

# Potensial Terapi Antikanker Melalui Senyawa Bioaktif dari Nutrasetikal

Winda Puspita Sari

Program Studi Profesi Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung, Bandar Lampung, Lampung, Indonesia

[Puspitawinda40@gmail.com](mailto:Puspitawinda40@gmail.com)



## Riwayat Artikel

Diterima pada 31 Januari 2022

Revisi 1 pada 3 Februari 2022

Revisi 2 pada 4 Maret 2022

Revisi 3 pada 15 Maret 2022

Disetujui pada 17 Maret 2022

## Abstract

**Purpose:** This review aims to examine the current knowledge regarding to the molecular mechanisms by several nutraceuticals, such as retinoids, resveratrol, epigallocatechin 3 gallate, and omega-3 PUFAs to against cancer. Bioactive compounds with high contents in nutraceuticals are considered as complementary components in foods, dietary supplements, and medicines. These compounds can also inhibit carcinogenesis, protect body cells from inflammatory and oxidative processes, and induce anti-proliferative effects in various types of neoplasia.

**Research Methodology:** The method used is a literature review. The literature search was conducted through Pubmed using keywords in the 2012-2021 timeframe.

**Result:** The results obtained are that bioactive compounds from nutraceuticals, such as RSV, retinoids, EGCG, and omega-3 PUFAs, have the ability to influence the growth and development of cancer cells, therefore, nutraceuticals can work as innovative anticancer agents.

**Limitations:** By this method, a thorough literature search may miss important studies that influence conclusions.

**Contribution:** This research can be applied by all of cancer patients because nutraceutical ingredients are easily available throughout the world, including Indonesia.

**Keywords:** epigallocatechin gallate, cancer, cell cycle, nutraceuticals, polyunsaturated omega-3 fatty acids, resveratrol, retinoids

**How to cite:** Masykur, F, A, A. (2022). Hubungan Antara Lama Demam dengan Hasil Pemeriksaan Profil Darah pada Pasien Demam Berdarah Dengue. *Jurnal Ilmu Medis Indonesia*, 1(2), 59-70.

## 1. Pendahuluan

Kanker masih menjadi penyebab kematian terbanyak di seluruh dunia sehingga menimbulkan masalah global. Kanker merupakan kelompok penyakit yang dapat menyerang semua jaringan tubuh atau organ yang dimulai ketika sel-sel abnormal tumbuh secara tidak terkendali hingga melampaui batas untuk kemudian menyerang bagian tubuh lain yang dekat dan menyebar ke organ lain. Proses lanjut disebut metastasis yang menjadi penyebab utama kematian diakibatkan kanker. Neoplasma atau tumor ganas merupakan nama lain untuk kanker ([WHO, 2022](#)).

Secara global, kanker adalah penyebab kematian kedua yang utama dengan jumlah sekitar 9,6 juta kematian atau satu dari enam kematian pada tahun 2018. Jenis kanker yang banyak terjadi pada pria diantaranya kanker paru-paru, kolorektal, prostat, hati, dan lambung, sedangkan jenis kanker yang banyak terjadi pada wanita adalah kanker payudara, serviks, paru-paru, kanker kolorektal, dan tiroid ([WHO, 2022](#)). Pada tahun 2012 terhitung sekitar 8,2 juta kematian terjadi akibat kanker dimana jenis kanker terbanyak yaitu kanker paru, kolorektal, hati, perut, dan kanker payudara. Prevalensi penyakit kanker secara nasional penduduk di Indonesia pada rentang semua umur di tahun 2013 adalah sebesar 1,4% atau sekitar 347.792 orang ([Kemenkes, 2015](#)).

Dalam beberapa tahun terakhir, studi epidemiologis telah menunjukkan bahwa makanan adalah sarana yang sangat kuat untuk mempertahankan keadaan kesejahteraan dan untuk pencegahan kesehatan. Banyak penyakit degeneratif, autoimun dan neoplastik terkait dengan nutrisi dan interaksi nutrisi-organisme dapat menentukan keseimbangan antara kesehatan dan penyakit. Nutrisi dan komponen makanan mempengaruhi fenomena epigenetik dan memodifikasi respon obat; oleh karena itu, interaksi makanan-tuan rumah ini dapat mempengaruhi kecenderungan individu terhadap penyakit dan potensi respons terapeutiknya. Nutrasetikal adalah makanan atau bagian dari makanan yang dianggap sebagai komponen pelengkap dalam makanan, suplemen makanan, dan obat-obatan ([Nasri et al., 2014](#)).

Nutrasetikal telah mendapat banyak perhatian karena menunjukkan dampaknya terhadap kesehatan dan tindakan terapeutik potensial dalam pengobatan beberapa penyakit kronis. Hal ini semakin berkembang dengan adanya pendekatan terhadap ketahanan pangan yang digalakkan dalam bidang agrikultur sebagai langkah untuk meningkatkan gizi pangan di masyarakat ([Munyawarara dan Govender, 2020](#)). Pola makan yang sehat tergolong ke dalam pola diet dengan makanan yang diperkaya nutrasetikal. Pola diet dengan nutrisi bioaktif dari nutrasetikal dicirikan oleh konsumsi buah-buahan, sayuran, sereal gandum utuh, kacang-kacangan, asupan minyak zaitun, kacang-kacangan, biji-bijian, produk susu, asupan ikan, unggas, anggur yang rendah hingga sedang, sedikit konsumsi daging merah dan rendahnya konsumsi daging merah, makanan manis dan makanan olahan ([Benvenga et al., 2019](#)).

Kandungan senyawa bioaktif yang tinggi terkandung dalam nutrasetikal, seperti polifenol dan vitamin dalam sayuran segar dan buah-buahan, atau asam lemak tak jenuh ganda omega-3/*omega-3 polyunsaturated fatty acids* (PUFAs) pada ikan dan biji-bijian. Selain itu, senyawa tersebut juga dapat melindungi sel-sel tubuh dari proses oksidatif dan inflamasi, menghambat karsinogenesis, dan menginduksi efek antiproliferatif pada berbagai jenis neoplasia. Berdasarkan penelitian, sekitar 30-35% kasus kanker berkaitan erat dengan makanan sehingga hal ini menekankan bahwa terdapat keterkaitan dengan bukti yang nyata mengenai peran diet dalam mengendalikan kanker ([Sofi et al., 2013](#)).

Penggunaan suplemen nutrasetikal pada pasien kanker masih menjadi perdebatan kontroversial hingga saat ini. Selama pengobatan kanker, pasien menggunakan nutrasetikal untuk mengurangi toksisitas obat dan meningkatkan hasil jangka panjang. Tidak terlepas dari faktor pendukung dalam status gizi yakni konsumsi makanan sehat dan vitamin untuk meningkatkan sistem imun ([Husna, 2021](#)).

Beberapa nutrasetikal dapat mempotensiasi efek kemoterapi sitotoksik dengan menginduksi penghentian pertumbuhan sel, diferensiasi sel, dan perubahan keadaan redoks sel, tetapi dalam beberapa kasus, tingkat tinggi dari mereka dapat mengganggu efektivitas kemoterapi, membuat sel kanker kurang reaktif terhadap kemoterapi. Namun, mayoritas masyarakat memiliki pengetahuan yang kurang tentang pengobatan kanker sehingga pasien menjadi lebih khawatir, baik terhadap efek samping pengobatannya, biaya, maupun keefektifan terapi yang disarankan ([Garg et al., 2019](#)).

Saat ini, strategi pengobatan kanker bergantung pada evaluasi parameter klinis dan patologis daripada kriteria susunan ekspresi gen. Salah satu masalah klinis yang paling signifikan dalam pengobatan kanker payudara adalah bahwa beberapa pasien kambuh bahkan adapula yang berkembang hingga terjadi resistensi obat. Dengan demikian, ada kebutuhan mendesak untuk mencari strategi terapi yang lebih efektif dengan kerugian minimal untuk kanker payudara. Tinjauan ini bertujuan untuk menelaah pengetahuan terkini mengenai mekanisme molekuler yang diberikan oleh beberapa nutrasetikal, seperti resveratrol, *epigallocatechin 3-gallate*, retinoid dan omega-3 PUFA terhadap kanker.

## 2. Metode

Metode yang digunakan adalah *literature review*. Pencarian literatur dilakukan melalui Pubmed dengan menggunakan kata kunci *nutraceuticals and cancer*, *nutraceutical*, *cancer*, *epigallocatechin gallate*, *cell cycle*, *polyunsaturated omega-3 fatty acids*, *resveratrol*, dan *retinoids*, dalam rentang waktu 2012-2021, dimana terdapat 751 hasil yang mengindikasikan bahwa banyak peneliti tertarik pada nutrasetikal dalam onkologi yang mencakup kelenjar mammae dalam dua dekade terakhir. Dalam ulasan ini, akan dibahas beberapa nutrasetikal yang termasuk dalam fitokimia, vitamin, atau PUFAs, seperti resveratrol,

*epigallocatechin 3-gallate*, retinoid, dan omega-3 PUFA yang mungkin memberikan pengaruh terhadap patofisiologi kanker payudara. Oleh karena itu, beberapa sumber yang didapatkan tersebut disaring kembali dan diatur menjadi bagian-bagian yang terpisah dengan ketentuan: (1) karakteristik nutrasetikal yang dipilih; (2) mekanisme antikanker nutrasetikal pada kanker payudara terkait dengan (i) penghentian pertumbuhan siklus, (ii) apoptosis, (iii) peradangan dan (iv) angiogenesis. Oleh karena itu, didapati banyak dampak yang menguntungkan dari molekul tersebut, maka nutrasetikal yang dibahas akan mengarah kepada potensinya sebagai agen pencegahan dan/atau terapi kanker payudara.

### 3. Hasil dan pembahasan

Tabel 1. studi eksperimental pada nutrasetikal yang berbeda.

| Nutrasetikal | Dosis  | Model                | Efek Nutrasetikal   | Sumber                |
|--------------|--|----------------------|---|-----------------------|
| Resveratrol  | Konsentrasi yang berbeda                     | In vivo              | Menghambat metabolisme obat dan aktivitas COX, menekan TNF- $\alpha$ dan IL-17, mempengaruhi oksidasi asam lemak, biogenesis mitokondria, respirasi, dan glukoneogenesis. | Han et al., 2015      |
| EGCG         | Derivat EGCG + cisplatin (2mg/kg per 2 hari) | In vivo dan in vitro | Penghentian siklus sel, menginduksi apoptosis dan ROS, menghambat Nf-kB, HER-2, dan jalur pensinyalan EGF, menghambat aktivitas proteasome, iNOS, dan ekspresi COX-2.     | Wang et al., 2019     |
| Retinoid     | 0.5-10uM                                     | In vitro             | Menghambat proliferasi sel, penghentian siklus sel, dan meningkatkan apoptosis sel kanker   | Gloria et al., 2014   |
| Omega-3 PUFA | 500 mg/hari EPA+DHA                          | In vivo dan in vitro | Memodulasi aktivitas siklooksigenase (COX) dan penekanan pro-inflamasi (NF- $\kappa$ B) melalui modulasi pensinyalan <i>toll-like receptor 4</i> (TLR4) dan aktivasi PPAR | Augimeri et al., 2019 |

Berdasarkan tabel di atas, didapatkan bahwa nutrasetikal yang terdiri dari beberapa senyawa bioaktif memiliki mekanisme aksi yang nyata terhadap sel kanker. Resveratrol dengan dosis yang berbeda mampu menghambat metabolisme aktivitas COX, seperti halnya EGCG dan Omega-3 PUFA. Sementara itu, retinoid bekerja dengan menghambat pertumbuhan siklus sel kanker, seperti halnya resveratrol. Dari penemuan tersebut, dapat dijelaskan bahwa resveratrol sebagai senyawa nutrasetikal yang memiliki beragam aktivitas terhadap sel kanker, kemudian diikuti EGCG, Omega-3 PUFA, dan Retinoid.

#### *Nutrasetikal*

##### *Resveratrol*

Resveratrol (RSV) atau *3,5,40-trihydroxystilbene* adalah polifenol nonflavonoid alami yang terkandung dalam banyak tanaman. Sumber utama RSV adalah kulit dan biji anggur, tetapi umumnya juga terdeteksi pada anggur merah (Saad et al., 2020). Sebagai senyawa diet, RSV hadir sebagai molekul glikosilasi dan mencegah oksidasi enzimatis RSV, sehingga meningkatkan stabilitas dan bioavailabilitas secara keseluruhan. Analog RSV terglukosilasi menunjukkan aktivitas biologis yang serupa pada jalur transepitel (Su et al., 2013). Setelah konsumsi oral, sekitar 70-80% RSV dengan cepat diserap di usus dan dimetabolisme di hati menjadi bentuk glukuronida dan sulfat. Puncak trans-RSV terdeteksi setelah 30-60 menit pasca pemberian oral (Shu et al., 2015).

Dilaporkan bahwa pada manusia setelah dosis tunggal 25 mg, terdapat konsentrasi serum puncak 2 mM (490 ng/mL) untuk RSV dan semua metabolitnya. Namun, penggunaan RSV dalam kemoprevensi dinilai memiliki bioavailabilitas rendah yang ditunjukkan pada penelitian pada hewan dan manusia sehingga konsekuensinya yakni diperlukan dosis RSV yang tinggi seperti yang dilaporkan dalam

sebagian besar penelitian *in vitro*. RSV membutuhkan transporter tertentu untuk ekstrusi seluler. Transportasi vektor dari metabolit glukuronidasi dan sulfat dimediasi melalui transporter yang terletak di membran basolateral dan apikal enterosit, yang terutama diekspresikan secara berlebihan dalam sel kanker. Sejumlah besar bukti telah menunjukkan bahwa RSV berperan dalam pencegahan atau penundaan penyakit degeneratif kronis seperti aterosklerosis, penyakit kardiovaskular, diabetes tipe 2, dan kanker ([De Amicis et al., 2019](#)).

#### *Epigallocatechin 3-Gallate*

*Epigallocatechin 3-Gallate* (EGCG) terkandung dalam teh hijau (*Camellia sinensis*), yang terdiri dari sejumlah besar flavonoid dengan sebagian besar katekin. EGCG menunjukkan tindakan antioksidan, antikarsinogenik dan antiproliferatif dalam beberapa model eksperimental. Dalam setidaknya 13 model hewan untuk karsinogenesis manusia pada paru-paru, rongga mulut, kerongkongan, lambung, usus kecil, kolorektal, usus besar, kulit, hati, pankreas, kandung kemih, prostat atau kelenjar susu, EGCG telah menunjukkan aktivitas pencegahan kanker ([Wei et al., 2016](#)).

EGCG pertama kali diserap di usus dimana mikrobiota usus memainkan peran penting dalam metabolisme EGCG. Beberapa penelitian telah melaporkan bahwa mikrobiota usus dapat mendekongugasi dan mendegradasi EGCG secara *in vitro* dan *in vivo*. Pada dosis tinggi dan dalam lingkungan tertentu, EGCG dapat bertindak sebagai prooksidan karena autooksidasinya, menghasilkan pembentukan anion superoksida dan hidrogen peroksida. Tindakan prooksidan EGCG tersebut dipandang sebagai mekanisme antikanker yang penting ([Wei et al., 2016](#)).

EGCG adalah antioksidan dengan perannya menangkap *reactive oxygen species* (ROS) secara langsung atau induksi tidak langsung dari basal atau sistem pertahanan antioksidan *nuclear factor E2-related factor 2* (Nrf2). Beberapa data mendukung gagasan bahwa asupan teh hijau setiap hari dapat mengurangi stres oksidatif yang menunjukkan bahwa komponen utama teh hijau memberikan efek yang bermanfaat bagi kesehatan, seperti melawan penyakit kardiovaskular, diabetes dan kanker. Meskipun ada banyak manfaat yang terkait dengan EGCG, namun tetap saja EGCG memiliki peran yang terbatas. Misalnya, EGCG menunjukkan bioaktivitas yang rendah melalui pemberian oral karena oksidasi, metabolisme, dan pengeluarannya ([Jinmin et al., 2015](#)).

EGCG memberikan aktivitas biologisnya dengan mengikat komponen membran, termasuk protein dan lipid. Selain itu, EGCG mengatur aktivitas reseptor faktor pertumbuhan permukaan sel, terutama *epidermal growth factor receptor* (EGFR), *vascular endothelial growth factor receptor* (VEGFR), *insulin-like growth factor receptor* (IGFR) dan reseptor insulin. EGCG juga meningkatkan transportasi intraseluler lainnya termasuk Ca<sup>2+</sup>, cAMP dan cGMP. Pengobatan EGCG meningkatkan siklus adenosin monofosfat (cAMP) dalam sel endotel dan trombosit, meskipun efek ini tidak diamati pada jenis sel lain. Peningkatan cAMP merangsang protein kinase A yang menyebabkan berbagai efek biologis ([Kim et al., 2014](#)). Berbagai penelitian menunjukkan bahwa aktivitas inti EGCG menghambat respons inflamasi yang biasanya disertai dengan peningkatan stres oksidatif ([Akhtar dan Haqqi, 2011](#)).

#### *Retinoid*

Secara alami, retinoid terdiri atas *all-trans-retinoic acid* (ATRA) dan *9-cis retinoic acid* (9-cis RA), yang secara struktural dan fungsional merupakan analog vitamin A. Retinoid ditemukan dalam daging, unggas, ikan dan produk susu. *Recommended dietary allowance* (RDA) untuk vitamin A diberikan sebagai *retinol activity equivalents* (RAE) dan konsentrasi sekitar 900 RAE pada orang dewasa harus cukup untuk memenuhi kebutuhan nutrisi individu yang sehat. Setelah dicerna dan diserap usus oleh sel mukosa, retinoid dimetabolisme melalui beberapa proses enzimatis dan ester retinil, yang sebagian besar disimpan di hati. Retinol dilepaskan dari ester retinil dalam darah dan dikirim ke jaringan target oleh *retinol-binding protein* (RBP). Baik serum retinol dan serum RBP dianggap sebagai standar emas untuk status vitamin A karena biomarker ini terkait dengan konsentrasi vitamin A hati. Retinoid terlibat dalam beberapa proses fisiologis penting seperti diferensiasi dan proliferasi sel, perkembangan embrio, reproduksi, penglihatan, pemeliharaan permukaan epitel dan kompetensi imun ([Tanumihardjo et al., 2016](#)).

Senyawa ini mengerahkan aktivitas biologisnya dengan mengikat dua reseptor nuklir yang disebut reseptor asam retinoat (RAR) dan reseptor retinoid X (RXR). ATRA adalah ligan endogen untuk RAR, sedangkan RA 9-cis mengikat RAR dan RXR. Setiap reseptor memiliki tiga subtipe ( $\alpha$ ,  $\beta$  dan  $\gamma$ ), yang masing-masing dikodekan oleh satu gen. RXR dapat membentuk heterodimer dengan reseptor nuklir lain, termasuk *peroxisome proliferator activated receptors* (PPAR), yang juga dikarakteristikan menjadi tiga subtipe ( $\alpha$ ,  $\beta$  dan  $\gamma$ ). Secara khusus, aktivasi PPAR $\gamma$  menghambat pertumbuhan sel tumor sistem model in vitro dan in vivo, menunjukkan peran potensial reseptor ini untuk terapi kanker ([Rovito et al., 2016](#)). Retinoid sendiri atau dalam kombinasi dengan agonis PPAR $\gamma$  adalah agen diferensiasi sel, yang memainkan peran mendasar dalam mengendalikan proliferasi dan metabolisme sel ([Augimeri dan Bonofiglio, 2021](#)).

#### *Asam lemak tak jenuh ganda omega-3/omega-3 polyunsaturated fatty acids (PUFAs)*

Asam lemak tak jenuh ganda omega-3/omega-3 polyunsaturated fatty acids (PUFAs), termasuk *eicosapentaenoic acid* (EPA) dan *docosahexaenoic acid* (DHA) secara alami terkandung dalam jumlah yang tinggi dalam ikan air dingin, seperti salmon, tuna, sarden, dan makanan laut lainnya, seperti ganggang, serta suplemen minyak ikan. Rekomendasi global untuk EPA dan DHA menyarankan asupan setidaknya 500 mg/hari EPA+DHA pada orang dewasa yang sehat sedangkan omega-3 PUFA harus mewakili 1-2% energi/hari pada populasi orang dewasa umum ([Aslan et al., 2020](#)).

PUFA yang tergabung ke dalam fosfolipid membran, bertanggung jawab untuk berbagai fungsi seluler termasuk pemeliharaan struktur membran sel, fluiditas, pensinyalan, dan interaksi sel-ke-sel. PUFA ini telah terbukti memainkan peran fisiologis penting dalam sistem kardiovaskular, saraf, otot rangka, dan dalam mengurangi peradangan. Kadar EPA dan DHA dalam darah, yang bergantung pada asupannya, dapat dievaluasi menggunakan indeks omega-3, yang mencerminkan jumlah PUFA omega-3 dalam membran eritrosit sebagai persentase dari total asam lemak eritrosit. Rendahnya tingkat indeks omega-3 telah dikaitkan dengan risiko tertinggi untuk perkembangan penyakit inflamasi. Efek biologis DHA dan EPA juga dapat diberikan oleh modulasi aktivitas siklooksigenase (COX), penekanan pro-inflamasi (NF- $\kappa$  B), melalui modulasi pensinyalan *toll-like receptor 4* (TLR4) dan aktivasi PPAR. Selanjutnya, asupan makanan EPA dan DHA telah terbukti memiliki aktivitas kardioprotektif, anti-inflamasi, imunoregulasi, antioksidan, dan antikanker. Menariknya, bukti yang berkembang telah menyoroti bahwa konsumsi makanan omega-3 PUFA merangsang pembentukan konjugat omega-3 PUFA, seperti konjugat EPA dan DHA dengan etanolamin, dopamin dan serotonin dengan aktivitas biologis yang meningkat dibandingkan dengan senyawa induknya ([Augimeri et al., 2019](#)).

#### *Mekanisme Antikanker dari Nutrasetikal*

Studi epidemiologis secara konsisten menunjukkan bahwa kebiasaan makan merupakan salah satu faktor penentu paling penting dari penyakit kronis seperti penyakit kardiovaskular, diabetes tipe II, batu empedu, penyakit neurodegeneratif, katarak, dan beberapa jenis kanker (misalnya, kanker gastrointestinal). Makanan dan kebiasaan diet memiliki dampak langsung pada kesehatan dan penyakit. Oleh karena itu, penting bagi kita sebagai masyarakat yang cerdas untuk memilih makanan dengan label fakta nutrisi yang sesuai dimana informasinya tersebut dapat diperoleh dengan mudah, baik melalui media seluler maupun bungkus kemasan makanan ([Perdani dan Berawi, 2021](#)).

Bukti biokimia dan epidemiologis menunjukkan bahwa manusia telah mengembangkan sistem mekanisme pertahanan antioksidan yang canggih dan kooperatif terhadap zat antara oksigen beracun melalui nutrisi. Peningkatan asupan antioksidan melalui nutrisi dapat menurunkan risiko penyakit seperti kanker ([Nivya et al., 2012](#)).

Curcumin, Resveratrol (RES) dan Berberine (BBR) telah diperiksa dalam 126, 110 dan 35 uji klinis masing-masing dan telah menunjukkan banyak aktivitas yang berbeda dalam patologi manusia seperti penyakit kardiovaskular, adenoma kolorektal yang berulang, diabetes, fungsi endotel yang rusak, metabolisme glukosa/sindrom metabolik, degenerasi makula terkait usia, penuaan, penyakit Alzheimer, berbagai jenis kanker dan banyak patologi lainnya ([McCubrey et al., 2017](#)). Banyak laporan menyatakan bahwa senyawa fitokimia (misalnya, dari jinten, paprika merah dan jahe) berpotensi mencegah kanker dengan menekan jalur faktor transkripsi Nuklir- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) yang berkorelasi dengan

kanker dan banyak penyakit inflamasi. NF- $\kappa$ B adalah target terapi yang sangat menarik untuk nutrasetikal dan polifenol yang berasal dari tumbuhan ([Kunnumakkara et al., 2018](#)).

Telah dilaporkan bahwa aktivitas NF- $\kappa$ B diubah juga oleh RES yang dapat menghambat metabolisme obat sitokrom P450 isoenzim (CYP1A1) dan aktivitas siklooksigenase. Selain itu, RES dapat mempengaruhi jalur biokimia lain yang berhubungan dengan metabolisme, oksidasi asam lemak, biogenesis mitokondria dan respirasi dan glukoneogenesis. RES dapat menginduksi apoptosis sel T teraktivasi dan menekan faktor nekrosis tumor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), interleukin 17 (IL-17) dan sitokin pro-inflamasi tambahan. Oleh karena itu, telah diusulkan bahwa mungkin berguna dalam penyakit autoimun ([Han et al., 2015](#)).

Kurkumin dan analognya telah menarik perhatian besar sebagai agen pencegahan kanker melalui aktivitas anti kankernya termasuk penghambatan proliferasi sel, aktivitas anti-invasif, dan penghambatan angiogenesis *in vitro*. Kurkumin menghambat limfoma hati tikus melalui pengaktifan enzim Nrf2, mempromosikan penekanan tumor p53 dan mengurangi TGF- $\beta$  dan COX-2. Banyak produk makanan alami yang dapat mempengaruhi perkembangan dan perkembangan kanker payudara, seperti kedelai, delima, manggis, buah jeruk, apel, anggur, mangga, sayuran silangan, jahe, bawang putih, jintan hitam, jamur makro yang dapat dimakan, dan sereal. Efek anti kanker payudaranya melibatkan berbagai mekanisme aksi, seperti menurunkan regulasi ekspresi dan aktivitas ER- $\alpha$ , menghambat proliferasi, migrasi, metastasis dan angiogenesis sel tumor payudara, menginduksi apoptosis dan penghentian siklus sel, dan mensensitisasi sel tumor payudara terhadap radioterapi dan kemoterapi ([Li et al., 2017](#)).

Antara 20% dan 85% pasien menggunakan suplemen makanan setelah didiagnosis menderita kanker ([Ferrucci et al., 2009](#)). Suplemen paling banyak digunakan oleh para penyintas kanker payudara, prostat, kolorektal dan paru-paru, karena ini adalah jenis kanker yang paling umum didiagnosis pada orang dewasa. Penggunaan suplemen makanan sangat diperdebatkan, terutama ketika pasien sedang menjalani pengobatan karena tidak diketahui apakah suplemen mempengaruhi efektivitas pengobatan.

#### *Penghentian Siklus Sel*

Disregulasi siklus sel merupakan metabolisme sel yang paling utama. Untuk mempertahankan integritas genom setelah kerusakan DNA, sel normal melakukan penghentian siklus sel. Pada tingkat molekuler, siklus sel diatur oleh aktivitas yang berfluktuasi secara temporal dan spasial dari kompleks *cyclin-dependent kinase* (CDK)/kompleks siklin. Hubungan yang kompleks, termasuk pengikatan CDK inhibitor (CKI) ke kompleks CDK [74] terlibat dalam mekanisme yang mengatur transisi fase siklus sel. Aktivitas siklus sel yang menyimpang terjadi baik sebagai akibat dari mutasi pada jalur pensinyalan awal atau oleh lesi genetik dalam gen yang mengkode protein siklus sel. Disregulasi CDK, yang berkontribusi pada tumorigenesis, memberikan alasan untuk menggunakan senyawa yang menghambat CDK sebagai obat antikanker ([Wu et al., 2019](#)).

Sejumlah penelitian menyelidiki protein siklus sel yang dimodulasi oleh RSV menunjukkan penurunan regulasi dari kompleks siklin D1/CDK4 oleh RSV pada garis sel kanker yang berbeda. Namun, tindakan RSV pada siklus sel sangat bervariasi. RSV dengan molekul lain yang secara klasik digunakan dalam pengobatan kanker menunjukkan efek yang sangat nyata dalam menginduksi penghentian siklus sel kanker ([Alobaedi et al., 2017](#)). *Epigallocatechin 3-gallate* terbukti efektif dalam modulasi regulator siklus sel dalam model sel yang berbeda. EGCG saat ini sedang dievaluasi dalam beberapa uji klinis untuk pengobatan beberapa jenis kanker ([Zhao et al., 2015](#); [Trudel et al., 2013](#)). EGCG dapat menghambat pertumbuhan sel keganasan dengan mengaktifkan down-regulator ([De Amicis et al., 2013](#)). Dalam hal ini, sel-sel yang diturunkan regulasinya tersebut seharusnya dapat menginduksi perkembangan siklus sel yang bergantung pada ligan. Namun, potensiasi pensinyalan EGCG masih perlu dieksplorasi lebih lanjut untuk pendekatan klinis ([JavanMoghadam et al., 2016](#)).

Di antara beberapa molekul yang dapat mempengaruhi ekspresi dan aktivitas regulator siklus sel, ATRA memiliki peran penting dalam mengendalikan transisi G1 ke fase S pada sel kanker. ATRA dapat menurunkan ekspresi cyclin D1 dan D3 dan aktivitas CDK2 dan CDK4 [98]. CDK2 sendiri adalah

target untuk penghambatan pertumbuhan yang dimediasi asam retinoat dalam sel kanker manusia. Baik retinoidnya sendiri maupun dalam pengobatan kombinasi dengan agen lain, tampaknya bekerja dengan menginduksi efek antiproliferatif sehingga menghalangi transisi dari fase siklus sel G1 ke S ([Reinhardt et al., 2018](#)).

Omega-3 PUFA bekerja dalam kombinasi dengan agen antikanker untuk menginduksi penghentian siklus sel yang meningkatkan kemanjuran beberapa obat, seperti doksorubisin. Selain itu, efek biologis DHA dan EPA juga dapat diberikan oleh molekul turunannya termasuk konjugat DHA-dopamin (DHADA) dan EPA-dopamin (EPADA) serta DHA-etanolamina (DHEA) dan EPA-etanolamin (EPEA). Secara khusus, DHADA dan EPADA menahan siklus sel dan mengurangi fase S secara bersamaan dalam sel kanker, yang menunjukkan bahwa molekul-molekul ini menginduksi penghentian siklus sel ([Rovito et al., 2015](#)).

#### *Kematian Sel Apoptosis*

Apoptosis atau kematian sel terprogram merupakan strategi kunci untuk eliminasi sel neoplastik. Proses bunuh diri sel yang diatur dengan ketat ini dicirikan oleh kondensasi kromatin, membran blebbing, penyusutan sel, fragmentasi DNA inti dan pembentukan badan apoptosis yang dengan cepat dikenali dan ditelan oleh sel atau makrofag tetangga ([Pfeffer dan Singh, 2018](#)). Apoptosis dapat dipicu oleh aktivasi *death receptors* pada membran plasma, sebagai jalur ekstrinsik, dan melalui aktivasi jalur intrinsik mitokondria. Rangsangan yang memulai jalur intrinsik menyebabkan hilangnya potensi transmembran mitokondria dan pelepasan Sitokrom-C ke dalam sitosol, mengikat faktor pengaktif protease apoptosis 1 (APAF1) untuk membentuk apoptosom. Penghindaran apoptosis adalah ciri dari semua jenis kanker dan resistensi terhadap proses kematian sel ini dan dapat meningkatkan kaburnya sel tumor dari pengawasan oleh sistem kekebalan ([Boada-Romero et al., 2020](#)).

RSV memberikan apoptosis melalui hubungan molekuler yang menyimpang seperti aktivitas tirosin kinase Src serta transduser *signal transducer and activator of transcription 33* (STAT-3) dalam sel kanker. Efek apoptosis RSV yakni memblokir *Insulin-like Growth Factor 2* (IGF-II) dan memproduksi ROS dan oksidasi lipid, kemudian aktivasi c-Jun-N-terminal kinase (JNK) dan sinyal apoptosis ([Ferraz da Costa et al., 2018](#)).

EGCG tetap menjadi obat antikanker karena aksinya dimediasi oleh induksi apoptosis, dengan menurunkan viabilitas sel ([Moradzadeh et al., 2017](#)). Selain itu, EGCG (80 M) secara signifikan meningkatkan ekspresi gen proapoptosis seperti PTEN, caspase 3, caspase 9 dan penurunan AKT kira-kira sama dengan tamoxifen. Hasil serupa dilaporkan dalam model *in vivo* yang dibuktikan dengan pengurangan Ki-67 dan peningkatan ekspresi PARP pro-apoptosis. Hasil ini menunjukkan bahwa EGCG memberikan tindakan kemopreventif sebagai agen antikanker yang menjanjikan untuk aplikasi klinis ([Aquila et al., 2020](#)).

Salah satu mekanisme dimana aretinoid memberikan efek antikankernya adalah melalui induksi apoptosis. ATRA dapat menginduksi apoptosis setelah paparan jangka panjang. Meskipun ATRA memicu apoptosis ekstrinsik melalui peningkatan regulasi reseptor kematian dan aktivitas caspase, kombinasi pengobatan ATRA dengan TRAIL secara sinergis meningkatkan kematian sel ([Reinhardt et al., 2018](#)). Di sisi lain, asam lemak bebas omega-3 yang dikombinasikan dengan ATRA secara sinergis memicu apoptosis sel melalui aktivasi sinyal caspase tanpa keterlibatan p53 ([Lin et al. 2017](#)). Beberapa penelitian melaporkan bahwa DHA dan EPA menginduksi kematian sel kanker melalui apoptosis saja melalui mekanisme yang berbeda atau dalam kombinasi dengan terapi antikanker konvensional ([D'Eliseo dan Velotti, 2016](#)).

Berbagai mode aksi dan kompleks terlibat dalam induksi apoptosis yang dipicu oleh EPA dan DHA dalam sel tumor payudara *in vitro* dan *in vivo*. Khususnya, mekanisme aksi senyawa ini yang diusulkan adalah: (i) penggabungan ke dalam membran sel, yang menyebabkan penataan ulang molekul sinyal yang terlibat dalam kelangsungan hidup dan kematian; (ii) produksi tingkat stres oksidatif intraseluler yang meningkat; (iii) regulasi metabolitnya; (4) mengikat reseptor nuklir, seperti penekan tumor

PPAR $\gamma$ . Rute utama tindakan yang diberikan oleh EPA dan DHA ini dapat menginduksi apoptosis pada sel dan/atau meningkatkan kepekaan sel tumor terhadap terapi antikanker ([D'Eliseo dan Velotti, 2016](#)).

Selanjutnya, turunan omega-3 PUFA dapat memberikan efek antikankernya dengan mengikat PPAR $\gamma$  [142]. Telah banyak didokumentasikan bahwa induksi jalur ekstrinsik dan intrinsik dari proses apoptosis adalah respon biologis yang dihasilkan dari aktivasi PPAR $\gamma$  [143,144]. Sebagai konjugat DHA dan EPA, DHEA dan EPEA menimbulkan efek antikanker oleh autophagy yang dimediasi PPAR $\gamma$ , sedangkan DHADA dan EPADA memicu apoptosis intrinsik setelah pengobatan jangka panjang melalui keterlibatan PPAR $\gamma$  ([Rovito et al., 2015](#)).

#### 4. Kesimpulan

Senyawa bioaktif yang terkandung dalam nutrasetikal menunjukkan aktivitas pleiotropik, multitarget, dan sebagai agen yang menjanjikan melawan sel-sel keganasan. Beberapa penelitian telah mengusulkan kemampuan potensial dari beberapa nutrasetikal untuk menargetkan regulasi penting dalam sel kanker, seperti siklus sel dan apoptosis, yang menekankan bahwa kompleksitas mekanisme molekuler yang terlibat dalam sifat antikanker oleh senyawa ini. Secara keseluruhan, data yang disajikan dalam ulasan ini menunjukkan kemampuan RSV, EGCG, retinoid, dan omega-3 PUFA untuk memengaruhi pertumbuhan dan perkembangan sel kanker, menyarankan nutrasetikal sebagai antikanker yang inovatif. Meskipun penggunaan molekul-molekul ini sebagai intervensi terapeutik dalam pengaturan klinis didukung oleh hipotesis biologis yang kuat, kebutuhan untuk mengembangkan studi klinis tetap perlu dirancang dengan baik untuk mengevaluasi manfaat nutrasetikal. Menguji senyawa ini dalam kombinasi dengan rejimen kemoterapi dan radioterapi dapat meningkatkan kemanjuran serta tolerabilitas terapi antikanker konvensional, meningkatkan hasil klinis dan kelangsungan hidup pasien kanker.

#### Referensi

- Akhtar, N., & Haqqi, T. M. (2011). Epigallocatechin-3-gallate suppresses the global interleukin-1beta-induced inflammatory response in human chondrocytes. *Arthritis Research & Therapy*, 13(3), R93. <https://doi.org/10.1186/Ar3368>
- Alobaedi, O. H., Talib, W. H., & Basheti, I. A. (2017). Antitumor effect of thymoquinone combined with resveratrol on mice transplanted with breast cancer. *Asian Pacific journal of tropical medicine*, 10(4), 400–408. <https://doi.org/10.1016/j.apjtm.2017.03.026>
- Aquila, S., Santoro, M., Caputo, A., Panno, M. L., Pezzi, V., & De Amicis, F. (2020). The Tumor Suppressor PTEN as Molecular Switch Node Regulating Cell Metabolism and Autophagy: Implications in Immune System and Tumor Microenvironment. *Cells*, 9(7), 1725. <https://doi.org/10.3390/cells9071725>
- Aslan, C., Maralbashi, S., Kahroba, H., Asadi, M., Soltani-Zangbar, M. S., Javadian, M., Shanebandi, D., Baradaran, B., Darabi, M., & Kazemi, T. (2020). Docosahexaenoic acid (DHA) inhibits pro-angiogenic effects of breast cancer cells via down-regulating cellular and exosomal expression of angiogenic genes and microRNAs. *Life Sciences*, 258, 118094. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.118094>
- Augimeri, G., & Bonofiglio, D. (2021). PPARgamma: A Potential Intrinsic and Extrinsic Molecular Target for Breast Cancer Therapy. *Biomedicines*, 9(5), 543. <https://doi.org/10.3390/biomedicines9050543>
- Augimeri, G., Plastina, P., Gionfriddo, G., Rovito, D., Giordano, C., Fazio, A., Barone, I., Catalano, S., Andò, S., Bonofiglio, D., Meijerink, J., & Witkamp, R. (2019). N-Eicosapentaenoyl Dopamine, A Conjugate of Dopamine and Eicosapentaenoic Acid (EPA),



- Exerts Anti-inflammatory Properties in Mouse and Human Macrophages. *Nutrients*, 11(9), 2247. <https://doi.org/10.3390/nu11092247>
- Benvenga, S., Feldt-Rasmussen, U., Bonofiglio, D., & Asamoah, E. (2019). Nutraceutical Supplements in the Thyroid Setting: Health Benefits beyond Basic Nutrition. *Nutrients*, 11(9), 2214. <https://doi.org/10.3390/nu11092214>
- Boada-Romero, E., Martinez, J., Heckmann, B. L., & Green, D. R. (2020). The clearance of dead cells by efferocytosis. *Nature Reviews. Molecular Cell Biology*, 21(7), 398–414. <https://doi.org/10.1038/s41580-020-0232-1>
- D'Eliseo, D., & Velotti, F. (2016). Omega-3 Fatty Acids and Cancer Cell Cytotoxicity: Implications for Multi-Targeted Cancer Therapy. *Journal of Clinical Medicine*, 5(2), 15. <https://doi.org/10.3390/jcm5020015>
- De Amicis, F., Chimento, A., Montalto, F. I., Casaburi, I., Sirianni, R., & Pezzi, V. (2019). Steroid Receptor Signallings as Targets for Resveratrol Actions in Breast and Prostate Cancer. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(5), 1087. <https://doi.org/10.3390/ijms20051087>
- De Amicis, F., Russo, A., Avena, P., Santoro, M., Vivacqua, A., Bonofiglio, D., Mauro, L., Aquila, S., Tramontano, D., Fuqua, S. A., & Andò, S. (2013). In vitro mechanism for downregulation of ER- $\alpha$  expression by epigallocatechin gallate in ER+/PR+ human breast cancer cells. *Molecular Nutrition & Food Research*, 57(5), 840–853. <https://doi.org/10.1002/mnfr.201200560>
- Ferraz da Costa, D. C., Campos, N., Santos, R. A., Guedes-da-Silva, F. H., Martins-Dinis, M., Zanchorlin, L., Ramos, C., Rangel, L. P., & Silva, J. L. (2018). Resveratrol prevents p53 aggregation in vitro and in breast cancer cells. *Oncotarget*, 9(49), 29112–29122. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.25631>
- Ferrucci, L. M., McCorkle, R., Smith, T., Stein, K. D., & Cartmel, B. (2009). Factors related to the use of dietary supplements by cancer survivors. *Journal of alternative and complementary medicine* (New York, N.Y.), 15(6), 673–680. <https://doi.org/10.1089/acm.2008.0387>
- Garg, N., Baishnab, S., Das, R., Kaur, K., Gupta, S., & Arora, S. (2019). Insights of Breast Cancer and Barriers to its Therapy. *Journal of Pharmaceutical Technology, Research and Management*, 7(2), 73–86. <https://doi.org/10.15415/jptrm.2019.72010>
- Gloria, N. F., Soares, N., Brand, C., Oliveira, F. L., Borojevic, R., & Teodoro, A. J. (2014). Lycopene and beta-carotene induce cell-cycle arrest and apoptosis in human breast cancer cell lines. *Anticancer Research*, 34(3), 1377–1386.
- Han, G., Xia, J., Gao, J., Inagaki, Y., Tang, W., & Kokudo, N. (2015). Anti-tumor effects and cellular mechanisms of resveratrol. *Drug Discoveries & Therapeutics*, 9(1), 1–12. <https://doi.org/10.5582/ddt.2015.01007>

- Husna, A. S. (2021). Penatalaksanaan Holistik Scabies pada Anak Usia 4 Tahun di Puskesmas Panjang melalui Pendekatan Kedokteran Keluarga. *Jurnal Ilmu Medis Indonesia*, 1(1), 25-38. <https://doi.org/10.35912/jimi.v1i1.533>
- JavanMoghadam, S., Weihua, Z., Hunt, K. K., & Keyomarsi, K. (2016). Estrogen receptor alpha is cell cycle-regulated and regulates the cell cycle in a ligand-dependent fashion. *Cell cycle* (Georgetown, Tex.), 15(12), 1579–1590. <https://doi.org/10.1080/15384101.2016.1166327>
- Jin, P., Li, M., Xu, G., Zhang, K., Zheng, L. I., & Zhao, J. (2015). Role of (-)-epigallocatechin-3-gallate in the osteogenic differentiation of human bone marrow mesenchymal stem cells: An enhancer or an inducer?. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 10(2), 828–834. <https://doi.org/10.3892/etm.2015.2579>
- Kemenkes RI. (2015). Buletin Kanker: Situasi Penyakit Kanker. Pusat Data dan Informasi Kemenkes RI.
- Kim, H. S., Quon, M. J., & Kim, J. A. (2014). New insights into the mechanisms of polyphenols beyond antioxidant properties; lessons from the green tea polyphenol, epigallocatechin 3-gallate. *Redox biology*, 2, 187–195. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2013.12.022>
- Kunnumakkara, A. B., Sailo, B. L., Banik, K., Harsha, C., Prasad, S., Gupta, S. C., Bharti, A. C., & Aggarwal, B. B. (2018). Chronic diseases, inflammation, and spices: how are they linked?. *Journal of Translational Medicine*, 16(1), 14. <https://doi.org/10.1186/s12967-018-1381-2>
- Li, Y., Li, S., Meng, X., Gan, R. Y., Zhang, J. J., & Li, H. B. (2017). Dietary Natural Products for Prevention and Treatment of Breast Cancer. *Nutrients*, 9(7), 728. <https://doi.org/10.3390/nu9070728>
- Lin, G., Zhu, S., Wu, Y., Song, C., Wang, W., Zhang, Y., Chen, Y. L., & He, Z. (2017).  $\omega$ -3 free fatty acids and all-trans retinoic acid synergistically induce growth inhibition of three subtypes of breast cancer cell lines. *Scientific reports*, 7(1), 2929. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-03231-9>
- Moradzadeh, M., Hosseini, A., Erfanian, S., & Rezaei, H. (2017). Epigallocatechin-3-gallate promotes apoptosis in human breast cancer T47D cells through down-regulation of PI3K/AKT and Telomerase. *Pharmacological reports : PR*, 69(5), 924–928. <https://doi.org/10.1016/j.pharep.2017.04.008>
- M., et al. (2017). Effects of resveratrol, curcumin, berberine and other nutraceuticals on aging, cancer development, cancer stem cells and microRNAs. *Aging*, 9(6), 1477–1536. <https://doi.org/10.18632/aging.101250>
- Munyawarara, N., & Govender, K. K. (2020). Clustering the agricultural SME sector in Eastern Highlands, Zimbabwe. *International Journal of Financial, Accounting, and Management*, 1(4), 247-255. <https://doi.org/10.35912/ijfam.v1i4.139>

- Nasri, H., Baradaran, A., Shirzad, H., & Rafieian-Kopaei, M. (2014). New concepts in nutraceuticals as alternative for pharmaceuticals. *International journal of preventive medicine*, 5(12), 1487–1499.
- Nivya, A., Kaliyappan, R., Vel, K., Sasidharan, S., & GS, S. (2012). Role of Nutraceuticals in Cancer. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 4, 415-420.
- Perdani, A. P., & Berawi, K. N. (2021). Manajemen Holistik dengan Pendekatan Kedokteran Keluarga pada Pasien Wanita 37 Tahun dengan Hipertensi Primer. *Jurnal Ilmu Medis Indonesia*, 1(1), 17-24. <https://doi.org/10.35912/jimi.v1i1.505>
- Pfeffer, C. M., & Singh, A. (2018). Apoptosis: A Target for Anticancer Therapy. *International journal of molecular sciences*, 19(2), 448. <https://doi.org/10.3390/ijms19020448>
- Reinhardt, A., Liu, H., Ma, Y., Zhou, Y., Zang, C., Habel, J. P., Possinger, K., & Eucker, J. (2018). Tumor Cell-selective Synergism of TRAIL- and ATRA-induced Cytotoxicity in Breast Cancer Cells. *Anticancer research*, 38(5), 2669–2682. <https://doi.org/10.21873/anticancer.12509>
- Rovito, D., Gionfriddo, G., Barone, I., Giordano, C., Grande, F., De Amicis, F., Lanzino, M., Catalano, S., Andò, S., & Bonofiglio, D. (2016). Ligand-activated PPAR $\gamma$  downregulates CXCR4 gene expression through a novel identified PPAR response element and inhibits breast cancer progression. *Oncotarget*, 7(40), 65109–65124. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.11371>
- Rovito, D., Giordano, C., Plastina, P., Barone, I., De Amicis, F., Mauro, L., Rizza, P., Lanzino, M., Catalano, S., Bonofiglio, D., & Andò, S. (2015). Omega-3 DHA- and EPA-dopamine conjugates induce PPAR $\gamma$ -dependent breast cancer cell death through autophagy and apoptosis. *Biochimica et biophysica acta*, 1850(11), 2185–2195. <https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2015.08.004>
- Saad, N. M., Sekar, M., Gan, S. H., Lum, P. T., Vaijanathappa, J., Ravi, S. (2020). Resveratrol: Latest Scientific Evidences of its Chemical, Biological Activities and Therapeutic Potentials. *Pharmacognosy Journal*, 12(6s):1779-1791
- Shu, X. H., Wang, L. L., Li, H., Song, X., Shi, S., Gu, J. Y., Wu, M. L., Chen, X. Y., Kong, Q. Y., & Liu, J. (2015). Diffusion Efficiency and Bioavailability of Resveratrol Administered to Rat Brain by Different Routes: Therapeutic Implications. *Neurotherapeutics: the journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics*, 12(2), 491–501. <https://doi.org/10.1007/s13311-014-0334-6>
- Sofi, F., Macchi, C., Abbate, R., Gensini, G. F., & Casini, A. (2014). Mediterranean diet and health status: an updated meta-analysis and a proposal for a literature-based adherence score. *Public health nutrition*, 17(12), 2769–2782. <https://doi.org/10.1017/S1368980013003169>
- Su, D., Cheng, Y., Liu, M., Liu, D., Cui, H., Zhang, B., Zhou, S., Yang, T., & Mei, Q. (2013). Comparison of piceid and resveratrol in antioxidation and antiproliferation activities in vitro. *PloS one*, 8(1), e54505. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0054505>

- Tanumihardjo, S. A., Russell, R. M., Stephensen, C. B., Gannon, B. M., Craft, N. E., Haskell, M. J., Lietz, G., Schulze, K., & Raiten, D. J. (2016). Biomarkers of Nutrition for Development (BOND)-Vitamin A Review. *The Journal of nutrition*, 146(9), 1816S–48S. <https://doi.org/10.3945/jn.115.229708>
- Trudel, D., Labbé, D. P., Araya-Farias, M., Doyen, A., Bazinet, L., Duchesne, T., Plante, M., Grégoire, J., Renaud, M. C., Bachvarov, D., Têtu, B., & Bairati, I. (2013). A two-stage, single-arm, phase II study of EGCG-enriched green tea drink as a maintenance therapy in women with advanced stage ovarian cancer. *Gynecologic oncology*, 131(2), 357–361. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2013.08.019>
- Wei, Y., Chen, P., Ling, T., Wang, Y., Dong, R., Zhang, C., Zhang, L., Han, M., Wang, D., Wan, X., & Zhang, J. (2016). Certain (-)-epigallocatechin-3-gallate (EGCG) auto-oxidation products (EAOPs) retain the cytotoxic activities of EGCG. *Food chemistry*, 204, 218–226. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2016.02.134>
- World Health Organization (WHO). (2022). *Cancer*. [https://www.who.int/health-topics/cancer#tab=tab\\_1](https://www.who.int/health-topics/cancer#tab=tab_1) (diakses pada 11 Januari 2021 pukul 09.37 WIB)
- Wu, H., Chen, L., Zhu, F., Han, X., Sun, L., & Chen, K. (2019). The Cytotoxicity Effect of Resveratrol: Cell Cycle Arrest and Induced Apoptosis of Breast Cancer 4T1 Cells. *Toxins*, 11(12), 731. <https://doi.org/10.3390/toxins11120731>
- Zhao, H., Xie, P., Li, X., Zhu, W., Sun, X., Sun, X., Chen, X., Xing, L., & Yu, J. (2015). A prospective phase II trial of EGCG in treatment of acute radiation-induced esophagitis for stage III lung cancer. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*, 114(3), 351–356. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2015.02.014>