

SINERGISME METABOLIT SEKUNDER DALAM PANGAN FUNGSIONAL: MEKANISME DAN IMPLIKASI KESEHATAN

Nur Laily Harfita*¹

¹Gizi, Fakultas Kesehatan, Universitas Deztron Indonesia, Indonesia
Email: nurlailyharfita@udi.ac.id

ABSTRAK

Abstrak: Manfaat kesehatan dari pangan fungsional sebagian besar dikaitkan dengan kandungan metabolit sekundernya yang melimpah. Namun, semakin banyak bukti ilmiah menunjukkan bahwa efek biologis dari pangan tersebut tidak dapat dijelaskan sepenuhnya oleh aksi senyawa tunggal yang terisolasi. Sebaliknya, konsep sinergisme — yaitu ketika efek gabungan dari beberapa konstituen bioaktif lebih besar daripada jumlah efek individualnya — kini semakin diakui sebagai prinsip dasar yang penting. Tinjauan ini secara sistematis mensintesis pengetahuan terkini mengenai mekanisme yang mendasari sinergisme antar metabolit sekunder dalam matriks pangan fungsional dan menguraikan dua kategori mekanistik utama, yaitu: (1) Sinergisme farmakokinetik, yang melibatkan peningkatan bioavailabilitas melalui penghambatan enzim metabolik, modulasi transporter absorpsi, serta biotransformasi oleh mikrobiota usus; dan (2) Sinergisme farmakodinamik, yang mencakup interaksi multi-target dalam jalur patologis, efek antioksidan yang saling melengkapi, serta stabilisasi sistem seluler serta melakukan evaluasi kritis terhadap bukti empiris mengenai sinergisme tersebut pada kelompok pangan fungsional utama, termasuk rempah-rempah (misalnya kombinasi kurkumin–piperin), buah beri, teh hijau, dan tanaman allium. Akhirnya, kami membahas implikasi temuan ini terhadap perancangan penelitian di masa depan, pengembangan pangan fungsional berbasis bukti ilmiah, serta perumusan rekomendasi diet untuk pencegahan penyakit kronis. Mengadopsi perspektif sinergistik yang kompleks ini sangat penting untuk memajukan ilmu gizi dan membuka potensi penuh pangan sebagai agen terapeutik alami.

Kata Kunci: *Sinergi Pangan; Fitokimia; Bioavailabilitas; Terapi Multi-Target; Farmakologi Jaringan; Nutrasetikal.*

ABSTRACT

The health benefits of functional foods are largely attributed to their rich content of secondary metabolites. However, a growing body of evidence suggests that the biological effects of these foods cannot be fully explained by the action of single, isolated compounds. Instead, the concept of synergism—where the combined effect of multiple bioactive constituents is greater than the sum of their individual effects—is increasingly recognized as a fundamental principle. This review systematically synthesizes current knowledge on the mechanisms underlying the synergism between secondary metabolites in functional food matrices. We delineate two primary mechanistic categories: (1) pharmacokinetic synergism, involving the enhancement of bioavailability through inhibition of metabolic enzymes, modulation of absorption transporters, and biotransformation by the gut microbiota; and (2) pharmacodynamic synergism, encompassing multi-target interactions within pathological pathways, complementary antioxidant effects, and the stabilization of cellular systems. We critically evaluate the empirical evidence for such synergism in key functional food groups, including spices (e.g., curcumin-piperine), berries, green tea, and alliums. Finally, we discuss the implications of these findings for the design of future research, the development of evidence-based functional foods, and the formulation of dietary recommendations for chronic disease prevention. Embracing this complex, synergistic perspective is crucial for advancing the field of nutritional science and unlocking the full potential of food as medicine.

Keywords: *Food Synergy; Phytochemicals; Bioavailability; Multi-Target Therapy; Network Pharmacology; Nutraceuticals*

Article History:

Received : 05-11-2025

Revised : 10-12-2025

Accepted : 05-01-2026

Published : 10-02-2026

A. PENDAHULUAN

Paradigma “pangan sebagai obat” memiliki akar historis yang kuat dan dalam beberapa tahun terakhir mengalami kebangkitan kembali, didukung oleh temuan ilmiah modern serta studi epidemiologis yang menunjukkan hubungan antara pola makan dan risiko penyakit kronis. Integrasi antara pangan dan obat telah banyak diakui, terutama dalam pengembangan pangan fungsional, yang didefinisikan sebagai pangan yang tidak hanya menyediakan zat gizi esensial, tetapi juga memberikan manfaat kesehatan yang telah terverifikasi secara ilmiah — termasuk kemampuan untuk menurunkan risiko penyakit atau meningkatkan fungsi fisiologis (Hao et al., 2024; Zhang et al., 2022). Konsep ini sejalan dengan praktik tradisional di berbagai budaya, khususnya melalui gagasan homologi pangan dan obat, yang mengakui bahwa banyak bahan pangan memiliki fungsi ganda sebagai sumber nutrisi sekaligus agen terapeutik (Hao et al., 2024; Ma et al., 2022).

Pangan fungsional memperoleh manfaat kesehatannya dari senyawa bioaktif, yang sebagian besar terdiri atas metabolit sekunder seperti polifenol, karotenoid, dan flavonoid. Senyawa-senyawa ini diproduksi oleh tumbuhan sebagai agen pelindung dan berperan penting dalam memediasi berbagai efek biologis (Bruce, 2022; Anbu & Ananth, 2022). Efikasi senyawa tersebut terkait erat dengan interaksi kompleks dalam matriks pangan, yang dapat menjelaskan aktivitas biologisnya yang lebih tinggi dibandingkan dengan senyawa tunggal yang terisolasi (Movahedi et al., 2021; Rahman et al., 2021). Spektrum luas senyawa bioaktif ini menegaskan pentingnya pemahaman mengenai farmakokinetika dan farmakodinamika untuk memaksimalkan potensi kesehatannya (Hou et al., 2024).

Pendekatan reduksionis yang secara tradisional digunakan dalam ilmu gizi cenderung berfokus pada isolasi dan pengujian senyawa aktif tunggal. Namun, pendekatan ini sering kali menghasilkan kesenjangan, di mana pangan utuh menunjukkan manfaat kesehatan yang lebih besar dibandingkan komponennya secara individual (Liang et al., 2022). Fenomena ini, yang dikenal sebagai sinergisme, melibatkan interaksi antara berbagai komponen bioaktif yang menghasilkan efek lebih besar daripada jumlah efek masing-masing komponen. Pemahaman terhadap interaksi sinergistik ini sangat penting untuk mendukung klaim kesehatan pangan fungsional, karena memberikan dasar ilmiah terhadap manfaat yang diklaim (Hettiarachchi & Wijesinghe, 2021). Selain itu, Fenomena meningkatnya durasi bermain game online di kalangan siswa memunculkan pertanyaan penting bagaimana hubungan intensitas bermain game online dengan kemampuan regulasi emosi. Oleh karena itu, penelitian ini dilakukan untuk menguji hubungan antara kedua variabel tersebut dengan harapan dapat memberikan kontribusi dalam bidang psikologi pendidikan dan bimbingan konseling sekolah.

B. METODE PENELITIAN

Penelitian ini menggunakan pendekatan kuantitatif dengan desain korelasional. Pendekatan kuantitatif dipilih karena penelitian ini bertujuan untuk menguji hubungan antar variabel secara objektif menggunakan data numerik dan analisis statistik. Desain korelasional digunakan untuk mengetahui sejauh mana hubungan antara variabel

intensitas bermain game online (variabel X) dan regulasi emosi siswa (variabel Y) tanpa memberikan perlakuan atau manipulasi terhadap subjek penelitian. Menurut Sugiyono (2022), penelitian korelasional berfungsi untuk mengidentifikasi tingkat hubungan antara dua variabel atau lebih, serta untuk mengetahui arah hubungan tersebut apakah positif, negatif, atau tidak memiliki hubungan yang berarti. Dalam konteks ini, peneliti ingin mengetahui apakah semakin tinggi intensitas bermain game online berhubungan dengan semakin rendahnya kemampuan regulasi emosi siswa.

Pendekatan ini dianggap sesuai karena fenomena yang diteliti berkaitan dengan perilaku dan kondisi psikologis siswa yang dapat diukur melalui skala atau instrumen psikometri. Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan gambaran empiris mengenai bagaimana aktivitas digital yang bersifat hiburan (game online) dapat memengaruhi aspek pengelolaan emosi pada remaja sekolah menengah.

Sampel dalam penelitian ini adalah seluruh siswa kelas X di SMA Swasta Imelda Kota Medan yang aktif dalam bermain game online, yaitu sebanyak 72 orang. Instrumen penelitian yang digunakan adalah Skala intensitas bermain game online yang disusun berdasarkan aspek durasi, frekuensi, dan keterlibatan emosional (Lemmens et al., 2011). Skala Regulasi Emosi menggunakan model Gross (2015) dengan dua dimensi: cognitive reappraisal dan expressive suppression. Kedua instrumen diuji validitas dan reliabilitasnya melalui uji coba pada 30 responden dengan hasil r item $> 0,30$ dan koefisien reliabilitas Cronbach Alpha sebesar 0,86 dan 0,82. Data dianalisis menggunakan uji korelasi Pearson Product Moment untuk mengetahui hubungan antarvariabel dengan bantuan program SPSS versi 30.

C. HASIL DAN PEMBAHASAN

1. Dasar Mekanistik dari Sinergisme

Sinergisme antar metabolit sekunder dapat dikategorikan secara konseptual menjadi dua jenis interaksi utama, yaitu interaksi yang memengaruhi penyerapan, distribusi, metabolisme, dan ekskresi senyawa dalam tubuh (*farmakokinetik*), serta interaksi yang terjadi pada lokasi aksi biologis (*farmakodinamik*).

a. Sinergisme Farmakokinetik

Interaksi sinergis antara senyawa bioaktif yang dikonsumsi bersamaan dapat meningkatkan bioavailabilitas dan distribusi sistemiknya. Fenomena ini secara khusus diamati pada senyawa fitokimia seperti piperin dan kurkumin. Piperin, alkaloid utama dari lada hitam, dikenal mampu menghambat enzim metabolik yang bertanggung jawab terhadap metabolisme kurkumin, sehingga secara signifikan meningkatkan konsentrasi plasma dan memperpanjang waktu paruhnya. Secara spesifik, piperin menghambat aktivitas enzim uridine diphosphate-glucuronosyltransferase (UGT) dan sitosokrom P450 terutama isoenzim CYP3A4, yang berperan dalam proses glukuronidasi dan oksidasi berbagai obat serta nutrisi, termasuk kurkumin (Shilpa et al., 2021). Interaksi ini menunjukkan mekanisme penting di mana penghambatan jalur metabolisme fase I dan II dapat memperkuat efektivitas senyawa bioaktif melalui modifikasi lanskap metaboliknya.

Dalam hal penyerapan dan bioaksesibilitas, lipid pangan berperan penting dalam meningkatkan penyerapan karotenoid yang larut lemak seperti likopen dan β -karoten.

Lipid memfasilitasi pembentukan misel campuran selama proses pencernaan, sehingga mengoptimalkan kelarutan dan absorpsi karotenoid dalam lingkungan usus (Cristina et al., 2024). Penambahan emulsifier juga dapat lebih meningkatkan bioaksesibilitas karotenoid dengan memperkecil ukuran partikel dan meningkatkan kelarutan dalam lingkungan berair, memungkinkan proporsi karotenoid yang lebih besar masuk ke dalam misel (Abliz et al., 2024). Berbagai studi menunjukkan bahwa keberadaan lemak pangan tidak hanya meningkatkan bioaksesibilitas karotenoid tetapi juga efisiensi penyerapannya, menjadikan interaksi antara lipid dan karotenoid sebagai bidang penelitian yang sangat menarik (Lara-Abia et al., 2023).

Selain itu, mikrobiota usus berperan penting dalam biotransformasi senyawa yang semula tidak bioavailable menjadi metabolit yang lebih mudah diserap. Sebagai contoh, ellagitannin dari buah delima diubah oleh bakteri usus menjadi urolitin, yang memiliki bioavailabilitas lebih tinggi dan aktivitas bioaktif yang lebih kuat dibandingkan senyawa asalnya. Urolitin diketahui memiliki efek antiinflamasi dan antikanker yang kuat (Kotewicz et al., 2022; Huang et al., 2022). Proses fermentasi yang dimediasi oleh mikrobioma usus menegaskan pentingnya mikrobiota yang sehat untuk memaksimalkan potensi sinergis fitokimia pangan, sekaligus menunjukkan bahwa keberagaman mikrobioma dapat meningkatkan metabolisme polifenol dan senyawa bioaktif lainnya, sehingga secara signifikan memengaruhi bioavailabilitasnya (Molteni et al., 2022; Huang et al., 2022).

Dengan demikian, penyerapan senyawa bioaktif pangan merupakan proses kompleks yang dipengaruhi oleh berbagai faktor, termasuk interaksi antar makronutrien, keberadaan penghambat metabolik, serta aktivitas mikrobiota usus. Keseluruhan faktor ini menciptakan lingkungan dinamis yang mengatur bioavailabilitas dan distribusi sistemik senyawa bioaktif, sehingga pemahaman terhadap interaksi ini dapat mengarah pada strategi nutrisi yang lebih efektif untuk memaksimalkan manfaat kesehatan dari sumber pangan alami.

b. Sinergisme Farmakodinamik

Mekanisme yang mendasari interaksi efek multi-target pada jaringan pensinyalan seluler menjadi semakin relevan dalam riset biomedis, khususnya untuk penyakit kompleks seperti kanker dan sindrom metabolik. Penyakit-penyakit tersebut umumnya ditandai oleh disfungsi berbagai jalur pensinyalan yang saling berhubungan, bukan hanya kelainan tunggal pada satu target molekuler. Metabolit sekunder mampu berinteraksi dengan berbagai jalur molekuler secara simultan, menghasilkan efek terapeutik yang lebih baik. Sebagai contoh, senyawa yang memengaruhi berbagai simpul dalam jaringan pensinyalan dapat menimbulkan perubahan besar dalam respons biologis. Studi menunjukkan bahwa berbagai jalur pensinyalan seperti NF- κ B, COX-2, dan Nrf2 dapat dimodulasi secara bersamaan oleh metabolit individu. Pendekatan ini menghasilkan efek yang lebih kuat dan berkelanjutan dibandingkan intervensi yang menargetkan satu jalur saja (Merecz-Sadowska et al., 2025).

Selain itu, jaringan pertahanan antioksidan dalam tubuh menggambarkan pentingnya interaksi komplementer antar molekul. Vitamin C dan E merupakan contoh klasik sinergi antioksidan: Vitamin C menetralkan radikal bebas dan meregenerasi Vitamin E

teroksidasi, sehingga mempertahankan kapasitas antioksidan membran sel (Kurin, 2025). Temuan ini diperkuat oleh studi yang menunjukkan bahwa campuran kompleks polifenol dapat menangkap berbagai jenis radikal bebas serta mengkelat unsur pro-oksidan, membentuk sistem pertahanan antioksidan yang terkoordinasi terhadap stres oksidatif (Mare et al., 2023). Lebih lanjut, konsep hormesis—yakni kondisi di mana dosis rendah suatu stresor justru meningkatkan ketahanan tubuh terhadap stres berikutnya—terjadi akibat aksi beberapa metabolit sekunder yang memicu stres ringan dan menstimulasi sistem protektif endogen (Wu, 2025). Respons adaptif ini dimediasi oleh jalur pensinyalan Nrf2, yang berperan penting dalam peningkatan ekspresi berbagai enzim antioksidan (Papierska et al., 2021). Kehadiran senyawa pelindung lain dapat memperkuat efek hormetik ini, menunjukkan keuntungan kolektif dari penggunaan campuran metabolit sekunder (Merecz-Sadowska et al., 2025).

Interaksi kompleks antar metabolit sekunder di berbagai jalur biologis tersebut mendukung pendekatan yang lebih holistik dalam menangani penyakit kompleks. Hubungan ini tidak hanya memperluas spektrum respons biologis, tetapi juga memungkinkan hasil terapeutik yang lebih kuat dan berkelanjutan. Pemahaman mendalam terhadap interaksi ini membuka peluang baru bagi pengembangan strategi terapeutik, khususnya untuk penyakit multifaktorial.

2. Bukti Empiris dari Matriks Pangan Fungsional Utama

a. Rempah-rempah: Sinergi Kurkumin–Piperin

Rempah-rempah merupakan salah satu sumber paling kaya metabolit sekunder yang berperan penting dalam sinergisme pangan. Salah satu contoh paling terkenal adalah kombinasi kurkumin (dari *Curcuma longa*) dan piperin (dari *Piper nigrum*). Secara farmakokinetik, piperin meningkatkan bioavailabilitas kurkumin hingga 20 kali lipat dengan menghambat enzim metabolik, terutama CYP3A4 dan UGT, yang biasanya mempercepat eliminasi kurkumin dari tubuh (Zeng et al., 2024). Selain itu, piperin memodulasi permeabilitas membran usus dan meningkatkan waktu retensi gastrointestinal, sehingga memungkinkan lebih banyak kurkumin diserap ke dalam sirkulasi sistemik (Shilpa et al., 2021).

Secara farmakodinamik, kombinasi kurkumin–piperin menunjukkan efek antiinflamasi dan antikanker yang lebih kuat dibandingkan masing-masing senyawa secara terpisah. Hal ini disebabkan oleh kemampuan keduanya dalam menekan jalur NF- κ B, COX-2, dan STAT3 secara bersamaan, yang terlibat dalam proses inflamasi dan proliferasi sel (Gupta et al., 2022). Efek sinergis ini menjadikan kombinasi kurkumin–piperin sebagai model klasik dalam penelitian pangan fungsional berbasis fitokimia.

b. Buah Beri: Kompleks Polifenol dan Aktivitas Antioksidan

Buah beri (seperti *Vaccinium*, *Rubus*, dan *Fragaria*) mengandung berbagai polifenol, termasuk antosianin, flavonol, dan tanin, yang bekerja secara sinergis dalam melindungi tubuh dari stres oksidatif dan inflamasi. Studi menunjukkan bahwa efek antioksidan dan antiinflamasi dari ekstrak buah beri utuh secara signifikan lebih tinggi dibandingkan senyawa tunggal seperti sianidin atau kuersetin (Mare et al., 2023).

Sinergisme ini dapat dijelaskan melalui interaksi farmakodinamik, di mana berbagai polifenol dalam matriks buah bekerja pada berbagai target molekuler secara bersamaan — misalnya, peningkatan ekspresi enzim antioksidan endogen seperti superoksida dismutase (SOD) dan katalase, serta penurunan mediator inflamasi seperti IL-6 dan TNF- α . Selain itu, keberadaan vitamin C dan asam organik dalam buah beri juga memperkuat regenerasi polifenol teroksidasi, menciptakan efek perlindungan yang berlapis (Wu et al., 2025).

c. Teh Hijau: Interaksi Katekin dan Kofaktor Nutrien

Teh hijau (*Camellia sinensis*) merupakan sumber utama katekin, terutama epigallocatechin gallate (EGCG), yang menunjukkan aktivitas antikanker, antioksidan, dan kardioprotektif. Namun, penelitian menunjukkan bahwa kombinasi katekin (misalnya EGCG, ECG, dan EGC) dalam teh hijau memberikan efek biologis yang lebih kuat dibandingkan pemberian EGCG tunggal (Wang et al., 2023). Hal ini disebabkan oleh interaksi sinergis antar katekin dalam menghambat proliferasi sel kanker melalui jalur PI3K/Akt/mTOR, sekaligus menstimulasi apoptosis melalui aktivasi p53 (Yao et al., 2022).

Selain itu, bioavailabilitas katekin meningkat ketika dikonsumsi bersama vitamin C atau protein susu, yang membantu stabilisasi struktur EGCG terhadap oksidasi selama pencernaan (Huang et al., 2022). Temuan ini menunjukkan bahwa komponen pendukung dalam matriks pangan (seperti asam askorbat dan protein) dapat berperan penting dalam mempertahankan efektivitas senyawa aktif.

d. Allium (Bawang-Bawangan): Interaksi Senyawa Sulfur dan Polifenol

Genus *Allium* (termasuk bawang putih, bawang merah, dan bawang bombai) mengandung senyawa organosulfur seperti allicin, S-allyl cysteine, dan diallyl disulfide yang diketahui memiliki efek hipolipidemik, antimikroba, dan antineoplastik. Ketika dikombinasikan dengan flavonoid seperti kuersetin (yang juga terdapat dalam bawang bombai), efek protektifnya terhadap sistem kardiovaskular dan metabolik meningkat secara sinergis (Liang et al., 2022).

Mekanisme sinergisme tersebut mencakup peningkatan ekspresi enzim antioksidan, penurunan stres oksidatif, serta modulasi ekspresi gen inflamasi melalui penghambatan jalur NF- κ B dan MAPK. Selain itu, senyawa sulfur meningkatkan penyerapan polifenol dengan memodifikasi permeabilitas membran usus dan menurunkan aktivitas enzim metabolik yang bertanggung jawab terhadap konjugasi polifenol (Hao et al., 2024).

Secara keseluruhan, bukti empiris dari berbagai kelompok pangan fungsional ini memperkuat pandangan bahwa aktivitas biologis suatu pangan tidak hanya bergantung pada kandungan senyawa bioaktif tunggal, melainkan pada jaringan interaksi sinergis antar molekul dalam matriks pangan. Pemahaman yang lebih dalam terhadap interaksi tersebut menjadi dasar ilmiah untuk mengembangkan pangan fungsional generasi baru dengan efektivitas yang lebih tinggi dan manfaat kesehatan yang terukur.

a. Implikasi dan Arah Penelitian

Peralihan paradigma dalam bidang farmakologi menuju model penelitian yang lebih kompleks, khususnya melalui penerapan farmakologi jaringan (*network pharmacology*) dan biologi sistem (*systems biology*), kini menjadi sangat penting. Pendekatan ini menyediakan kerangka kerja yang memungkinkan pemetaan interaksi kompleks antara senyawa–target–jalur biologis, serta memprediksi potensi interaksi sinergis di antara senyawa bioaktif. Farmakologi jaringan memungkinkan peneliti untuk mengeksplorasi hubungan multifaset antara senyawa herbal dan target terapeutiknya secara sistematis, sehingga menjelaskan mekanisme aksi yang berperan dalam meningkatkan efikasi terapeutik (Han et al., 2022; Gan et al., 2021; Adnan et al., 2023).

Penerapan berbagai teknik omik (*transkriptomik*, *proteomik*, dan *metabolomik*) juga berpotensi mengungkap jejak molekuler efek sinergis, memberikan wawasan mekanistik yang lebih menyeluruh. Namun, untuk benar-benar memahami kompleksitas tersebut, dibutuhkan pendekatan integratif yang memadukan berbagai disiplin ilmu. Integrasi *metabolomik* dengan *metagenomik* sangat relevan karena memperkaya pemahaman tentang peran mikrobioma usus dalam memediasi interaksi sinergis antar senyawa. Beberapa studi telah menggunakan pendekatan farmakologi jaringan untuk menjelaskan bagaimana fitokimia tertentu memodulasi komunitas mikroba usus dan meningkatkan hasil kesehatan (Zhang et al., 2022).

Pendekatan integratif semacam ini penting untuk menguraikan jalur biokimia kompleks yang terlibat, sekaligus memberikan wawasan tentang bagaimana komponen makanan menghasilkan manfaat kesehatan secara sinergis. Dengan menggabungkan data dari berbagai lapisan biologis, model prediktif dapat dibangun untuk menentukan bagaimana kombinasi senyawa dalam matriks pangan memengaruhi fisiologi manusia melalui mekanisme sinergistik—melampaui korelasi deskriptif menuju pemahaman kausal yang mekanistik.

Sinergi pangan sebaiknya tidak dipandang sebagai hasil penjumlahan sederhana dari aksi molekul individu, melainkan sebagai interaksi dinamis antara senyawa, biologi inang, dan ekosistem mikroba. Perspektif ini menekankan bahwa sifat emergen—yakni efek yang hanya muncul dalam konteks sistem secara keseluruhan—merupakan inti dari manfaat kesehatan matriks pangan kompleks. Oleh karena itu, pengembangan pipeline komputasional yang menggabungkan data omik, mikrobioma, dan analisis aliran metabolik menjadi langkah penting untuk menjembatani temuan eksperimental dengan aplikasi translasi di bidang kesehatan dan nutrisi.

b. Aplikasi Industri dan Inovasi Pangan

Dalam konteks industri, fokus formulasi produk perlu beralih dari penggunaan satu senyawa dosis tinggi menuju kombinasi rasional berbasis sinergi. Pendekatan ini didukung oleh temuan bahwa kombinasi ekstrak pangan utuh atau senyawa bioaktif dapat memberikan manfaat kesehatan yang lebih kuat dan berkelanjutan dibandingkan senyawa tunggal. Contohnya, peningkatan bioavailabilitas kurkumin ketika dikombinasikan dengan piperin menunjukkan bagaimana interaksi sinergis dapat memperkuat efek terapeutik (Boonrueng et al., 2022).

Formulasi yang berorientasi pada sinergi tidak hanya memaksimalkan efektivitas, tetapi juga berpotensi mengurangi risiko efek samping yang biasanya muncul akibat penggunaan dosis tinggi senyawa tunggal (Chen, 2025; Noah et al., 2022). Selain itu, produk berbasis sinergi cenderung memiliki penerimaan konsumen yang lebih tinggi karena dianggap lebih alami dan sejalan dengan pola makan berbasis bahan pangan utuh. Inovasi masa depan akan bergantung pada rekayasa cerdas formulasi multi-komponen yang didasarkan pada prinsip biologi sistem dan didukung oleh pemodelan komputasional untuk memprediksi rasio senyawa optimal. Integrasi pendekatan ini dengan strategi nutrisi personal—yang mempertimbangkan variasi genetik, metabolisme, dan komposisi mikrobioma individu—akan merevolusi industri pangan fungsional dan nutraseutikal, menghasilkan produk yang tidak hanya efektif dan aman, tetapi juga terpersonalisasi untuk berbagai populasi.

c. Implikasi bagi Kesehatan Masyarakat

Inisiatif kesehatan masyarakat perlu memanfaatkan bukti yang berkembang ini dengan mendorong pola makan yang beragam berbasis pangan nabati utuh. Sejumlah penelitian menunjukkan bahwa keragaman diet, seperti pada pola Diet Mediterania, memberikan berbagai senyawa bioaktif yang bekerja secara sinergis untuk meningkatkan kesehatan dan menjaga keseimbangan mikrobiota usus (Rai et al., 2021).

Selain itu, banyak penelitian membuktikan bahwa pola makan yang kaya variasi memberikan efek positif terhadap sistem metabolik, kardiovaskular, dan imun melalui interaksi sinergis antara komponen tumbuhan (Rai et al., 2021; Dooren, 2023). Promosi strategi diet berbasis sinergi tidak hanya merupakan rekomendasi nutrisi, tetapi juga pendekatan preventif kesehatan masyarakat yang efektif untuk menekan beban global penyakit kronis secara berkelanjutan.

Lebih jauh, memasukkan konsep sinergi pangan ke dalam pedoman gizi dan kampanye edukatif dapat meningkatkan kepatuhan masyarakat terhadap pola makan sehat, karena menekankan aspek variasi dan keseimbangan ketimbang pembatasan. Pendekatan ini menjadikan sinergi pangan sebagai fondasi praktis bagi pedoman diet berkelanjutan dan kebijakan kesehatan global.

d. Optimasi Dosis dan Rasio

Penentuan rasio senyawa optimal untuk memaksimalkan efek sinergis dalam konteks pangan masih menjadi tantangan besar. Sebagian besar studi hanya menilai kombinasi dalam rentang konsentrasi terbatas dan sering kali tidak mencerminkan kondisi dinamis *in vivo* (Zhang et al., 2022). Untuk itu, dibutuhkan kerangka kerja eksperimental adaptif yang menggabungkan desain gradien, eksperimen kombinatorial, serta pemodelan komputasional untuk menemukan rentang konsentrasi ideal yang memaksimalkan efek sinergis sekaligus meminimalkan efek merugikan (Boonrueng et al., 2022).

Integrasi prediksi *in silico* dengan validasi empiris akan mempercepat identifikasi kombinasi efektif, sekaligus memperkuat dasar mekanistik untuk pengembangan pangan fungsional dan rekomendasi diet berbasis bukti.

Variabilitas Antarindividu

Variasi biologis antarindividu—termasuk komposisi mikrobiota usus, latar belakang genetik, dan fenotipe metabolik—dapat secara drastis memengaruhi bioavailabilitas dan efektivitas senyawa sinergis (Chen, 2025; Noah et al., 2022). Profil mikrobioma tertentu dapat meningkatkan konversi polifenol menjadi metabolit aktif, sementara profil lain justru mempercepat degradasinya (Rai et al., 2021).

Faktor-faktor ini membuat pendekatan “one-size-fits-all” tidak lagi memadai. Penelitian masa depan perlu mengintegrasikan profiling mikrobioma, analisis genetik, dan fenotiping metabolomik untuk mengklasifikasikan respons individu. Strategi ini akan menjadi dasar bagi pengembangan nutrisi presisi yang memanfaatkan efek sinergis secara optimal pada tingkat personal (Dooren, 2023).

Kesenjangan Bukti Klinis

Meskipun konsep sinergi pangan menawarkan potensi besar, bukti klinis langsung yang membandingkan efek pangan utuh dengan senyawa fitokimia terisolasi masih terbatas. Sebagian besar penelitian berfokus pada model praklinis, meninggalkan celah besar dalam studi manusia yang menilai dampak kombinasi pangan secara realistis.

Untuk menjembatani kesenjangan ini, diperlukan uji intervensi manusia yang terstandar dengan integrasi data multi-omik (genomik, transkriptomik, proteomik, dan metabolomik). Pendekatan tersebut dapat mengungkap bagaimana kombinasi pangan memodulasi sistem biologis dan menjelaskan mekanisme di balik efek sinergisnya (Cao & Gao, 2022).

D. KESIMPULAN DAN SARAN

Sinergisme metabolit sekunder merupakan fenomena mendasar dan meluas yang menjadi dasar efektivitas pangan fungsional. Melalui mekanisme farmakokinetik dan farmakodinamik yang terintegrasi, komponen dalam matriks pangan utuh berinteraksi untuk menghasilkan efek biologis yang lebih besar daripada jumlah efek masing-masing komponennya. Mengakui dan meneliti secara mendalam kompleksitas ini bukan merupakan langkah mundur dari pendekatan reduksionistik, melainkan lompatan penting menuju pemahaman yang lebih akurat dan holistik tentang ilmu gizi. Dengan mengadopsi perspektif ini, kita dapat memajukan pengetahuan ilmiah, mendorong inovasi dalam pengembangan produk, serta menyediakan strategi diet yang lebih efektif untuk pencegahan dan pengelolaan penyakit kronis—sehingga potensi pangan sebagai pilar utama kesehatan dapat terwujud sepenuhnya.

Penelitian selanjutnya disarankan untuk mengintegrasikan pendekatan multidisipliner yang mencakup *omics* dan pemodelan komputasi guna mengungkap mekanisme sinergisme metabolit sekunder secara menyeluruh. Uji klinis terkontrol perlu diperluas untuk memverifikasi temuan eksperimental dan mendukung pengembangan formulasi pangan fungsional berbasis sinergi alami. Pendekatan gizi presisi juga penting dikembangkan untuk menyesuaikan respons individu terhadap kombinasi bioaktif, sehingga hasil penelitian dapat diterapkan secara lebih efektif dalam inovasi nutrasetikal dan strategi pencegahan penyakit kronis.

E. DAFTAR PUSTAKA

- Abdurrahim, A., Temelli, F., Mazurak, V., Benruwin, R., & Chen, L. (2021). Anthocyanin and gingerol extracts exhibit a synergistic effect to inhibit the proliferation of caco-2, hep g2, and ht-29 cells in vitro. *Acs Food Science & Technology*, 1(9), 1642-1651. <https://doi.org/10.1021/acsfoodscitech.1c00029>
- Abliz, A., Huang, Y., Rouzi, R., Xu, D., Gao, Y., & Liu, J. (2024). Effects of emulsifiers on physicochemical properties and carotenoids bioaccessibility of sea buckthorn juice. *Foods*, 13(13), 1972. <https://doi.org/10.3390/foods13131972>
- Adnan, M., Siddiqui, A., Ashraf, S., Bardakçı, F., Alreshidi, M., Badraoui, R., ... & Patel, M. (2023). Network pharmacology, molecular docking, and molecular dynamics simulation to elucidate the molecular targets and potential mechanism of phoenix dactylifera (ajwa dates) against candidiasis. *Pathogens*, 12(11), 1369. <https://doi.org/10.3390/pathogens12111369>
- Agulló, V., González-Trujano, M., Hernández-León, A., Estrada-Camarena, E., Pellicer, F., & García-Viguera, C. (2021). Synergistic interaction in the analgesic-like effects of maqui berry and citrus is antagonized by sweeteners. *Nutrients*, 13(7), 2466. <https://doi.org/10.3390/nu13072466>
- Anbu, A. and Ananth, U. (2022). Biological activity of defence-related plant secondary metabolites.. <https://doi.org/10.5772/intechopen.101379>
- Balqis, B., Lukiati, B., Amin, M., Arifah, S., Atho'illah, M., & Widodo, N. (2022). Computational study of garlic compounds as potential anti-cancer agents for the inhibition of ccr5 and cxcr4. *Chiang Mai University Journal of Natural Sciences*, 21(1). <https://doi.org/10.12982/cmujns.2022.012>
- Benayad, S., Wahnou, H., Kebbaj, R., Liagre, B., Sol, V., Oudghiri, M., ... & Limami, Y. (2023). The promise of piperine in cancer chemoprevention. *Cancers*, 15(22), 5488. <https://doi.org/10.3390/cancers15225488>
- Boonrueng, P., Wasana, P., Hasriadi, H., Vajragupta, O., Rojsitthisak, P., & Towiwat, P. (2022). Combination of curcumin and piperine synergistically improves pain-like behaviors in mouse models of pain with no potential cns side effects. *Chinese Medicine*, 17(1). <https://doi.org/10.1186/s13020-022-00660-1>
- Bruce, S. (2022). Secondary metabolites from natural products.. <https://doi.org/10.5772/intechopen.102222>
- Cao, Z. and Gao, G. (2022). Multi-omics single-cell data integration and regulatory inference with graph-linked embedding. *Nature Biotechnology*, 40(10), 1458-1466. <https://doi.org/10.1038/s41587-022-01284-4>
- Cristina, Z., Laura, A., Marianela, C., I., I., & Patricia, E. (2024). Effect of lipid addition on carotenoid bioaccessibility in a dairy-based papaya (carica papaya) beverage. *Acs Food Science & Technology*, 4(3), 586-594. <https://doi.org/10.1021/acsfoodscitech.3c00447>
- Dooren, C. (2023). Planet-based diets: improving environmental sustainability of healthy diets. *Proceedings of the Nutrition Society*, 83(3), 210-216. <https://doi.org/10.1017/s0029665123003737>
- Fleming, M., Low, N., & Eskiw, C. (2025). Phenolic compounds from haskap berries have structure, combination, and cell line-dependent impacts on the longevity- associated deacetylase sirtuin 1. *Cells*, 14(4), 295. <https://doi.org/10.3390/cells14040295>
- Flory, S., Sus, N., Haas, K., Jehle, S., Kienhöfer, E., Waehler, R., ... & Frank, J. (2021). Increasing post-digestive solubility of curcumin is the most successful strategy to improve its oral bioavailability: a randomized cross-over trial in healthy adults and in vitro bioaccessibility experiments. *Molecular Nutrition & Food Research*, 65(24). <https://doi.org/10.1002/mnfr.202100613>
- Gan, X., Zhong, L., Shen, F., Feng, J., Li, Y., Li, S., ... & Xu, B. (2021). Network pharmacology to explore the molecular mechanisms of prunella vulgaris for treating hashimoto's thyroiditis. *Frontiers in Pharmacology*, 12.

<https://doi.org/10.3389/fphar.2021.700896>

- Han, T., Liu, Y., Chen, Y., Chen, T., Li, Y., Li, Q., ... & Zhao, M. (2022). Identification of the mechanism of matrine combined with glycyrrhizin for hepatocellular carcinoma treatment through network pharmacology and bioinformatics analysis. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2022(1). <https://doi.org/10.1155/2022/2663758>
- Hao, X., Peng, R., Guan, M., Zhang, H., Guo, Y., Shalapy, N., ... & Ma, C. (2024). The food and medicinal homological resources benefiting patients with hyperlipidemia: categories, functional components, and mechanisms., 1(2), 9420003. <https://doi.org/10.26599/fmh.2024.9420003>
- Hegde, M., Girisa, S., BharathwajChetty, B., Vishwa, R., & Kunnumakkara, A. (2023). Curcumin formulations for better bioavailability: what we learned from clinical trials thus far?. *Acs Omega*, 8(12), 10713-10746. <https://doi.org/10.1021/acsomega.2c07326>
- Heidari, H., Bagherniya, M., Majeed, M., Sathyapalan, T., Jamialahmadi, T., & Sahebkar, A. (2023). Curcumin-piperine co-supplementation and human health: a comprehensive review of preclinical and clinical studies. *Phytotherapy Research*, 37(4), 1462-1487. <https://doi.org/10.1002/ptr.7737>
- Hettiarachchi, C. and Wijesinghe, S. (2021). Food-medicine interface and its application in international level, comparative jurisdictions and sri lankan legal context. *World Nutrition*, 12(1), 103-111. <https://doi.org/10.26596/wn.2021121103-111>
- Hosseini, H., Ghavidel, F., Panahi, G., Majeed, M., & Sahebkar, A. (2023). A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials investigating the effect of the curcumin and piperine combination on lipid profile in patients with metabolic syndrome and related disorders. *Phytotherapy Research*, 37(3), 1212-1224. <https://doi.org/10.1002/ptr.7730>
- Hou, X., Liu, L., Xu, D., Lai, D., & Zhou, L. (2024). Involvement of laea and velvet proteins in regulating the production of mycotoxins and other fungal secondary metabolites. *Journal of Fungi*, 10(8), 561. <https://doi.org/10.3390/jof10080561>
- Huang, X., Gao, H., Jiang, X., & Zheng, Z. (2022). Urolithin b, a gut microbiota metabolite, reduced susceptibility to myocardial arrhythmic predisposition after hypoxia. *Disease Markers*, 2022, 1-11. <https://doi.org/10.1155/2022/6517266>
- Khan, A., Mannan, R., Banu, L., Islam, S., & Hossain, M. (2022). Green tea augments cognitive function: an in silico model. *Bioresearch Communications*, 8(2), 1113- 1123. <https://doi.org/10.3329/brc.v8i2.60642>
- Koraqi, H., Petkoska, A., Khalid, W., Sehrish, A., Ambreen, S., & Lorenzo, J. (2023). Optimization of the extraction conditions of antioxidant phenolic compounds from strawberry fruits (*fragaria x ananassa duch.*) using response surface methodology. *Food Analytical Methods*, 16(6), 1030-1042. <https://doi.org/10.1007/s12161-023-02469-6>
- Kotewicz, M., Krauze-Baranowska, M., Daca, A., Płoska, A., Godlewska, S., Kalinowski, L., ... & Lewko, B. (2022). Urolithins modulate the viability, autophagy, apoptosis, and nephrin turnover in podocytes exposed to high glucose. *Cells*, 11(16), 2471. <https://doi.org/10.3390/cells11162471>
- Kunyima, A., Kuburhanwa, J., Kaseya, H., & Kunyima, M. (2022). Kinetic and thermodynamic behavior of extraction of oleoresin containing curcuminoids from turmeric (*curcuma longa l.*) in acetone and their bioavailability. *Asian Journal of Chemical Sciences*, 15-30. <https://doi.org/10.9734/ajocs/2022/v12i3220>
- Kurin, E. (2025). Unveiling synergistic antioxidant effects of green tea and peppermint: role of polyphenol interactions and blend preparation. *International Journal of Molecular Sciences*, 26(13), 6257. <https://doi.org/10.3390/ijms26136257>
- Lara-Abia, S., Lobo, M., Pérez-Pascual, N., Welti-Chanes, J., & Cano, M. (2023). Improvement in the stability and bioaccessibility of carotenoid and carotenoid esters from a papaya by-product using o/w emulsions. *Foods*, 12(14), 2654. <https://doi.org/10.3390/foods12142654>
- Liang, T., Long, H., Zhan, Z., Zhu, Y., Kuang, P., Mo, N., ... & Wu, X. (2022). Simultaneous detection of viable salmonella spp., escherichia coli, and staphylococcus aureus in bird's nest, donkey-hide gelatin, and wolfberry using pma with multiplex real-time quantitative

- per. *Food Science & Nutrition*, 10(9), 3165- 3174. <https://doi.org/10.1002/fsn3.2916>
- Lukitasari, M., Rohman, M., Nugroho, D., Kholis, M., Wahyuni, N., & Widodo, N. (2023). Green tea and decaffeinated light roasted green coffee extract combination improved cardiac insulin resistance through free fatty acids and adiponectin/fas pathways amelioration in metabolic syndrome rat model. *F1000research*, 10, 990. <https://doi.org/10.12688/f1000research.55470.2>
- Ma, A., Zou, F., Zhang, R., & Zhao, X. (2022). The effects and underlying mechanisms of medicine and food homologous flowers on the prevention and treatment of related diseases. *Journal of Food Biochemistry*, 46(12). <https://doi.org/10.1111/jfbc.14430>
- Mansoori, R., Jain, N., Pandey, V., & Jain, S. (2022). A comprehensive review on biological activity of green tea (*camellia sinensis*). *Journal of Drug Delivery and Therapeutics*, 12(5), 250-265. <https://doi.org/10.22270/jddt.v12i5.5613>
- Mare, R., Pujia, R., Maurotti, S., Greco, S., Cardamone, A., Coppoletta, A., ... & Pujia, A. (2023). Assessment of mediterranean citrus peel flavonoids and their antioxidant capacity using an innovative uv-vis spectrophotometric approach. *Plants*, 12(23), 4046. <https://doi.org/10.3390/plants12234046>
- Melguizo-Rodríguez, L., García-Recio, E., Ruíz, C., Luna-Bertos, E., Illescas-Montes, R., & Costela-Ruiz, V. (2022). Biological properties and therapeutic applications of garlic and its components. *Food & Function*, 13(5), 2415-2426. <https://doi.org/10.1039/d1fo03180e>
- Merecz-Sadowska, A., Sadowski, A., Zielińska-Bliźniewska, H., Zajdel, K., & Zajdel, R. (2025). Network pharmacology as a tool to investigate the antioxidant and anti-inflammatory potential of plant secondary metabolites—a review and perspectives. *International Journal of Molecular Sciences*, 26(14), 6678. <https://doi.org/10.3390/ijms26146678>
- Molteni, C., Motta, C., & Valoppi, F. (2022). Improving the bioaccessibility and bioavailability of carotenoids by means of nanostructured delivery systems: a comprehensive review. *Antioxidants*, 11(10), 1931. <https://doi.org/10.3390/antiox11101931>
- Movahedi, A., Yaghuti, A., Wei, H., Rutland, P., Sun, W., Mousavi, M., ... & Zhuge, Q. (2021). Plant secondary metabolites with an overview of populus. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(13), 6890. <https://doi.org/10.3390/ijms22136890>
- Noah, L., Morel, V., Bertin, C., Pouteau, E., Macian, N., Dualé, C., ... & Pickering, G. (2022). Effect of a combination of magnesium, b vitamins, rhodiola, and green tea (l-theanine) on chronically stressed healthy individuals—a randomized, placebo- controlled study. *Nutrients*, 14(9), 1863. <https://doi.org/10.3390/nu14091863>
- Oh, J., Muthu, M., Pushparaj, S., & Gopal, J. (2023). Anticancer therapeutic effects of green tea catechins (gtcs) when integrated with antioxidant natural components. *Molecules*, 28(5), 2151. <https://doi.org/10.3390/molecules28052151>
- Papierska, K., Krajka-Kuźniak, V., Paluszczak, J., Kleszcz, R., Skalski, M., Studzińska-Sroka, E., ... & Baer-Dubowska, W. (2021). Lichen-derived depsides and depsidones modulate the nrf2, nf-kb and stat3 signaling pathways in colorectal cancer cells. *Molecules*, 26(16), 4787. <https://doi.org/10.3390/molecules26164787>
- Parish, M., Massoud, G., Hazimeh, D., Segars, J., & Islam, M. (2023). Green tea in reproductive cancers: could treatment be as simple?. *Cancers*, 15(3), 862. <https://doi.org/10.3390/cancers15030862>
- Paukov, A., Teptina, A., Ermoshin, A., Kruglova, E., & Shabardina, L. (2022). The role of secondary metabolites and bark chemistry in shaping diversity and abundance of epiphytic lichens. *Frontiers in Forests and Global Change*, 5. <https://doi.org/10.3389/ffgc.2022.828211>
- Phuna, Z., Vijayabalan, S., Panda, B., Shivashekaregowda, N., Shaik, M., & Madhavan, P. (2025). Improved cognitive impairment through plga nanocrystal-based drug delivery of curcumin and piperine in alzheimer's disease model.. <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-5951361/v1>
- Rahman, N., Khan, H., Zia, A., Khan, A., Fakhri, S., Aschner, M., ... & Saso, L. (2021). Bcl-2 modulation in p53 signaling pathway by flavonoids: a potential strategy towards the treatment of cancer. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(21), 11315. <https://doi.org/10.3390/ijms222111315>

- Rai, A., Kumar, V., Jerath, G., Kartha, C., & Ramakrishnan, V. (2021). Mapping drug- target interactions and synergy in multi-molecular therapeutics for pressure-overload cardiac hypertrophy. *NPJ Systems Biology and Applications*, 7(1). <https://doi.org/10.1038/s41540-021-00171-z>
- Randisi, F., Perletti, G., Marras, E., & Gariboldi, M. (2025). Green tea components: in vitro and in vivo evidence for their anticancer potential in colon cancer. *Cancers*, 17(4), 623. <https://doi.org/10.3390/cancers17040623>
- Rostinawati, T. (2022). Review of surfactant use in curcumin drug delivery system. *Jurnal Kartika Kimia*, 5(1). <https://doi.org/10.26874/jkk.v5i1.96>
- Sajak, A., Azlan, A., Abas, F., & Hamzah, H. (2021). The changes in endogenous metabolites in hyperlipidemic rats treated with herbal mixture containing lemon, apple cider, garlic, ginger, and honey. *Nutrients*, 13(10), 3573. <https://doi.org/10.3390/nu13103573>
- Salas-Arias, K., Iriás-Mata, A., Sánchez-Kopper, A., Hernández-Moncada, R., Salas- Morgan, B., Villalta-Romero, F., ... & Calvo-Castro, L. (2023). Strawberry fragaria x ananassa cv. festival: a polyphenol-based phytochemical characterization in fruit and leaf extracts. *Molecules*, 28(4), 1865. <https://doi.org/10.3390/molecules28041865>
- Shilpa, S., Shwetha, H., Perumal, M., Ambedkar, R., Hanumanthappa, M., Baskaran, V., ... & Lakshminarayana, R. (2021). Turmeric, red pepper, and black pepper affect carotenoids solubilized micelles properties and bioaccessibility: capsaicin/piperine improves and curcumin inhibits carotenoids uptake and transport in caco-2 cells. *Journal of Food Science*, 86(11), 4877-4891. <https://doi.org/10.1111/1750-3841.15926>
- Tabanelli, R., Brogi, S., & Calderone, V. (2021). Improving curcumin bioavailability: current strategies and future perspectives. *Pharmaceutics*, 13(10), 1715. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13101715>
- Tabanelli, R., Brogi, S., & Calderone, V. (2021). Improving curcumin bioavailability: current strategies and future perspectives. *Pharmaceutics*, 13(10), 1715. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13101715>
- Tartillah, B. (2024). The power of antioxidant: tea catechin and body oxidative stress. <https://doi.org/10.5772/intechopen.1004270>
- Trisha, A., Shakil, M., Talukdar, S., Rovina, K., Huda, N., & Zzaman, W. (2022). Tea polyphenols and their preventive measures against cancer: current trends and directions. *Foods*, 11(21), 3349. <https://doi.org/10.3390/foods11213349>
- Via, F., Shiraishi, R., Santos, I., Ferro, K., Salazar-Terreros, M., Franchi, G., ... & Torello, C. (2021). (-)-epigallocatechin-3-gallate induces apoptosis and differentiation in leukaemia by targeting reactive oxygen species and pin1. *Scientific Reports*, 11(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-021-88478-z>
- Wu, W. (2025). Light regulates the synthesis and accumulation of plant secondary metabolites. *Frontiers in Plant Science*, 16. <https://doi.org/10.3389/fpls.2025.1644472>
- Yang, H., Tao, H., Xu, C., Song, J., Chen, T., Pan, C., ... & Wei, S. (2025). Selenium- enriched green tea extracts: chemical constituents and effects on antioxidant and anti-inflammatory factors and four major intestinal flora in mice with intestinal disorders. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 105(8), 4472-4482. <https://doi.org/10.1002/jsfa.14242>
- Yin, Z., Li, J., Kang, L., Liu, X., Luo, J., Zhang, L., ... & Cai, J. (2021). Epigallocatechin- 3-gallate induces autophagy-related apoptosis associated with lc3b ii and beclin expression of bladder cancer cells. *Journal of Food Biochemistry*, 45(6). <https://doi.org/10.1111/jfbc.13758>
- Yoshioka, Y., Matsumura, S., Morimoto, M., Takemoto, Y., Kishi, C., Moriyama, T., ... & Zaima, N. (2021). Inhibitory activities of sulfur compounds in garlic essential oil against alzheimer's disease-related enzymes and their distribution in the mouse brain. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 69(35), 10163-10173. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.1c04123>
- Zhang, S., Wang, Y., Lü, F., Mohammed, S., Liu, H., Ding, S., ... & Liu, S. (2022). Mechanism of action of shenerjiangzhi formulation on hyperlipidemia induced by consumption of a high-fat diet in rats using network pharmacology and analyses of the gut microbiota. *Frontiers in Pharmacology*, 13. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.745074>

Zhang, X., Dias, A., & Lopes, N. (2022). Editorial: edible and medicinal plants: from ethnopharmacological practices to interdisciplinary approaches and regulations. *Frontiers in Pharmacology*, 13. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.1074511>