonal therapy in oncology: A primer for the radiologist. *AJR Am. J. Roentgenol.* 2015;204:W620–W630. doi: 10.2214/AJR.14.13604.
15. Chen Z., Zhang P., Xu Y., Yan J., Liu Z., Bond Lau W., Lau B., Li Y., Zhao X., Wei Y., et al. Surgical stress and cancer progression: The twisted tango. *Mol. Cancer.* 2019;18:132. doi: 10.1186/s12943-019-1058-3.
16. Mohme M., Riethdorf S., Pantel K. Circulating and disseminated tumour cells—Mechanisms of immune surveillance and escape. *Nat. Rev. Clin. Oncol.* 2017;14:155–167. doi: 10.1038/nrclinonc.2016.144.
17. Kim C., Kim K. Anti-Cancer Natural Products and Their Bioactive Compounds Inducing ER Stress-Mediated Apoptosis: A Review. *Nutrients.* 2018;10:1021. doi: 10.3390/nu10081021.
18. De Ridder D., Kroese F., Evers C., Adriaanse M., Gillebaart M. Healthy diet: Health impact, prevalence, correlates, and interventions. *Psychol. Health.* 2017;32:907–941. doi: 10.1080/08870446.2017.1316849.
19. Cena H., Calder P.C. Defining a Healthy Diet: Evidence for the Role of Contemporary Dietary Patterns in Health and Disease. *Nutrients.* 2020;12:334. doi: 10.3390/nu12020334.
20. Juraschek S.P., Miller E.R., 3rd, Weaver C.M., Appel L.J. Effects of Sodium Reduction and the DASH Diet in Relation to Baseline Blood Pressure. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2017;70:2841–2848. doi: 10.1016/j.jacc.2017.10.011.
21. Marcason W. What are the components to the MIND diet? *J. Acad. Nutr. Diet.* 2015;115:1744. doi: 10.1016/j.jand.2015.08.002.
22. Davis C., Bryan J., Hodgson J., Murphy K. Definition of the Mediterranean Diet: A Literature Review. *Nutrients.* 2015;7:9139–9153. doi: 10.3390/nu7115459.
23. Chiu S., Bergeron N., Williams P.T., Bray G.A., Sutherland B., Krauss R.M. Comparison of the DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension) diet and a higher-fat DASH diet on blood pressure and lipids and lipoproteins: A randomized controlled trial. *Am. J. Clin.*

- Nutr. 2016;103:341–347. doi: 10.3945/ajcn.115.123281.
24. Filippou C.D., Tsioufis C.P., Thomopoulos C.G., Mihas C.C., Dimitriadis K.S., Sotiropoulou L.I., Chrysochoou C.A., Nihoyannopoulos P.I., Tousoulis D.M. Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) Diet and Blood Pressure Reduction in Adults with and without Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Adv. Nutr.* 2020;11:1150–1160. doi: 10.1093/advances/nmaa041.
 25. Morris M.C., Tangney C.C., Wang Y., Sacks F.M., Barnes L.L., Bennett D.A., Aggarwal N.T. MIND diet slows cognitive decline with aging. *Alzheimers Dement.* 2015;11:1015–1022. doi: 10.1016/j.jalz.2015.04.011.
 26. Liu X., Morris M.C., Dhana K., Ventrelle J., Johnson K., Bishop L., Hollings C.S., Boulin A., Laranjo N., Stubbs B.J., et al. Mediterranean-DASH Intervention for Neurodegenerative Delay (MIND) study: Rationale, design and baseline characteristics of a randomized control trial of the MIND diet on cognitive decline. *Contemp. Clin. Trials.* 2021;102:106270. doi: 10.1016/j.cct.2021.106270.
 27. Schwingshackl L., Schwedhelm C., Galbete C., Hoffmann G. Adherence to Mediterranean Diet and Risk of Cancer: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients.* 2017;9:1063. doi: 10.3390/nu9101063.
 28. Turati F., Carioli G., Bravi F., Ferraroni M., Serraino D., Montella M., Giacosa A., Toffolutti F., Negri E., Levi F., et al. Mediterranean Diet and Breast Cancer Risk. *Nutrients.* 2018;10:326. doi: 10.3390/nu10030326.
 29. Subramaniam S., Selvaduray K.R., Radhakrishnan A.K. Bioactive Compounds: Natural Defense against Cancer? *Biomolecules.* 2019;9:758. doi: 10.3390/biom9120758.
 30. Scaria B., Sood S., Raad C., Khanafer J., Jayachandiran R., Pupulin A., Grewal S., Okoko M., Arora M., Miles L., et al. Natural Health Products (NHP's) and Natural Compounds as Therapeutic Agents for the Treatment of Cancer; Mechanisms of Anti-Cancer Activity of Natural Compounds and Overall Trends. *Int. J. Mol. Sci.* 2020;21:8480. doi: 10.3390/ijms21228480.
 31. Sauter E.R. Cancer prevention and treatment using combination therapy with natural compounds. *Expert Rev. Clin. Pharmacol.* 2020;13:265–285. doi: 10.1080/17512433.2020.1738218.
 32. Dreţcanu G., Iuhas C.I., Diaconeasa Z. The Involvement of Natural Polyphenols in the Chemoprevention of Cervical Cancer. *Int. J. Mol. Sci.* 2021;22:8812. doi: 10.3390/ijms22168812.
 33. Navarra M., Mannucci C., Delbò M., Calapai G. Citrus bergamia essential oil: From basic research to clinical application. *Front. Pharmacol.* 2015;6:36. doi: 10.3389/fphar.2015.00036.
 34. Moran J.M., Leal-Hernandez O., Roncero-Martin R., Pedrera-Zamorano J.D. Antitumor Perspectives of Oleuropein. *J. Food Sci.* 2019;84:384. doi: 10.1111/1750-3841.14495.
 35. Tomeh M.A., Hadianamrei R., Zhao X. A Review of Curcumin and Its Derivatives as Anticancer Agents. *Int. J. Mol. Sci.* 2019;20:1033. doi: 10.3390/ijms20051033.
 36. Tang S.M., Deng X.T., Zhou J., Li Q.P., Ge X.X., Miao L. Pharmacological basis and new insights of quercetin action in respect to its anti-cancer effects. *Biomed. Pharmacother.* 2020;121:109604. doi: 10.1016/j.biopha.2019.109604.
 37. Andrew R., Izzo A.A. Principles of pharmacological research of nutraceuticals. *Br. J. Pharmacol.* 2017;174:1177–1194. doi: 10.1111/bph.13779.
 38. Doello K., Ortiz R., Alvarez P.J., Melguizo C., Cabeza L., Prados J. Latest in Vitro and in Vivo Assay, Clinical Trials and Patents in Cancer Treatment using Curcumin: A Literature Review. *Nutr. Cancer.* 2018;70:569–578. doi: 10.1080/01635581.2018.1464347.
 39. Storka A., Vcelar B., Klickovic U., Gouya G., Weisshaar S., Aschauer S., Bolger G., Helson L., Wolzt M. Safety, tolerability and

- pharmacokinetics of liposomal curcumin in healthy humans. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* 2015;53:54–65. doi: 10.5414/CP202076.
40. Pisoschi A.M., Pop A., Cimpeanu C., Predoi G. Antioxidant Capacity Determination in Plants and Plant-Derived Products: A Review. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2016;2016:9130976. doi: 10.1155/2016/9130976.
 41. Zahra K.F., Lefter R., Ali A., Abdellah E.C., Trus C., Ciobica A., Timofte D. The Involvement of the Oxidative Stress Status in Cancer Pathology: A Double View on the Role of the Antioxidants. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2021;2021:9965916. doi: 10.1155/2021/9965916.
 42. Tan J., de Bruijn W.J.C., van Zadelhoff A., Lin Z., Vincken J.P. Browning of Epicatechin (EC) and Epigallocatechin (EGC) by Auto-Oxidation. *J. Agric. Food Chem.* 2020;68:13879–13887. doi: 10.1021/acs.jafc.0c05716.
 43. Lee J., Kim D.-H., Kim J.H. Combined Administration of Naringenin and Hesperetin with Optimal Ratio Maximizes the Anti-cancer Effect in Human Pancreatic Cancer via down Regulation of FAK and p38 Signaling Pathway. *Phytomedicine.* 2019;58:152762. doi: 10.1016/j.phymed.2018.11.022.
 44. Lim W., Park S., Bazer F.W., Song G. Naringenin-Induced Apoptotic Cell Death in Prostate Cancer Cells Is Mediated via the PI3K/AKT and MAPK Signaling Pathways. *J. Cell. Biochem.* 2017;118:1118–1131. doi: 10.1002/jcb.25729.
 45. Wu D., Wei C., Li Y., Yang X., Zhou S. Pyroptosis, a New Breakthrough in Cancer Treatment. *Front. Oncol.* 2021;11:698811. doi: 10.3389/fonc.2021.698811.
 46. Emma M.R., Augello G., Di Stefano V., Azzolina A., Giannitrapani L., Montalto G., Cervello M., Cusimano A. Potential Uses of Olive Oil Secoiridoids for the Prevention and Treatment of Cancer: A Narrative Review of Preclinical Studies. *Int. J. Mol. Sci.* 2021;22:1234. doi: 10.3390/ijms22031234.
 47. 183. Shakeri A., Ward N., Panahi Y., Sahebkar A. Anti-Angiogenic Activity of Curcumin in Cancer Therapy: A Narrative Review. *Curr. Vasc. Pharmacol.* 2019;17:262–269. doi: 10.2174/1570161116666180209113014.
 48. Liu Y., Wu Y.M., Zhang P.Y. Protective effects of curcumin and quercetin during benzo(a)pyrene induced lung carcinogenesis in mice. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2015;19:1736–1743.
 49. Xiao L., Luo G., Tang Y., Yao P. Quercetin and iron metabolism: What we know and what we need to know. *Food Chem. Toxicol.* 2018;114:190–203. doi: 10.1016/j.fct.2018.02.022.
 50. Colotta F., Allavena P., Sica A., Garlanda C., Mantovani A. Cancer-related inflammation, the seventh hallmark of cancer: Links to genetic instability. *Carcinogenesis.* 2009;30:1073–1081. doi: 10.1093/carcin/bgp127.
 51. Zhang Y., Kong W., Jiang J. Prevention and treatment of cancer targeting chronic inflammation: Research progress, potential agents, clinical studies and mechanisms. *Sci. China Life Sci.* 2017;60:601–616. doi: 10.1007/s11427-017-9047-4.
 52. Risitano R., Currò M., Cirmi S., Ferlazzo N., Campiglia P., Caccamo D., Ientile R., Navarra M. Flavonoid fraction of Bergamot juice reduces LPS-induced inflammatory response through SIRT1-mediated NF- κ B inhibition in THP-1 monocytes. *PLoS ONE.* 2014;9:e107431. doi: 10.1371/journal.pone.0107431.
 53. 197. Impellizzeri D., Bruschetta G., di Paola R., Ahmad A., Campolo M., Cuzzocrea S., Esposito E., Navarra M. The anti-inflammatory and antioxidant effects of bergamot juice extract (BJe) in an experimental model of inflammatory bowel disease. *Clin. Nutr.* 2015;34:1146–1154. doi: 10.1016/j.clnu.2014.11.012.
 54. Lamy S., Ben Saad A., Zgheib A., Annabi B. Olive oil compounds inhibit the paracrine regulation of TNF- α -induced endothelial cell migration through reduced glioblastoma cell cyclooxygenase-2 expression. *J. Nutr. Biochem.*

- 2015;27:136–145. doi: 10.1016/j.jnutbio.2015.08.026.
55. Kocaadam B., Şanlıer N. Curcumin, an active component of turmeric (*Curcuma longa*), and its effects on health. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* 2017;57:2889–2895. doi: 10.1080/10408398.2015.1077195.
 56. Mortezaee K., Salehi E., Mirtavoosmahyari H., Motevaseli E., Najafi M., Farhood B., Rosengren R.J., Sahebkar A. Mechanisms of apoptosis modulation by curcumin: Implications for cancer therapy. *J. Cell. Physiol.* 2019;234:12537–12550. doi: 10.1002/jcp.28122.
 57. Yue Q., Gao G., Zou G., Yu H., Zheng X. Natural products as adjunctive treatment for pancreatic cancer: Recent trends and advancements. *BioMed. Res. Int.* 2017;2017:8412508. doi: 10.1155/2017/8412508.
 58. Banerjee S., Singh S.K., Chowdhury I., Lillard J.W., Jr., Singh R. Combinatorial effect of curcumin with docetaxel modulates apoptotic and cell survival molecules in prostate cancer. *Front. Biosci.* 2017;9:235–245.
 59. Shakibaei M., Buhrmann C., Kraehe P., Shayan P., Lueders C., Goel A. Curcumin chemosensitizes 5-fluorouracil resistant MMR-deficient human colon cancer cells in high density cultures. *PLoS ONE.* 2014;9:e85397. doi: 10.1371/journal.pone.0085397.
 60. Yang D., Liu X., Liu M., Chi H., Liu J., Han H. Protective effects of quercetin and taraxasterol against H₂O₂-induced human umbilical vein endothelial cell injury in vitro. *Exp. Ther. Med.* 2015;10:1253–1260. doi: 10.3892/etm.2015.2713
 61. Dong Y.S., Wang J.L., Feng D.Y., Qin H.Z., Wen H., Yin Z.M., Gao G.D., Li C. Protective effect of quercetin against oxidative stress and brain edema in an experimental rat model of subarachnoid hemorrhage. *Int. J. Med. Sci.* 2014;11:282–290. doi: 10.7150/ijms.7634.
 62. Saleh H.A., Yousef M.H., Abdelnaser A. The Anti-Inflammatory Properties of Phytochemicals and Their Effects on Epigenetic Mechanisms Involved in TLR4/NF-κB-Mediated Inflammation. *Front. Immunol.* 2021;12:606069. doi: 10.3389/fimmu.2021.606069.
 63. Miller K.D., Nogueira L., Mariotto A.B., Rowland J.H., Yabrof K.R., Alfano C.M., Jemal A., Kramer J.L., Siegel R.L. Cancer treatment and survivorship statistics. *CA A Cancer J. Clin.* 2019;69:363–385. doi: 10.3322/caac.21565.
 64. Zhang F.F., Cudhea F., Shan Z., Michaud D.S., Imamura F., Eom H., Ruan M., Rehm C.D., Liu J., Du M., et al. Preventable Cancer Burden Associated With Poor Diet in the United States. *JNCI Cancer Spectr.* 2019;3:pkz34. doi: 10.1093/jncics/pkz034.
 65. Niedzwiecki A., Roomi M.W., Kalinovsky T., Rath M. Anticancer Efficacy of Polyphenols and Their Combinations. *Nutrients.* 2016;8:552. doi: 10.3390/nu8090552.