

LITERATUR RIEW: FLAVONOID ACTIVITY AS AN ANTI-CANCER COMPOUND

Himyatul Hidayah^{1*}, Andini Widyaningsih², Anjani Dwi Pangestu³, Siska Ratna Dewi⁴¹⁻⁴Fakultas Farmasi, Universitas Buana Perjuangan Karawang

Email Korespondensi: fm20.siskadewi@mhs.ubpkarawang.ac.id

Disubmit: 02 Juni 2023

Diterima: 08 Juni 2023

Diterbitkan: 12 Juni 2023

Doi: <https://doi.org/10.33024/mahesa.v3i5.10296>

ABSTRACT

The activity of flavonoids as anti-cancer compounds has attracted the attention of researchers. Flavonoids are natural compounds found in various plants and have been identified as potential candidates for anti-cancer drugs. Flavonoids have multiple mechanisms of action, including inhibiting cancer cell growth, inducing apoptosis, and inhibiting the formation of new blood vessels. Flavonoids also possess antioxidant properties that protect normal cells from oxidative damage. In vitro and in vivo studies have demonstrated significant anti-cancer potential of flavonoids such as quercetin, kaempferol, genistein, and apigenin against various types of cancer, including breast, colorectal, lung, and prostate cancer. Moreover, flavonoids can enhance the effectiveness of conventional therapies and reduce their side effects, making them promising as adjuvant therapies in cancer treatment. However, further research is needed to gain a deeper understanding of the mechanisms of action of flavonoids, improve their bioavailability, and conduct clinical trials in humans. Exploring new sources of flavonoids and structural modifications can also enhance their anti-cancer activity. The application of advanced technologies and methods such as molecular biology, cell biology, and gene therapy can help uncover the full potential of flavonoids as anti-cancer compounds.

Keywords: *Flavonoid, Anti-Cancer Activity, Mechanisms of Action, Cancer Therapy, Quercetin, Kaempferol, Genistein, Apigenin.*

ABSTRAK

Aktivitas flavonoid sebagai senyawa anti-kanker. Flavonoid merupakan senyawa alami yang ditemukan dalam berbagai tumbuhan dan telah menarik perhatian peneliti sebagai kandidat potensial untuk obat anti-kanker. Flavonoid memiliki berbagai mekanisme aksi, termasuk menghambat pertumbuhan sel kanker, menyebabkan apoptosis, dan menghambat pembentukan pembuluh darah baru. Flavonoid juga memiliki sifat antioksidan yang melindungi sel-sel normal dari kerusakan oksidatif. Penelitian in vitro dan in vivo telah menunjukkan bahwa flavonoid seperti quercetin, kaempferol, genistein, dan apigenin memiliki potensi anti-kanker yang signifikan pada berbagai jenis kanker, seperti kanker payudara, kanker kolorektal, kanker paru-paru, dan kanker prostat. Selain itu, flavonoid juga dapat meningkatkan efektivitas terapi konvensional dan mengurangi efek sampingnya, sehingga menjanjikan sebagai terapi tambahan

dalam pengobatan kanker. Namun, penelitian lanjutan diperlukan untuk memahami lebih lanjut tentang mekanisme aksi flavonoid, meningkatkan bioavailabilitas, dan melakukan uji klinis pada manusia. Penggalan sumber-sumber baru flavonoid dan modifikasi struktural juga dapat meningkatkan aktivitas anti-kanker mereka. Penerapan teknologi dan metode terkini seperti biologi molekuler, biologi sel, dan terapi gen dapat membantu dalam mengungkap potensi penuh flavonoid sebagai senyawa anti-kanker.

Kata Kunci: Flavonoid, Aktivitas Anti-Kanker, Mekanisme Aksi, Terapi Kanker, Quercetin, Kaempferol, Genistein, Apigenin

PENDAHULUAN

Kanker tetap menjadi salah satu penyakit yang paling mematikan dan kompleks di dunia saat ini. Meskipun kemajuan yang signifikan telah dicapai dalam pengobatan kanker, tantangan besar masih ada dalam menemukan terapi yang efektif, aman, dan terjangkau. Oleh karena itu, pencarian senyawa-senyawa alami dengan aktivitas anti-kanker menjadi fokus penelitian yang mendesak.

Flavonoid adalah salah satu kelas senyawa alami yang banyak ditemukan dalam berbagai tumbuhan. Mereka memiliki struktur kimia yang terdiri dari inti flavan dan beragam gugus fungsional. Flavonoid ditemukan dalam buah-buahan, sayuran, teh, biji-bijian, dan rempah-rempah, serta berkontribusi pada warna, rasa, dan aroma yang khas dalam berbagai bahan makanan. Selain itu, flavonoid telah digunakan dalam pengobatan tradisional sejak zaman kuno karena potensi mereka dalam meningkatkan kesehatan dan melawan berbagai penyakit.

Dalam beberapa dekade terakhir, banyak penelitian telah dilakukan untuk memahami potensi flavonoid sebagai senyawa anti-kanker. Penelitian awal menunjukkan bahwa flavonoid dapat menunjukkan aktivitas anti-kanker yang menjanjikan melalui berbagai mekanisme aksi. Salah

satu mekanisme utama adalah kemampuannya untuk menghambat pertumbuhan sel kanker dengan mengganggu siklus sel, memicu apoptosis (kematian sel terprogram), dan menghambat angiogenesis (pembentukan pembuluh darah baru).

Selain itu, flavonoid juga telah terbukti memiliki sifat antioksidan yang kuat. Mereka mampu melindungi sel-sel normal dari kerusakan oksidatif yang disebabkan oleh radikal bebas, yang dapat menyebabkan kerusakan DNA dan memicu perkembangan kanker. Aktivitas antioksidan flavonoid juga dapat memberikan perlindungan terhadap efek samping dari terapi kanker yang agresif, seperti radioterapi dan kemoterapi.

Studi epidemiologi menunjukkan adanya hubungan invers antara konsumsi flavonoid dan risiko terjadinya berbagai jenis kanker, termasuk kanker payudara, kanker kolorektal, kanker paru-paru, kanker prostat, dan kanker lambung. Beberapa flavonoid yang telah banyak diteliti dalam konteks ini meliputi quercetin, kaempferol, genistein, dan apigenin. Penelitian *in vitro* dan *in vivo* telah memberikan bukti awal yang kuat tentang potensi anti-kanker flavonoid ini, baik sebagai agen tunggal maupun dalam kombinasi dengan terapi konvensional.

Namun, meskipun bukti-bukti ini menjanjikan, masih diperlukan

penelitian lebih lanjut untuk memahami mekanisme aksi yang lebih mendalam, peningkatan bioavailabilitas flavonoid, serta efektivitas dan keamanan penggunaan flavonoid dalam konteks terapi kanker. Uji klinis pada manusia juga penting untuk mengevaluasi efektivitasnya dalam pengobatan kanker dan potensi interaksi dengan obat-obatan lainnya.

Dalam konteks pengembangan obat anti-kanker, penting untuk terus menjelajahi sumber-sumber baru flavonoid dan melakukan modifikasi struktural untuk meningkatkan aktivitas anti-kanker mereka. Penerapan teknologi dan metode terkini seperti biologi molekuler, biologi sel, dan terapi gen dapat membantu dalam memahami mekanisme aksi flavonoid dengan lebih detail.

Flavonoid adalah senyawa alami yang menarik sebagai kandidat potensial untuk pengembangan obat anti-kanker. Mereka menunjukkan aktivitas anti-kanker melalui berbagai mekanisme aksi, termasuk penghambatan pertumbuhan sel kanker, induksi apoptosis, dan penghambatan angiogenesis. Selain itu, flavonoid juga memiliki sifat antioksidan yang melindungi sel-sel normal dan dapat meningkatkan efektivitas terapi konvensional. Namun, penelitian lebih lanjut diperlukan untuk mengungkap potensi penuh flavonoid sebagai senyawa anti-kanker, termasuk penelitian klinis yang melibatkan manusia.

METODOLOGI PENELITIAN

1. Pengumpulan dan Seleksi Flavonoid:

- a. Flavonoid yang digunakan dalam penelitian ini dapat diperoleh dari sumber alami seperti buah-buahan,

sayuran, teh, dan rempah-rempah. Ekstraksi flavonoid dapat dilakukan menggunakan pelarut organik seperti etanol atau metanol.

- b. Flavonoid yang terpilih untuk penelitian ini harus memiliki aktivitas anti-kanker yang terbukti berdasarkan studi sebelumnya atau aktivitas biologis yang menjanjikan dalam uji praklinis.
 - c. Flavonoid yang dikumpulkan harus dipisahkan dan murni untuk memastikan konsistensi dan keandalan hasil penelitian.
- ### 2. Uji Aktivitas Anti-Kanker In Vitro:
- a. Uji aktivitas anti-kanker flavonoid dapat dilakukan menggunakan sel kanker yang representatif dari jenis kanker yang dituju.
 - b. Sel kanker dapat diperoleh dari bank sel kanker atau diisolasi langsung dari sampel jaringan kanker.
 - c. Flavonoid yang diuji harus diencerkan dalam berbagai konsentrasi yang ditentukan secara bertingkat.
 - d. Selanjutnya, beberapa parameter aktivitas anti-kanker dapat diukur, seperti penghambatan pertumbuhan sel kanker, induksi apoptosis, penghambatan migrasi dan invasi sel kanker, serta pengaruh flavonoid terhadap sinyal molekuler yang terlibat dalam proliferasi sel kanker.
- ### 3. Uji Aktivitas Anti-Kanker In Vivo:
- a. Uji aktivitas anti-kanker flavonoid pada hewan percobaan (in vivo) dapat dilakukan untuk mengevaluasi efeknya pada pertumbuhan tumor dan penyebaran metastasis.

- b. Hewan model yang sesuai untuk jenis kanker yang dituju harus dipilih, seperti tikus atau mencit.
 - c. Flavonoid dapat diberikan melalui pemberian oral, injeksi intravena, atau penggunaan sistem penghantaran obat yang sesuai.
 - d. Parameter yang diukur dapat meliputi penurunan volume tumor, penghambatan pertumbuhan tumor, penekanan angiogenesis, peningkatan tingkat apoptosis, dan pengaruh flavonoid terhadap faktor-faktor imunologi terkait kanker.
4. Mekanisme Aksi dan Analisis Molekuler:
- a. Untuk memahami mekanisme aksi flavonoid sebagai senyawa anti-kanker, analisis molekuler dapat dilakukan.
 - b. Teknik seperti western blotting, reaksi berantai polimerase (PCR), analisis ekspresi gen, analisis aktivitas enzim, dan analisis sinyal molekuler lainnya dapat digunakan untuk mempelajari jalur-jalur molekuler yang terlibat dalam efek flavonoid pada sel kanker.
 - c. Data yang diperoleh dari analisis molekuler akan membantu dalam mengungkap mekanisme aksi flavonoid dan potensi target molekul baru untuk pengembangan terapi kanker.
5. Analisis Statistik:
- a. Hasil dari uji aktivitas anti-kanker flavonoid harus dianalisis secara statistik untuk mengukur signifikansi dan reliabilitas temuan.
 - b. Teknik statistik yang sesuai, seperti uji t, uji ANOVA, atau analisis regresi, dapat digunakan tergantung pada jenis data yang dikumpulkan.
 - c. Tingkat signifikansi statistik yang diterima harus ditetapkan sebelumnya (misalnya, $\alpha = 0,05$) untuk menentukan apakah hasil eksperimen adalah hasil kebetulan atau nyata.
6. Evaluasi Toksisitas dan Keamanan:
- a. Toksisitas dan keamanan flavonoid juga harus dievaluasi secara menyeluruh.
 - b. Uji toksisitas akut dan kronis pada hewan percobaan harus dilakukan untuk menilai efek samping yang mungkin terjadi.
 - c. Evaluasi terhadap organ-organ vital, profil hematologi, dan parameter lainnya dapat memberikan informasi penting tentang tolerabilitas flavonoid dalam tubuh.
7. Analisis Data dan Interpretasi:
- a. Data yang diperoleh dari uji aktivitas anti-kanker flavonoid harus dianalisis secara komprehensif.
 - b. Grafik, tabel, dan statistik deskriptif dapat digunakan untuk menyajikan data dengan jelas.
 - c. Temuan-temuan harus diinterpretasikan dengan hati-hati, dan hubungan antara aktivitas anti-kanker flavonoid dengan mekanisme aksi dan struktur kimianya harus dievaluasi.
- Metode penelitian untuk menguji aktivitas anti-kanker flavonoid mencakup pengumpulan dan seleksi flavonoid, uji aktivitas in vitro dan in vivo, analisis

mekanisme aksi dan analisis molekuler, analisis statistik, evaluasi toksisitas dan keamanan, serta analisis data dan interpretasi. Dengan pendekatan ini, diharapkan dapat ditemukan informasi yang berharga tentang potensi flavonoid sebagai senyawa anti-kanker.

HASIL PENELITIAN

Flavonoid merupakan senyawa alami yang memiliki potensi sebagai senyawa anti-kanker yang menarik untuk penelitian lebih lanjut. Dalam pembahasan ini, akan dibahas secara mendalam mengenai aktivitas flavonoid sebagai senyawa anti-kanker, mekanisme aksi yang terlibat, serta potensi aplikasinya dalam terapi kanker.

1. Aktivitas Anti-Kanker Flavonoid

Studi *in vitro* dan *in vivo* telah memberikan bukti kuat tentang aktivitas anti-kanker flavonoid. Flavonoid telah menunjukkan kemampuan untuk menghambat pertumbuhan sel kanker, memicu apoptosis (kematian sel terprogram), dan menghambat pembentukan pembuluh darah baru yang diperlukan untuk pertumbuhan tumor (angiogenesis). Beberapa flavonoid yang paling banyak diteliti dalam konteks ini meliputi quercetin, kaempferol, genistein, dan apigenin. Aktivitas anti-kanker flavonoid ini dapat bervariasi tergantung pada jenis kanker yang dituju, dosis flavonoid, serta interaksi dengan lingkungan biologis.

2. Mekanisme Aksi Flavonoid

Flavonoid dapat mengekskresikan efek anti-kanker mereka melalui berbagai mekanisme aksi. Salah satu mekanisme utama adalah kemampuan flavonoid untuk

mengganggu siklus sel kanker, yaitu proses pembelahan dan perkembangan sel yang abnormal. Flavonoid dapat mempengaruhi regulasi protein yang terlibat dalam siklus sel, seperti protein siklin dan kinase yang mengatur proses mitosis. Selain itu, flavonoid juga dapat memicu apoptosis dengan mengaktifkan jalur-jalur sinyal yang memicu kematian sel, seperti jalur caspase. Flavonoid juga dapat menghambat aktivitas enzim yang terlibat dalam proses angiogenesis, seperti enzim matriks metaloproteinase (MMP) dan faktor pertumbuhan endotelial vaskuler (VEGF). Selain itu, flavonoid juga memiliki sifat antioksidan yang melindungi sel-sel normal dari kerusakan oksidatif yang dapat memicu perkembangan kanker.

3. Interaksi dengan Terapi Kanker Konvensional

Salah satu aspek penting dari potensi flavonoid sebagai senyawa anti-kanker adalah kemampuannya untuk meningkatkan efektivitas terapi kanker konvensional. Beberapa studi menunjukkan bahwa flavonoid dapat meningkatkan respons sel kanker terhadap radioterapi dan kemoterapi. Flavonoid dapat memperkuat efek anti-kanker terapi konvensional dengan meningkatkan apoptosis, menghambat resistensi terhadap obat, serta meningkatkan sensitivitas sel kanker terhadap radiasi. Selain itu, flavonoid juga dapat melindungi sel-sel normal dari efek samping yang merugikan dari terapi kanker konvensional.

4. Sumber dan Bioavailabilitas Flavonoid

Flavonoid dapat ditemukan dalam berbagai sumber alami seperti buah-buahan, sayuran, teh, biji-bijian, dan rempah-rempah. Namun, bioavailabilitas flavonoid dapat menjadi tantangan dalam penggunaannya sebagai agen terapeutik. Sebagian besar flavonoid mengalami metabolisme di hati dan saluran pencernaan, sehingga hanya sebagian kecil yang dapat mencapai sirkulasi sistemik dan mencapai jaringan target. Oleh karena itu, peningkatan bioavailabilitas flavonoid dan pengembangan sistem penghantaran obat yang efektif menjadi fokus penelitian yang penting.

5. Uji Klinis dan Aplikasi Potensial

Meskipun penelitian pada flavonoid sebagai senyawa anti-kanker menunjukkan hasil yang menjanjikan, uji klinis pada manusia masih terbatas. Uji klinis yang melibatkan manusia diperlukan untuk mengevaluasi efektivitas dan keamanan penggunaan flavonoid dalam pengobatan kanker. Selain itu, penelitian lebih lanjut juga diperlukan untuk mempelajari interaksi flavonoid dengan obat-obatan kanker lainnya dan mengidentifikasi subkelompok pasien yang dapat mendapatkan manfaat maksimal dari penggunaan flavonoid.

Flavonoid merupakan senyawa alami yang menarik sebagai kandidat potensial untuk pengembangan obat anti-kanker. Mereka menunjukkan aktivitas anti-kanker melalui berbagai mekanisme aksi, termasuk penghambatan pertumbuhan sel kanker, induksi apoptosis, dan penghambatan angiogenesis. Flavonoid juga dapat

meningkatkan efektivitas terapi kanker konvensional dan melindungi sel-sel normal dari efek samping. Namun, penelitian lebih lanjut diperlukan untuk memahami mekanisme aksi yang lebih mendalam, peningkatan bioavailabilitas flavonoid, serta efektivitas dan keamanan penggunaannya dalam konteks terapi kanker.

PEMBAHASAN

Dalam pembahasan di atas, telah diketahui bahwa flavonoid merupakan senyawa alami yang menunjukkan potensi sebagai senyawa anti-kanker yang menarik untuk penelitian lebih lanjut. Flavonoid telah terbukti memiliki aktivitas anti-kanker melalui berbagai mekanisme aksi, termasuk penghambatan pertumbuhan sel kanker, induksi apoptosis, dan penghambatan angiogenesis.

Studi *in vitro* dan *in vivo* telah memberikan bukti kuat tentang aktivitas anti-kanker flavonoid. Beberapa flavonoid yang paling banyak diteliti meliputi quercetin, kaempferol, genistein, dan apigenin. Aktivitas anti-kanker flavonoid ini sangat bervariasi tergantung pada jenis kanker yang dituju, dosis flavonoid, serta interaksi dengan lingkungan biologis.

Mekanisme aksi flavonoid sebagai senyawa anti-kanker melibatkan penghambatan siklus sel kanker, induksi apoptosis, dan penghambatan angiogenesis. Flavonoid juga memiliki sifat antioksidan yang melindungi sel-sel normal dari kerusakan oksidatif. Selain itu, flavonoid juga dapat meningkatkan efektivitas terapi kanker konvensional dengan meningkatkan apoptosis, menghambat resistensi terhadap

obat, serta meningkatkan sensitivitas sel kanker terhadap radiasi.

Namun, penggunaan flavonoid sebagai agen anti-kanker masih memiliki tantangan, terutama terkait dengan bioavailabilitas yang rendah. Flavonoid mengalami metabolisme yang kompleks di hati dan saluran pencernaan, sehingga hanya sebagian kecil yang dapat mencapai jaringan target. Oleh karena itu, peningkatan bioavailabilitas flavonoid dan pengembangan sistem penghantaran obat yang efektif menjadi penting dalam penelitian lebih lanjut.

Studi klinis yang melibatkan manusia masih terbatas, dan lebih banyak penelitian diperlukan untuk mengevaluasi efektivitas dan keamanan penggunaan flavonoid dalam pengobatan kanker. Interaksi flavonoid dengan obat-obatan kanker lainnya juga perlu dipelajari lebih lanjut. Selain itu, identifikasi subkelompok pasien yang dapat mendapatkan manfaat maksimal dari penggunaan flavonoid juga perlu diperhatikan.

Dalam kesimpulan, flavonoid menunjukkan potensi sebagai senyawa anti-kanker yang menarik. Aktivitas anti-kanker flavonoid melibatkan berbagai mekanisme aksi yang dapat menghambat pertumbuhan sel kanker, memicu apoptosis, dan menghambat angiogenesis. Meskipun demikian, penelitian lebih lanjut diperlukan untuk memahami mekanisme aksi yang lebih mendalam, meningkatkan bioavailabilitas flavonoid, serta mengevaluasi efektivitas dan keamanan penggunaannya dalam pengobatan kanker.

KESIMPULAN

Berdasarkan pembahasan di atas, flavonoid memiliki potensi sebagai senyawa anti-kanker yang

menarik. Aktivitas anti-kanker flavonoid melibatkan mekanisme aksi yang beragam, termasuk penghambatan pertumbuhan sel kanker, induksi apoptosis, dan penghambatan angiogenesis. Meskipun demikian, penelitian lebih lanjut diperlukan untuk memahami mekanisme aksi secara mendalam, meningkatkan bioavailabilitas flavonoid, serta mengevaluasi efektivitas dan keamanan penggunaannya dalam pengobatan kanker. Studi klinis yang melibatkan manusia, identifikasi subkelompok pasien yang mendapatkan manfaat maksimal, dan interaksi dengan obat-obatan kanker lainnya juga menjadi fokus penelitian yang perlu diperhatikan.

Saran

Dengan penelitian yang lebih lanjut, diharapkan flavonoid dapat menjadi komponen penting dalam terapi kanker di masa depan.

DAFTAR PUSTAKA

- Ali DMH, Wong KC, Lim PK (2005). Flavonoids from *Blumea balsamifera*. *Fitoterapia*, 76: 128-130.
- Briganti S, Camera E, Picardo M (2003). Chemical and instrumental approaches to treat hyperpigmentation. *Pigment Cell Res.*, 16: 101-110.
- Barua NC, Sharma RP (1992). (2R,3R)-7,5'-Dimethoxy-3,5,2'-trihydroxyflavanone from *Blumea balsamifera*. *Phytochem.*, 31: 4040.
- Chen QX, Song KK, Qiu L, Liu XD, Huang H, Guo HY (2005). Inhibitory effects on mushroom tyrosinase by p-alkoxybenzoic acids. *Food Chem.*, 91: 269-274.

- Fazilatun N, Zhari I, Nornisah M, Mas RH (2001). Phytochemical investigation on *Blumea balsamifera* DC. *J. Trop. Med. Plants*, 2: 17- 22.
- Fazilatun N, Zhari I, Nornisah M, Mas RH (2004). Free radicalscavenging activity of organic extracts and of pure flavonoids of *Blumea balsamifera* DC leaves. *Food Chem.*, 88: 243-252.
- Jeong SH, Ryu YB, Curtis-Long MJ, Ryu HW, Baek YS, Kang JE, Lee WS, Park KH (2009). Tyrosinase Inhibitory Polyphenols from Roots of *Morus lhou*. *J. Agric. Food Chem.*, 57: 1195-1203.
- Lee E, Moon B, Par Y, Hong S, Lee S, Lee Y, Lim Y (2008). Effects of hydroxy and methoxy substituents on NMR data in flavonols. *Bull. Korean Chem. Soc.*, 29: 507-510.
- Kim YM, Yun J, Lee CK, Lee H, Min KR, Kim Y (2002). Oxyresveratrol and hydroxystilbene compounds, inhibitory effect on tyrosinase and mechanism of action. *J. Biol. Chem.*, 277: 16340-16344.
- Kubo I, Kinst-Hori I, Chaudhuri SK, Kubo Y, Sánchez Y, Ogura T (2000). Flavonols from *Heterotheca inuloides*: tyrosinase inhibitory activity and structural criteria. *Bioorg. Med. Chem.*, 8: 1749-1755.
- Norikura T, Kojima-Yuasa A, Shimizu M, Huang X, Xu S, Kametani S, Rho S, Kennedy DO, Matsui-Yuasa I (2008). Mechanism of growth inhibitory effect of *Blumea balsamifera* extract in Hepatocellular Carcinoma. *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, 72: 1183-1189.
- Ruangrungsi N, Tappayuthpijaran P, Tantivatana P (1981). Traditional medicinal plants of Thailand I. Isolation and structure elucidation of two new flavonoids, (2R,3R)-dihydroquercetin-4'-methyl ether and (2R,3R)-dihydroquercetin-4',7-dimethyl ether from *Blumea balsamifera*. *J. Nat. Prod.*, 44: 541-545.
- Ruangrungsi N, Tantivatana P, Tappayuthpijaran P, Boris RP, Cordell GA (1985). Traditional Medicinal plants of Thailand VI. Isolation of Cryptomeridiol from *Blumea balsamifera*. *J. Sci. Soc. Thailand*, 11: 47-50.
- Shimizu K, Kondo R, Sakai K (2000). Inhibition of tyrosinase by flavonoids, stilbenes and related 4-substituted resorcinols: Structure-activity investigation. *Planta Medica.*, 66: 11-15.
- Seo SY, Sharma VK, Sharma N (2003). Mushroom tyrosinase: Recent prospects. *J. Agric. Food Chem.*, 51: 2837-2853.
- Son SM, Moon KD, Lee CY (2000). Rhubarb juice as a natural antibrowning agent. *J. Food Sci.*, 65: 1288-1289.
- Zheng ZP, Cheng KW, Chao J, Wu J, Wang M (2008). Tyrosinase inhibitors from paper mulberry (*Broussonetia papyrifera*). *Food Chem.*, 106: 529-535.
- Fernandez SP, Wasowski C, Loscalzo LM, Granger RE, Johnston GAR, Paladini AC and Marder M: Central nervous system depressant action of flavonoid glycosides. *European Journal of Pharmacology* 2006; 539: 168-176.
- Heim KE, Tagliaferro AR and Bobliya, DJ: Flavonoids antioxidants: Chemistry,

- metabolism and structure-activity relationships. *The Journal of Nutritional Biochemistry* 2002; 13: 572-584.
- Hollman PCH and Katan MB: Dietary Flavonoids: Intake, Health Effects and Bioavailability. *Food and Chemical Toxicology* 1999; 37: 937-942.
- Cushnie TPT and Lamb AJ: Antimicrobial activity of flavonoids. *International Journal of Antimicrobial Agents* 2005; 26: 343-356.
- Murray MT: Quercetin: Nature's antihistamine. *Better Nutrition* 1998. NTP Technical Report (no.409) on the toxicology and carcinogenesis studies of quercetin in F344/N rats. NIH Publication No. 91-3140 (1991).U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Toxicology Program, Research Triangle Park, NC
- Dixon RA, Dey PM and Lamb CJ: Phytoalexins: enzymology and molecular biology. *Advances in Enzymology and Related Areas of Molecular Biology* 1983; 55: 1-136.
- Nijveldt RJ, van Nood E, van Hoorn DE, Boelens PG, van Norren K and van Leeuwen PA: Flavonoids: a review of probable mechanisms of action and potential applications. *Am J Clin Nutr* 2001; 74(4): 418-25.
- Burak M and Imen Y: Flavonoids and their antioxidant properties. *TurkiyeKlin Tip BilDerg* 1999; 19: 296-304.
- Ovando C, Hernandez D and Hernandez E: Chemical studies of anthocyanins: a review. *Food Chem* 2009; 113: 859-871.
- Lee Y, Yuk D and Lee J: Epigallocatechin-3-gallate prevents lipopolysaccharide-induced elevation of Bamyloid generation and memory deficiency. *Brain Res* 2009; 1250: 164-174.
- Metodiewa D, Kochman A and Karolczak S: Evidence for antiradical and antioxidant properties of four biologically active N, N, diethylaminoethyl ethers of flavanone oximes: a comparison with natural polyphenolic flavonoid (rutin) action. *Biochem Mol Biol Int* 1997; 41: 1067-1075.
- Hayashi T, Sawa K and Kawasaki M: Inhibition of cow's milk xanthine oxidase by flavonoids. *J Nat Prod* 1988; 51: 345-348.
- Walker E, Pacold M and Perisic O: Structural determinations of phosphoinositide 3-kinase inhibition by wortmannin, LY294002, quercetin, myricetin, and staurosporine. *Mol Cell* 2000; 6: 909-919.