

Review Article

Peran Nutrasetikal dalam Mitigasi Inflamasi Kronis: Tinjauan Pustaka**Budhi Setiawan^{1*}, Ernawati¹**¹Departemen Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Wijaya Kusuma Surabaya*Correspondence e-mail: budhisetiawan@uwks.ac.id**Abstrak**

Pendahuluan: Inflamasi kronis adalah respon biologis kompleks terhadap stimulus berbahaya seperti patogen, sel rusak, dan iritan, yang berperan penting dalam penyakit kronis. **Tujuan:** Tinjauan pustaka ini bertujuan untuk menganalisis bukti ilmiah terkini mengenai mekanisme anti-inflamasi nutrasetikal dan potensi dalam mitigasi inflamasi kronis. **Metode:** Pencarian literatur dilakukan menggunakan *PubMed*, *Scopus*, dan *Google Scholar*, dengan fokus pada kata kunci seperti "nutrasetikal," "inflamasi kronis," "mekanisme anti-inflamasi," "kurkumin," "omega 3," "resveratrol," "quercetin," dan "jahe (*Zingiber officinale*)." Artikel yang dipilih meliputi penelitian asli, tinjauan pustaka, dan meta-analisis yang dipublikasikan dalam 10 tahun terakhir, terutama pada mekanisme kerja anti-inflamasi senyawa nutrasetikal pada. **Hasil:** Nutrasetikal seperti kurkumin, asam lemak omega-3, resveratrol, quercetin, dan jahe menunjukkan efek anti-inflamasi yang signifikan dengan menghambat jalur pro-inflamasi, mengurangi stres oksidatif, dan menurunkan produksi sitokin pro-inflamasi. Kurkumin menghambat enzim COX-2 dan iNOS serta menekan aktivasi NF-κB. Asam lemak omega-3 menghambat produksi eikosanoid dan memodulasi faktor transkripsi. Resveratrol menghambat aktivasi NF-κB dan mempengaruhi mikrobiota usus. Quercetin menghambat enzim COX-2 dan LOX serta memodulasi fungsi sel sel imun. Jahe mengandung senyawa bioaktif yang menghambat COX-2 dan iNOS, mengurangi stres oksidatif, dan menekan aktivasi NF-κB. **Kesimpulan:** Nutrasetikal menunjukkan potensi yang menjanjikan dalam mitigasi inflamasi kronis melalui berbagai mekanisme. Penelitian lebih lanjut diperlukan untuk memperjelas mekanisme molekuler dan mengembangkan pedoman klinis untuk penggunaannya.

Kata Kunci: Nutrasetikal, inflamasi kronis, senyawa bioaktif, mekanisme kerja**The Role of Nutraceuticals in the Mitigation of Chronic Inflammation:
A Literature Review****Budhi Setiawan^{1*}, Ernawati¹**¹Department of Pharmacology Faculty of Medicine Wijaya Kusuma Surabaya University*Correspondence e-mail: budhisetiawan@uwks.ac.id**Abstract**

Background: Chronic inflammation is a complex biological response to harmful stimuli such as pathogens, damaged cells, and irritants, playing a crucial role in chronic diseases. **Objective:** This literature review aims to analyze current scientific evidence on the anti-inflammatory mechanisms of nutraceuticals and their potential in mitigating chronic inflammation. **Methods:** A literature search was conducted using *PubMed*, *Scopus*, and *Google Scholar*, focusing on keywords such as "nutraceuticals," "chronic inflammation," "anti-inflammatory mechanisms," "curcumin," "omega-3," "resveratrol," "quercetin," and "ginger (*Zingiber officinale*)." The selected articles include original research, review articles, and meta-analyses published in the last 10 years, particularly on the anti-inflammatory mechanisms of nutraceutical compounds.

Result: Nutraceuticals such as curcumin, omega-3 fatty acids, resveratrol, quercetin, and ginger exhibit significant anti-inflammatory effects by inhibiting pro-inflammatory pathways, reducing oxidative stress, and decreasing the production of pro-inflammatory cytokines. Curcumin inhibits COX-2 and iNOS enzymes and suppresses NF- κ B activation. Omega-3 fatty acids inhibit the production of eicosanoids and modulate transcription factors. Resveratrol inhibits NF- κ B activation and affects gut microbiota. Quercetin inhibits COX-2 and LOX enzymes and modulates immune cell functions. Ginger contains bioactive compounds that inhibit COX-2 and iNOS, reduce oxidative stress, and suppress NF- κ B activation. **Conclusion:** the Nutraceuticals show promising potential in mitigating chronic inflammation through various mechanisms. Further research is needed to clarify the molecular mechanisms and develop clinical guidelines for their use.

Keywords: Nutraceutical, chronic inflammation, bioactive compounds, mechanisms of action

ARTICLE HISTORY:

Received 06-06-2024

Revised 13-06-2024

Accepted 30-06-2024

PENDAHULUAN

Inflamasi atau peradangan adalah suatu respon biologis yang kompleks terhadap stimulus berbahaya, seperti misalnya patogen, suhu tinggi, sel sel rusak serta senyawa yang dapat mengiritasi. Inflamasi berperan penting terhadap mekanisme pertahanan tubuh manusia. Inflamasi memiliki peran penting tidak hanya terhadap proses penyembuhan, tetapi juga terlibat dalam patogenesis penyakit penyakit kronis. Penyakit penyakit kronis tersebut termasuk diantaranya diabetes melitus, kanker, penyakit kardiovaskuler, dan penyakit neurodegeneratif (Ferrucci & Fabbri, 2018; Luan & Yao, 2018). Peradangan kronis yang tidak tertangani dengan baik dapat menyebabkan kerusakan jaringan dan eksaserbasi penyakit penyakit tersebut.

Nutrasetikal atau nutrasetik adalah senyawa yang dapat memberikan manfaat kesehatan, termasuk mencegah penyakit kronis (Nasri *et al.*, 2014). Senyawa ini biasanya mengandung zat bioaktif seperti misalnya vitamin, mineral, asam amino, asam lemak, antioksidan, dan polifenol. Senyawa senyawa tersebut memiliki sifat anti-inflamasi dan imuno modulasi (Sawicka *et al.*, 2019). Peran nutrasetikal sebagai terapi penunjang penyakit kronis juga didukung oleh penelitian epidemiologis yang menghubungkan pola diet kaya buah-buahan, sayuran, kacang-kacangan, dan ikan dengan penurunan terhadap inflamasi dan insiden penyakit kronis (Divella *et al.*, 2020; Vasto *et al.*, 2014).

Meningkatnya prevalensi penyakit kronis telah mendorong minat terhadap potensi nutrasetikal untuk memodulasi peradangan dan menawarkan manfaat terapeutik. Beberapa penelitian telah menunjukkan bahwa nutrasetikal dapat mempengaruhi berbagai jalur molekuler yang terlibat dalam proses inflamasi. Senyawa yang mengandung polifenol seperti kurkumin, resveratrol, dan quercetin telah terbukti menghambat aktivasi nuclear faktor - kappa B (NF- κ B), regulator penting dalam respon inflamasi (Cecerska-Heryć *et al.*, 2024).

Jahe (*Zingiber officinale*) juga memiliki peran penting dalam mengurangi peradangan kronis. Efek tersebut sering dikaitkan dengan kandungan senyawa bioaktifnya seperti *gingerol*, yang dapat menghambat enzim inflamasi dan mengurangi stres oksidatif. Efek imunomodulasi jahe seperti misalnya regulasi sitokin dan hambatan NF- κ B merupakan mekanisme yang dapat mengurangi peradangan kronis (Azeez & Lunghar, 2021). Selain itu, asam lemak omega-3, yang dapat ditemukan dalam minyak ikan, juga terbukti memiliki sifat anti-inflamasi. Asam lemak Omega-3 dapat menghambat produksi *eicosanoid* dan sitokin pro-inflamasi, sehingga mengurangi peradangan dan berpotensi mengurangi perkembangan penyakit radang kronis

(Calder, 2015). Oleh karena itu, tujuan dari tinjauan pustaka ini adalah untuk menganalisis bukti ilmiah terkini mengenai mekanisme kerja anti-inflamasi nutrasetikal.

BAHAN DAN METODE

Pencarian literatur dilakukan menggunakan basis data ilmiah PubMed, Scopus, dan Google Scholar. Kata kata kunci yang digunakan dalam pencarian literatur adalah " *nutraceuticals*", " *resveratrol*", " *quercetin*", " *chronic inflammation*", " *anti-inflammatory mechanism of action*", " *curcumin*", " *omega 3*", dan " *ginger (Zingiber officinale)*". Setiap artikel dievaluasi kualitas dan relevansinya. Data diekstraksi dan dianalisis secara kritis untuk mengidentifikasi mekanisme molekuler yang mendasari efek anti-inflamasi nutrasetikal serta hasil klinis yang terkait. Hasil analisis kemudian diintegrasikan dalam tinjauan pustaka naratif untuk dapat memberikan gambaran mengenai potensi nutrasetikal dalam mitigasi inflamasi kronis. Kriteria inklusi meliputi artikel penelitian asli, tinjauan pustaka, dan meta-analisis yang dipublikasikan dalam 10 tahun terakhir. Artikel yang dipilih menggunakan bahasa Inggris dan memiliki berfokus pada mekanisme kerja anti-inflamasi dari senyawa nutrasetikal pada model inflamasi kronis baik *in vitro*, *in vivo*, maupun pada penelitian klinis yang melibatkan subyek manusia.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Kurkumin

Kurkumin, senyawa polifenol alami yang berasal dari tanaman kunyit (*Curcuma longa*), telah terbukti mempunyai sifat anti-inflamasi. Bukti penelitian menunjukkan efikasi kurkumin dalam mengurangi inflamasi dengan berbagai mekanisme. Salah satu mekanisme utama efek anti-inflamasi Kurkumin adalah menghambat aktivitas enzim pro-inflamasi *cyclooxygenase-2* (COX-2) dan *inducible nitric oxide synthase* (iNOS) (Paulino *et al.*, 2016). Enzim ini berperan penting dalam kaskade inflamasi, dan hambatan oleh kurkumin dapat menurunkan peradangan. Kurkumin juga dapat menurunkan kadar sitokin inflamasi seperti misalnya *tumor necrosis factor-alpha* (TNF- α), *interleukin-6* (IL-6), and *interleukin-1 beta* (IL-1 β) (Singh & Vinayak, 2015). Kurkumin menghambat *nuclear factor-kappa B* (NF- κ B), yang berperan sebagai regulator inflamasi (Gachpazan *et al.*, 2021). Aktivasi NF- κ B akan meningkatkan transkripsi gen pro-inflamasi, dan dengan menghambat jalur ini, kurkumin dapat menekan peradangan pada tingkat molekuler.

Selain efek anti-inflamasi langsung, kurkumin juga memiliki sifat antioksidan yang berkontribusi dalam mengurangi inflamasi. Aktivitas antioksidan kurkumin dapat menghambat efek *reactive oxygen species* (ROS) dan mengurangi kerusakan oksidatif pada sel dan jaringan (He *et al.*, 2015). Mekanisme kerja dari kurkumin beragam, termasuk hambatan terhadap enzim pro-inflamasi, modulasi produksi sitokin, menekan jalur sinyal inflamasi, dan aktivitas antioksidan.

Asam Lemak Omega 3

Asam lemak Omega-3, khususnya *eicosapentaenoic acid* (EPA) dan *docosahexaenoic acid* (DHA), telah diketahui memiliki efek modulasi peradangan. Mekanisme utama anti-inflamasi asam lemak omega-3 yaitu dengan hambatan bersifat kompetitif terhadap senyawa senyawa pro inflamasi *eicosanoid* yang merupakan derivat asam arakidonat. Senyawa senyawa tersebut adalah *prostaglandin E2* (PGE2) dan *leukotrien B4* (LTB4) (Lands, 2015). Ini dapat terjadi karena Omega-3 adalah merupakan substitusi *arachidonic acid* yang dapat masuk kedalam membran sel sehingga mengganggu sintesis *prostaglandin E2* dan *leukotrien B4* yang berfungsi sebagai mediator pro inflamasi. Asam lemak omega-3 juga memodulasi aktivitas faktor faktor transkripsi seperti NF- κ B dan *peroxisome proliferator-activated receptors* (PPAR) yang berfungsi sebagai regulator ekspresi gen pro inflamasi (Naeini *et al.*, 2020).

Asam lemak Omega-3 menunjukkan efek anti-inflamasi yang bermakna melalui resolusi peradangan. *Specialized pro-resolving mediators* (SPMs) seperti *resolvin*, *protectin*, dan *maresin* yang disintesis dari asam lemak omega-3 juga berperan penting dalam resolusi aktif peradangan (Kwon, 2020). SPM berfungsi untuk mengaktifasi proses pembersihan sel-sel inflamasi, meningkatkan mekanisme perbaikan jaringan, dan restorasi homeostasis di lokasi peradangan. Asam lemak omega-3 juga mempengaruhi fungsi sel imun termasuk sel B dan sel T sehingga menggeser ke profil sistem imun yang lebih seimbang (Gutiérrez *et al.*, 2019). Omega-3 dapat memengaruhi ekspresi gen dan profil protein dalam sel-sel tubuh yang berdampak pada fenotip seperti kesehatan kulit, fungsi otak, dan metabolisme (Calder, 2017). Efek ini termasuk juga terjadinya perubahan sintesis sitokin, pergerakan leukosit, dan presentasi antigen, yang mana secara bersama-sama dapat menurunkan respon inflamasi.

Resveratrol

Resveratrol adalah polifenol alami yang ditemukan di berbagai tanaman termasuk anggur, berry, dan kacang tanah, juga menunjukkan potensi sifat anti-inflamasinya. Hasil penelitian telah menjelaskan mekanisme yang melibatkan hambatan jalur sinyal pro-inflamasi, seperti faktor NF- κ B (Bhat *et al.*, 2016). Resveratrol menghambat aktivasi NF- κ B, sehingga menurunkan ekspresi gen pro-inflamasi sehingga dapat mengurangi mediator inflamasi. Imunomodulasi ini mencakup regulasi aktivasi sel-T, hambatan sitokin inflamasi seperti TNF- α dan IL-6, dan meningkatkan kadar sitokin anti-inflamasi (Omraninava *et al.*, 2021). Resveratrol menurunkan tingkat *reactive oxygen species* (ROS) dengan menginduksi autofagi melalui jalur AMPK-mTOR (Song *et al.*, 2018).

Selain itu, resveratrol juga menghambat peroksidasi lipid, sehingga melindungi sel dan jaringan dari kerusakan oksidatif yang disebabkan inflamasi (Omidian *et al.*, 2020). Resveratrol juga memberikan efek menguntungkan pada mikrobiota usus, yang berperan penting dalam regulasi kekebalan tubuh dan inflamasi. Resveratrol dapat mengubah komposisi dan fungsi mikrobiota usus, yang mendorong pertumbuhan bakteri menguntungkan dan menghambat spesies bakteri patogen (M. Li *et al.*, 2022). Pengaruh resveratrol terhadap mikrobiota usus ini juga berkontribusi pada efek anti-inflamasinya secara keseluruhan.

Quercetin

Quercetin adalah flavonoid yang banyak ditemukan dalam buah-buahan dan sayuran seperti apel, bawang, dan kangkung, juga mempunyai potensi sifat anti-inflamasi. Salah satu mekanisme penting anti-inflamasi adalah hambatan *cyclooxygenase-2* (COX-2) dan *lipooxygenase* (LOX), yang berperan dalam sintesis mediator pro-inflamasi seperti prostaglandin and leukotrien (Lesjak *et al.*, 2018). Dengan menghambat enzim enzim tersebut, quercetin dapat menghambat peradangan dan mengurangi gejala yang ditimbulkan. Quercetin menghambat ROS dan peroksidasi lipid, sehingga melindungi sel dan jaringan dari kerusakan oksidatif yang terkait dengan peradangan (Gerin *et al.*, 2016). Quercetin dapat mengubah fungsi sel kekebalan tubuh dan produksi sitokin, yang mengurangi respons inflamasi (Y. Li *et al.*, 2016). Imunomodulasi ini mencakup pengaturan aktivasi sel-T, hambatan sitokin inflamasi seperti TNF- α dan IL-6, dan meningkatkan sitokin anti-inflamasi. Selain itu, Quercetin dapat menghambat aktivasi faktor NF- κ B, yang berfungsi sebagai pengatur pusat peradangan, sehingga mengurangi ekspresi gen pro-inflamasi (Cheng *et al.*, 2019).

Zingiber officinale (Jahe)

Jahe, berasal dari rimpang tanaman *Zingiber officinale*, telah diketahui sejak lama karena khasiatnya, termasuk potensinya untuk mengurangi inflamasi. Jahe mengandung senyawa bioaktif *gingerol*, *shogaol*, dan *paradol* yang memberikan efek antioksidan kuat dengan menghambat ROS dan mengurangi stres oksidatif (Morvaridzadeh *et al.*, 2021; Permatasari *et al.*, 2022). Salah satu mekanisme anti-inflamasi jahe melibatkan penghambatan enzim COX-2

dan iNOS, yang terlibat dalam sintesis mediator pro-inflamasi (Deol *et al.*, 2018). *Gingerol* dan *shogaol* mampu menekan ekspresi COX-2, sehingga mengurangi produksi prostaglandin dan mediator inflamasi lainnya seperti sitokin dan kemokin. *Gingerol* dan *paradol* dapat berfungsi sebagai antioksidan dan mengurangi stres oksidatif dengan menangkal radikal bebas. Jahe dapat menurunkan aktivasi TNF- α , IL-6, serta meningkatkan kadar sitokin anti-inflamasi (Morvaridzadeh *et al.*, 2020). *Zingiber officinale* juga menghambat aktivasi NF- κ B, yang berperan sebagai regulator penting inflamasi sehingga mengurangi ekspresi gen proinflamasi (Hasan *et al.*, 2016).

KESIMPULAN

Nutrasetikal memiliki potensi dalam mitigasi inflamasi kronis. Berbagai senyawa seperti kurkumin, omega-3, resveratrol, quercetin, dan jahe menunjukkan mekanisme kerja yang bermakna dalam menghambat jalur pro-inflamasi, menekan aktivitas enzim inflamasi, serta mengurangi stres oksidatif dan produksi sitokin pro-inflamasi. Efek ini dapat mengurangi kerusakan jaringan dan eksaserbasi penyakit kronis yang terkait dengan inflamasi. Dengan demikian, integrasi nutrasetikal dalam tata laksana penyakit yang berkaitan dengan inflamasi kronis menawarkan strategi terapeutik yang menjanjikan. Penelitian lebih lanjut diperlukan untuk memperjelas mekanisme molekuler dalam mengembangkan penggunaan nutrasetikal secara klinis.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada pihak Lembaga Penelitian dan Pengabdian kepada Masyarakat Universitas Wijaya Kusuma (LPPM UWKS), Divisi Penelitian dan Publikasi Unit Penelitian dan Pengabdian Masyarakat dan Publikasi Fakultas Kedokteran Universitas Wijaya Kusuma Surabaya (UP3 FK UWKS) serta Departemen Farmakologi FK UWKS untuk terlaksananya penulisan tinjauan pustaka ini.

DAFTAR PUSTAKA

- Azeez, T. B., & Lunghar, J. (2021). Antiinflammatory effects of turmeric (*Curcuma longa*) and ginger (*Zingiber officinale*). *Inflammation and Natural Products*, 83–102.
- Calder, P. C. (2015). Marine omega-3 fatty acids and inflammatory processes: Effects, mechanisms and clinical relevance. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular and Cell Biology of Lipids*, 1851(4), 469–484.
- Calder, P. C. (2017). Omega-3 fatty acids and inflammatory processes: from molecules to man. *Biochemical Society Transactions*, 45(5), 1105–1115.
- Cecerska-Heryć, E., Wiśniewska, Z., Serwin, N., Polikowska, A., Goszka, M., Engwert, W., Michałow, J., Pękała, M., Budkowska, M., & Michalczyk, A. (2024). Can Compounds of Natural Origin Be Important in Chemoprevention? Anticancer Properties of Quercetin, Resveratrol, and Curcumin—A Comprehensive Review. *International Journal of Molecular Sciences*, 25(8), 4505.
- Cheng, S.-C., Huang, W.-C., S. Pang, J.-H., Wu, Y.-H., & Cheng, C.-Y. (2019). Quercetin inhibits the production of IL-1 β -induced inflammatory cytokines and chemokines in ARPE-19 cells via the MAPK and NF- κ B signaling pathways. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(12), 2957.
- Deol, P. K., Khare, P., Bishnoi, M., Kondepudi, K. K., & Kaur, I. P. (2018). Coadministration of ginger extract–*Lactobacillus acidophilus* (cobiotic) reduces gut inflammation and oxidative stress via downregulation of COX-2, i-NOS, and c-Myc. *Phytotherapy Research*, 32(10), 1950–1956.
- Divella, R., Daniele, A., Savino, E., & Paradiso, A. (2020). Anticancer effects of nutraceuticals in the Mediterranean diet: an epigenetic diet model. *Cancer Genomics & Proteomics*, 17(4), 335–350.

- Ferrucci, L., & Fabbri, E. (2018). Inflammageing: chronic inflammation in ageing, cardiovascular disease, and frailty. *Nature Reviews Cardiology*, 15(9), 505–522.
- Gachpazan, M., Habbibirad, S., Kashani, H., Jamialahmadi, T., Rahimi, H. R., & Sahebkar, A. (2021). Targeting nuclear factor-Kappa B signaling pathway by curcumin: implications for the treatment of multiple sclerosis. *Studies on Biomarkers and New Targets in Aging Research in Iran: Focus on Turmeric and Curcumin*, 41–53.
- Gerin, F., Sener, U., Erman, H., Yilmaz, A., Aydin, B., Armutcu, F., & Gurel, A. (2016). The effects of quercetin on acute lung injury and biomarkers of inflammation and oxidative stress in the rat model of sepsis. *Inflammation*, 39, 700–705.
- Gutiérrez, S., Svahn, S. L., & Johansson, M. E. (2019). Effects of omega-3 fatty acids on immune cells. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(20), 5028.
- Hasan, I. H., El-Desouky, M. A., Hozayen, W. G., & Abd el Aziz, G. M. (2016). Protective effect of *Zingiber officinale* against CCl₄-induced liver fibrosis is mediated through downregulating the TGF- β 1/Smad3 and NF- κ B/I κ B pathways. *Pharmacology*, 97(1–2), 1–9.
- He, Y., Yue, Y., Zheng, X., Zhang, K., Chen, S., & Du, Z. (2015). Curcumin, inflammation, and chronic diseases: how are they linked? *Molecules*, 20(5), 9183–9213.
- Kwon, Y. (2020). Immuno-resolving ability of resolvins, protectins, and maresins derived from omega-3 fatty acids in metabolic syndrome. *Molecular Nutrition & Food Research*, 64(4), 1900824.
- Lands, B. (2015). Omega-3 PUFAs lower the propensity for arachidonic acid cascade overreactions. *BioMed Research International*, 2015.
- Lesjak, M., Beara, I., Simin, N., Pintač, D., Majkić, T., Bekvalac, K., Orčić, D., & Mimica-Dukić, N. (2018). Antioxidant and anti-inflammatory activities of quercetin and its derivatives. *Journal of Functional Foods*, 40, 68–75.
- Li, M., Li, P., Tang, R., & Lu, H. (2022). Resveratrol and its derivatives improve inflammatory bowel disease by targeting gut microbiota and inflammatory signaling pathways. *Food Science and Human Wellness*, 11(1), 22–31.
- Li, Y., Yao, J., Han, C., Yang, J., Chaudhry, M. T., Wang, S., Liu, H., & Yin, Y. (2016). Quercetin, inflammation and immunity. *Nutrients*, 8(3), 167.
- Luan, Y., & Yao, Y. (2018). The clinical significance and potential role of C-reactive protein in chronic inflammatory and neurodegenerative diseases. *Frontiers in Immunology*, 9, 322868.
- Morvaridzadeh, M., Fazelian, S., Agah, S., Khazdouz, M., Rahimlou, M., Agh, F., Potter, E., Heshmati, S., & Heshmati, J. (2020). Effect of ginger (*Zingiber officinale*) on inflammatory markers: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Cytokine*, 135, 155224.
- Morvaridzadeh, M., Sadeghi, E., Agah, S., Fazelian, S., Rahimlou, M., Kern, F. G., Heshmati, S., Omidi, A., Persad, E., & Heshmati, J. (2021). Effect of ginger (*Zingiber officinale*) supplementation on oxidative stress parameters: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Food Biochemistry*, 45(2), e13612.
- Naeini, Z., Toupchian, O., Vatannejad, A., Sotoudeh, G., Teimouri, M., Ghorbani, M., Nasli-Esfahani, E., & Koohdani, F. (2020). Effects of DHA-enriched fish oil on gene expression levels of p53 and NF- κ B and PPAR- γ activity in PBMCs of patients with T2DM: A randomized, double-blind, clinical trial. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, 30(3), 441–447.
- 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.
- Omidian, M., Abdolahi, M., Daneshzad, E., Sedighyan, M., Aghasi, M., Abdollahi, H., Omidian, P., Dabiri, S., & Mahmoudi, M. (2020). The effects of resveratrol on oxidative stress markers: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Endocrine, Metabolic & Immune Disorders-Drug Targets (Formerly Current Drug Targets-Immune*

- Endocrine & Metabolic Disorders), 20(5), 718–727.
- Omraninava, M., Razi, B., Aslani, S., Imani, D., Jamialahmadi, T., & Sahebkar, A. (2021). Effect of resveratrol on inflammatory cytokines: A meta-analysis of randomized controlled trials. *European Journal of Pharmacology*, 908, 174380.
- Paulino, N., Paulino, A. S., Diniz, S. N., de Mendonça, S., Gonçalves, I. D., Flores, F. F., Santos, R. P., Rodrigues, C., Pardi, P. C., & Suarez, J. A. Q. (2016). Evaluation of the anti-inflammatory action of curcumin analog (DM1): Effect on iNOS and COX-2 gene expression and autophagy pathways. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 24(8), 1927–1935.
- Permatasari, D., Purwati, A. I., & Yunianto, P. (2022). Simultaneous Isolation of 6-Gingerol, 6-Shogaol, and 6-Paradol from *Zingiber Officinale* Using Vacuum Liquid Chromatography. *Jurnal Sains Natural*, 12(4), 153–162.
- Sawicka, B., Ziarati, P., Krochmal-Marczak, B., & Skiba, D. (2019). Nutraceuticals in food and pharmacy. A Review. *Agronomy Science*, 74(4).
- Singh, A. K., & Vinayak, M. (2015). Curcumin attenuates CFA induced thermal hyperalgesia by modulation of antioxidant enzymes and down regulation of TNF- α , IL-1 β and IL-6. *Neurochemical Research*, 40, 463–472.
- Song, J., Huang, Y., Zheng, W., Yan, J., Cheng, M., Zhao, R., Chen, L., Hu, C., & Jia, W. (2018). Resveratrol reduces intracellular reactive oxygen species levels by inducing autophagy through the AMPK-mTOR pathway. *Frontiers of Medicine*, 12, 697–706.
- Vasto, S., Barera, A., Rizzo, C., Di Carlo, M., Caruso, C., & Panotopoulos, G. (2014). Mediterranean diet and longevity: an example of nutraceuticals? *Current Vascular Pharmacology*, 12(5), 735–738.