



Betacyanin Sebagai Antikanker Payudara

Wilsa Restu Verrira, Universitas Negeri Padang, Indonesia

Selvi Apriliana Putri, Universitas Negeri Padang, Indonesia

Minda Azhar, Universitas Negeri Padang, Indonesia

ABSTRACT

Breast Cancer (BC) is the second leading cause of death in America after lung cancer. United States in 2018, an estimated 2500 cases of breast cancer will be diagnosed in men and more than 40,000 women are expected to die from breast cancer in 2016. Several alternative treatments for breast cancer are breast conservation therapy (BCT), whole-breast radiotherapy (WBRT), breast-conserving surgery (BCS), endocrine therapies (ETs), and aromatase inhibitors (AIs). Alternative treatments for breast cancer (BC) cause multiple drug resistance (MDR) and eventually therapy fails. Betacyanin is a group of flavonoid compounds with antioxidant, antiradical, antimicrobial and anticancer activities which can be developed as anticancer BC. Betacyanin does not cause side effects in CRC patients. This article is a review of betacyanin activity to reduce the risk of breast cancer (BC) in terms of molecular mechanisms, the ability of cancer cell proliferation and promoting apoptosis of BC cells.

ARTICLE HISTORY

Submitted 31/01/2023

Revised 04/02/2023

Accepted 18/05/2023

KEYWORDS

Betacyanin; Breast Cancer; Proliferation and Apoptosis

CORRESPONDENCE AUTHOR

✉ minda@fmipa.unp.ac.id

DOI: <https://doi.org/10.30743/cheds.v7i1.6588>

1. PENDAHULUAN

Kanker payudara merupakan penyakit heterogen tingkat molekuler yang paling sering terjadi pada wanita (Harbeck et al., 2021). Pada tahun 2018, diperkirakan 2,1 juta wanita baru didiagnosis menderita kanker payudara, sekitar satu kasus baru didiagnosis setiap 18 detik. Selain itu, 626.679 wanita dengan kanker payudara meninggal (Guardano, 2018). Kanker payudara terjadi akibat mutasi sel yang menyebabkan pembelahan sel yang tidak terkendali. Umumnya kanker payudara mulai berkembang dari jaringan epitel kelenjer yang disebabkan oleh banyak faktor seperti pola hidup, riwayat keluarga, obesitas, dan sebagainya (Li & Han, 2018).

Kanker payudara lebih sering terjadi pada wanita lajang daripada pada wanita yang sudah menikah (Dumas et al., 2019). Penelitian epide-miologi juga menunjukkan bahwa wanita yang memiliki banyak anak memiliki resiko kanker payudara lebih rendah dibandingkan perempuan yang belum melahirkan karena menyusui mengurangi resiko kanker payudara (Akram et al., 2017). Kanker payudara paling sering terjadi pada wanita berusia 40-50 tahun, usia rata rata kanker payudara pada wanita Iran adalah 48 tahun dan terus meningkat seiring bertambahnya usia premenopause hingga mencapai pasca-menopause (Jain et al., 2020).

Hormon wanita berhenti diproduksi oleh ovarium setelah menopause setelah menopause, namun wanita gemuk memiliki jaringan lemak yang mampu memproduksi estrogen (Davies et al., 2017). Peningkatan hormon estrogen ini meningkatkan resiko kanker pada wanita gemuk pasca-menopause. Kekurangan vitamin D, kekurangan paparan sinar matahari, dan penggunaan obat yang terlalu merangsang jaringan payudara seperti pil KB dianggap sebagai penyebab penting kanker payudara (Amrane, 2019). Peran minimal gen telah ditetapkan dalam perkembangan kanker payudara BRCA-1 yaitu gen kerentanan kanker payudara, dianggap sebagai penyebab 5-10% kanker payudara yang ditransfer dari ayah atau ibu ke generasi berikutnya. Wanita yang memiliki riwayat keluarga positif karsinoma payudara 2-4 kali lebih mungkin mengembangkan kanker, khususnya wanita pembawa gen BRCA1 atau BRCA2 (Rocha et al., 2018).

Empat subtype tumor yang berkemungkinan menyebabkan kanker payudara, seperti luminal A, luminal B, Human Epidermal Growth factor Receptor 2 (HER2) dan overexpressing and basal-like tumors (Trapani et al., 2017). Klasifikasi molekul garis sel payudara terdapat 84 garis sel berdasarkan status tiga reseptor penting secara konvensional digunakan untuk subtype kanker payudara, yaitu reseptor estrogen (ER), reseptor progesterone (PR), dan reseptor epitel manusia 2 (HER2), dan mengklasifikasikannya menggunakan nomenklatur yang sama yaitu subtype luminal A, luminal B, HER2 positif, dan tiga negatif dibagi lagi menjadi A dan B untuk mengkap heterogenitasnya agar memudahkan dalam penamaan basal A dan basal B. Klasifikasi ini dimanfaatkan untuk menentukan tipe sel kanker, untuk kemudian ditentukan alternative pengobatan yang tepat (Videira & Brito, 2017).



Klasifikasi kanker payudara membutuhkan sembilan karakteristik yaitu Clump Thickness menentukan struktur berlapis, Uniformity of Cell Size evaluasi ukuran sampel dan konsistensinya, Uniformity of Shape perkiraan kesamaan bentuk dan identifikasi variasi bentuk sel, Marginal Adhesion sel kanker tersebar ke seluruh organ dan sel normal berhubungan, Single Epithelial Cell Size sel epitel yang membesar merupakan tanda dari keganasan sel kanker, Bare Nuclei pada tumor jinak inti sel tidak dikelilingi sitoplasma, Bland Chromatin mendeskripsikan tekstur nucleus, Normal Nucleoli pada sel jinak bentuk nucleus seragam, dan Mitoses keganasan sek kanker. Banyaknya tes yang dilakukan untuk mengidentifikasi jenis kanker payudara ini menyebabkan setengah dari satu juta kasus pasien kanker payudara meninggal dunia (Dai et al., 2017).

Bentuk pengobatan utama pada kanker payudara adalah operasi, radiasi, dan kemoterapi (Fern et al., 2022). Tindakan operasi dilakukan untuk mengangkat bagian dari payudara yang terkontaminasi tumor ganas bersama dengan jaringan sehat bersama dengan kelenjer getah bening di sekitarnya (Akram et al., 2017). Prosedur ini dapat dilakukan ketika sel kanker belum meluas ke jaringan lainnya. Terapi radiasi dapat diterapkan pada pasien yang mengidap kanker payudara karena sinar berenergi tinggi dari terapi membunuh sel kanker, terapi ini bias dilakukan kepada pasien yang telah menjalani operasi dan hanya mempengaruhi sel sel yang terawatt (Presentation, 2019). Kemotrapi dapat diterapkan pada pasien yang mengidap kanker payudara karena dapat membunuh sel kanker. Kemoterapi dapat menghasilkan kerusakan yang berarti pada DNA kanker dengan menginisiasi penghentian siklus sel dan perbaikan DNA. Obat yang paling populer dalam metode kemoterapi kanker payudara adalah 5-Fluorouracil, Oxaliplatin, Irinotecan. Efek kemoterapi yang ditimbulkan seperti, hilangnya nafsu makan, mengalami kelelahan, muntah, mati rasa, rambut rontok dan sel darah rendah (Bonilla et al., 2017). Beban keuangan juga menjadi pertimbangan penting yang memberatkan pengobatan pasien yang didiangonsis kanker payudara stadium akhir. Kemoterapi dikaitkan juga dengan toksitas dan efek resistensi yang berakibat pada pasien penderita kanker payudara. Betasianin hadir sebagai alternatif dalam terapi kanker payudara yang tidak menimbulkan efek samping pada pasien kanker payudara (Kang et al., 2018).

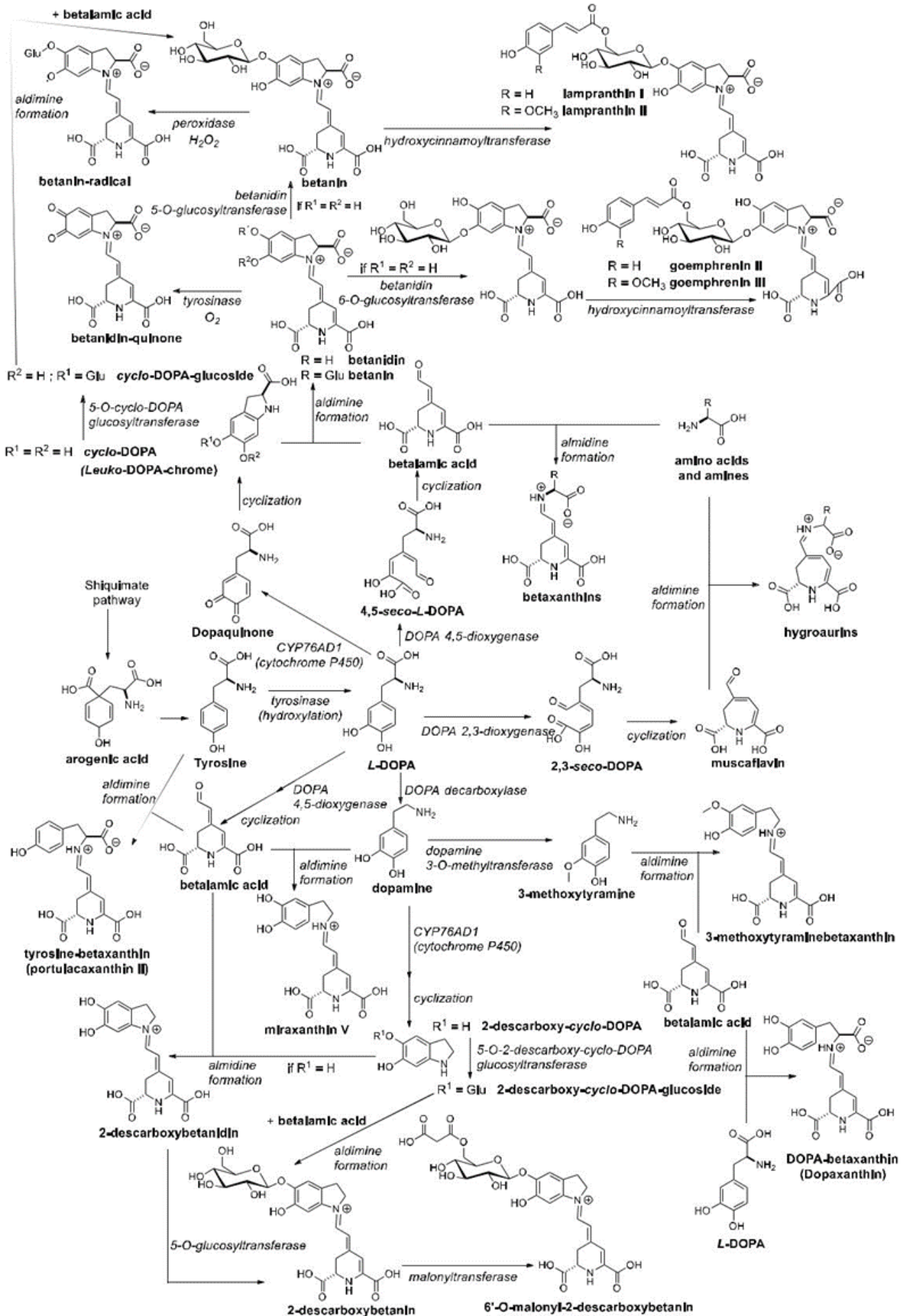
Penelitian produk alami yang mampu menghambat serta mencegah kanker payudara telah banyak dikembangkan dari kelompok senyawa flavonoid, polifenol, saponin yang mampu bekerja di tingkat molekuler dengan berperan menghambat proliferasi sel kanker payudara dan berpengaruh pada apoptosis sel kanker (Ezzati et al., 2020). Betasianin merupakan kelompok senyawa flavonoid dengan aktifitas antioksidan, antiinflamasi, antimutagenik dan antikanker. Betasianin memiliki potensi untuk dikembangkan sebagai antikanker payudara. Mengonsumsi buah dan sayuran alami yang mengandung betasianin dapat menurunkan resiko kanker payudara (Roriz et al., 2017). Betasianin lebih aman dari obat yang telah tersedia di pasaran. Betasianin mampu mencegah perkembangan kanker payudara dengan mempromosikan apoptosis sel kanker dan menginduksi siklus penghentian sel kanker payudara. Dalam terapi kanker payudara diperlukan obat yang tidak menimbulkan efek samping pada pasien. Artikel ini bertujuan untuk mereview aktivitas antikanker betasianin ditinjau dari potensi mekanisme molekuler kemampuan proliferasi sel kanker dan mempromosikan apoptosis sel kanker payudara yang bersumber dari artikel-artikel yang publish sebagian besar dari tahun 2017 hingga 2022.

2. BETASIANIN

Betasianin dibagi menjadi empat kelompok besar, yaitu betanin, amaranthin, gompherenin, dan 2 descarboxy-betanin yang dapat ditemukan diberbagai jenis buah, bunga dan sayuran (Leong et al., 2018). Senyawa ini banyak dieksploitasi pigmen dan antioksidannya, selain itu senyawa ini juga menunjukkan efek biologis seperti antikanker, antiinflamasi, dan kemopreventif (Coy-barrera, 2020). Sebuah penelitian menunjukkan bahwa betasianin memiliki peran penting dalam pencegahan BC. Hasil riset tersebut mengkonfirmasi bahwa dengan mengonsumsi betasianin berbanding terbalik dengan resiko kanker payudara.

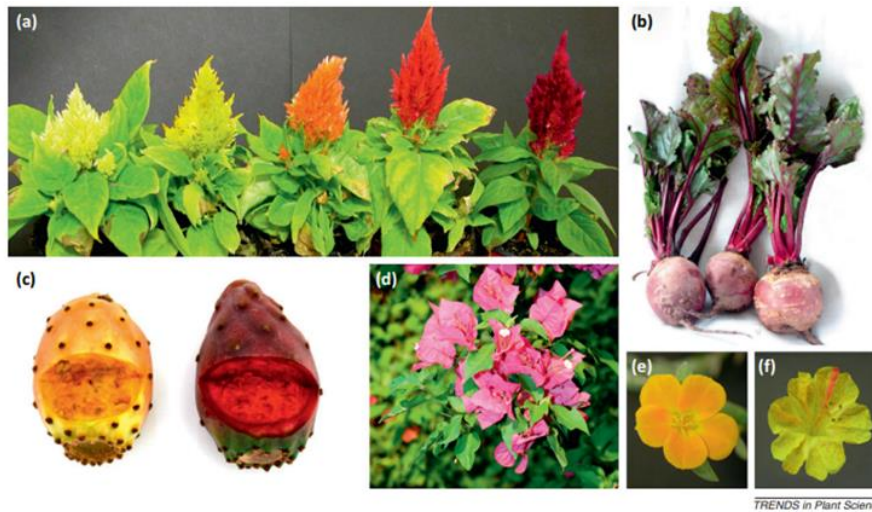
2.1 Sumber Betasianin Alami

Betalain adalah pigmen nitrogen alami yang berasal dari asam betalamic [4-(2-oxoethylidene)-1,2,3,4-tetrahydropyridine-2,6-dicarboxylic acid] (Coy-barrera, 2020). Betalain biasanya glikosida yang terdiri dari residu gula dan turunan asam betalamic. Jenis kondensasi ini yang menyebabkan betalain dibagi menjadi dua subkelompok utama yaitu betasianin dan betaxanthin (Wan et al., 2020). Betasianin bertanggung jawab untuk warna merah-ungu, dibentuk oleh kondensasi struktur siklodopa (dihidroksifenilalanin) dengan asam betalamat dan betaxanthins yang bertanggung jawab untuk warna kuning-oranye yang memiliki konjugasi beberapa amina, asam amino dan asam betalamic (Lestari & Dewi, 2020). Betaxanthins memiliki spektrum absorbansi panjang gelombang maksimal (λ_m) 480 nm sedangkan betasianin memiliki spektrum absorbansi λ_m sebesar 536 nm. Biosintesis betalain dapat dilihat pada Gambar 2.



Gambar 2. Skema Biosintetik Betalain (Coy-barrera, 2020)

Kelompok senyawa betasianin yang memiliki aktivitas antioksidan dan berperan sebagai penangkal radikal Betasianin 6'-O-3-hydroxy-3- metil-glutaril-betanin dengan N-heterosiklik (Asra et al., 2019). Tanaman yang mengandung senyawa betalain adalah *Celosia argentea* inflorescences; *Beta vulgaris* whole plants; *Opuntia ficus-indica* fruits; *Bougainvillea glabra* bracts; and *Portulaca oleracea* and *Mirabilis jalapa* flowers. Sumber Betalain dimuat pada Gambar 3.



Gambar 3. Sumber Tumbuhan Betalain (Asra et al., 2019)

Senyawa betasianin dapat ditemukan pada berbagai macam tumbuhan seperti keluarga *Chenopodiaceae* (Res akar bit, swiss chard, goosefood merah), keluarga *Cactaceae* (Buah naga, dan kaktus pir), Keluarga *Amaranthaceae* (Bayam merah), Keluarga *Portulacaceae* (Mawar), dan Keluarga *Aizoaceae* (Ice plant) dapat dilihat pada Tabel 1.

Tabel 1 Sumber Tanaman Betasianin

Tanaman yang mengandung betasianin	
Keluarga	Contoh
<i>Chenopodiaceae</i>	Res akar bit, swiss chard, goosefood merah
<i>Cactaceae</i>	Buah Naga, Kaktus pir
<i>Amaranthaceae</i>	Bayam (daun, biji)
<i>Portulacaceae</i>	Mawar rumput
<i>Aizoaceae</i>	Ice plant

(Leong et al., 2018)

2.2 Aktivitas Betasianin sebagai Antikanker Payudara

Kanker payudara merupakan masalah kesehatan yang banyak menyebabkan kasus kematian hingga saat ini (Guardano, 2018). Betalain menunjukkan antiproliferatif pada sel kanker yang berbeda pada setiap kapasitas radikal bebas tetapi mempengaruhi garis normal. Dalam kasus betanin, apoptosis garis sel kanker payudara MCF-7 dihambat oleh betasianin (Sheth, 2019). Beberapa bukti menunjukkan bahwa betalain dapat memodifikasi ekspresi gen tertentu yang terkait dengan apoptosis dan pertumbuhan sel atau mengaktifkan caspase-3, menginduksi pembelahan procaspase-3, dan menahan potensi transmembrane mitokondria bekerja sebagai factor propoptosis (Kang et al., 2018). Namun mekanisme yang tepat untuk mencegah kanker dengan betalain belum ditemukan untuk itu diperlukan penelitian lanjutan menggunakan model *in vivo* yang memadai diperlukan untuk memastikan hasil uji klinis pada manusia untuk mengevaluasi antikanker betalain.

3. MEKANISME MOLEKULER BETASIANIN SEBAGAI ANTIKANKER PAYUDARA

3.1 Aktivitas Antiproliferasi-Betasianin

Betasianin dengan aktivitas antikanker payudara dapat mengurangi pertumbuhan dan menghambat proliferasi sel dengan berbagai cara molekuler seperti modulasi siklin A/B/E yang menghambat berbagai jalur; kinase, MAPK (Fern et al., n.d.). Berbagai tumbuhan yang kaya akan betasianin seperti; Sorgum dan lentil hitam telah dikaitkan dengan sel kanker HCT-116/HT-29 yang menunjukkan peran penting dalam memulai proliferasi sel (Presentation, 2019).

Betasianin dikaitkan dengan penurunan ekspresi protein IAP-2/XIAP yang menghambat jalur EGFR yang mengakibatkan proliferasi sel kanker payudara. Betasianin dari ekstrak buah bit menghambat proliferasi sel kanker payudara HT-29 dengan mengurangi ekspresi cyclin D/E. Proliferasi sel kanker payudara yang diprakarsai oleh betasianin dapat memblokir sel epitel kolon dengan mengurangi jumlah sel karsinogenik kanker payudara (Bonilla et al., 2017).

3.2 Apoptosis Kanker Payudara

Apoptosis adalah kematian sel secara terprogram, proses ini menghilangkan sel yang rusak secara tepat dan berperan penting dalam perkembangan homeostasis jaringan (Roriz et al., 2017). Pemanfaatan betasianin sebagai antikanker dapat dilakukan melalui modifikasi sel yang terkait dengan apoptosis sel. Betasianin dilaporkan dapat menghambat pertumbuhan sel MCF-7 pada kanker payudara. Pengamatan dilakukan pada efek sitotoksik dari ekstrak buah bit pada sel MCF-7 selama 27 jam, pemurnian ekstrak buah bit dengan kematian MCF-7 untuk konsentrasi rendah (Yadav et al., 2021). Ekstrak buah bit juga dapat menghambat proliferasi sel pada sel HT-29 dan Caco-2 pada titik waktu 48 jam. Total rasio apoptosis awal, akhir, dan setelah nukrosis pada sel HCT-116 setelah pengobatan dengan ekstrak bit selama 48 jam adalah 2,72%, 17,85, dan 0,55%, data ini menunjukkan bahwa penginduksian apoptosis betasianin pada HCT-116 meningkat lebih tinggi karena terjadi peningkatan pada jumlah membrane mitokondria (Akram et al., 2017).

4. SIMPULAN DAN SARAN

4.1 Simpulan

Artikel ini merupakan review dari artikel yang publish sebagian besar dari tahun 2017 hingga 2022 yang membahas betasianin dengan aktivitas antikanker dalam upaya mengurangi risiko kanker payudara. Kemampuan betasianin ditinjau dari mekanisme molekuler menghambat proliferasi sel kanker dan mempromosikan apoptosis sel kanker payudara. Betasianin memiliki aktivitas molekuler dalam pencegahan kanker payudara dan memiliki potensi sebagai kandidat kuat dalam terapi alami untuk mencegah kanker payudara.

5. DAFTAR PUSTAKA

- Akram, M., Iqbal, M., Daniyal, M., & Khan, A. U. (2017). Awareness and current knowledge of breast cancer. *Biological Research*, 1–23. <https://doi.org/10.1186/s40659-017-0140-9>
- Amrane, M. (n.d.). Breast cancer classification using machine learning. 2018 Electric Electronics, Computer Science, Biomedical Engineerings' Meeting (EBBT), 1–4.
- Asadi K, Ferguson LR, Philpott M, Karunasinghe N. Cancer-preventive Properties of an Anthocyanin-enriched Sweet Potato in the APC MIN Mouse Model . *J Cancer Prev.* 2017;22(3):135–46
- Asra, R., Yetti, R. D., Rusdi, R., Audina, S., & Nessa, N. (2019). Studi Fisikokimia Betasianin Dalam Kulit Buah Naga dan Aplikasinya Sebagai Pewarna Merah Alami Sediaan Farmasi. *Jurnal Farmasi Galenika (Galenika Journal of Pharmacy) (e-Journal)*, 5(2), 140–146. <https://doi.org/10.22487/j24428744.2019.v5.i2.13498>
- Bars-Cortina D, Martínez-Bardají A, Macià A, Motilva MJ, Piñol-Felis C. Consumption evaluation of one apple flesh a day in the initial phases prior to adenoma/adenocarcinoma in an azoxymethane rat colon carcinogenesis model. *J Nutr Biochem [Internet]*. 2020;83:108418. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2020.108418>
- Bonilla, J. A. M., Tabanera, M. T., & Mendoza, L. H. R. (2017). Breast cancer in the 21st century : From early detection to new therapies &. *Radiología (English Edition)*, 59(5), 368–379. <https://doi.org/10.1016/j.rxeng.2017.08.001>
- Coy-barrera, E. (2020). Analysis of betalains (betacyanins and betaxanthins). 593–619. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-816455-6.00017-2>
- Condello M, Pellegrini E, Spugnini EP, Baldi A, Amadio B, Vincenzi B, et al. Anticancer activity of “Trigno M”, extract of *Prunus spinosa* drupes, against in vitro 3D and in vivo colon cancer models. *Biomed Pharmacother.* 2019;118(May).
- CHEN L, CHEN MY, SHAO L, ZHANG W, RAO T, ZHOU HH, et al. Panax notoginseng saponins prevent colitis-associated colorectal cancer development: the role of gut microbiota. *Chin J Nat Med [Internet]*. 2020;18(7):500–7. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1875-5364\(20\)30060-1](http://dx.doi.org/10.1016/S1875-5364(20)30060-1)
- Dai, X., Cheng, H., Bai, Z., & Li, J. (2017). *J o u r n a l o f C a n c e r* Breast Cancer Cell Line Classification and Its Relevance with Breast Tumor Subtyping. 8. <https://doi.org/10.7150/jca.18457>
- Davies, C., Ch, B., Taylor, C., Ch, B., Ph, D., MCGale, P., Ph, D., Peto, R., Pritchard, K. I., Bergh, J., Ph, D., Dowsett, M., Ph, D., & Hayes, D. F. (2017). 20-Year Risks of Breast-Cancer Recurrence after Stopping Endocrine Therapy at 5 Years. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1701830>
- Dumas, A., Luis, I. V., Bovagnet, T., Mouhebb, M. El, & Meglio, A. Di. (2019). original reports abstract Impact of Breast Cancer Treatment on Employment : Results of a Multicenter Prospective Cohort Study (CANTO).

- <https://doi.org/10.1200/JCO.19.01726>
- Ezzati, M., Yousefi, B., Velaei, K., & Safa, A. (2020). *Journal of Life Sciences*, 117463. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.117463>
- Esmeeta A, Adhikary S, Dharshnaa V, Swarnamughi P, Ummul Maqsummiya Z, Banerjee A, et al. Plant-derived bioactive compounds in colon cancer treatment: An updated review. *Biomed Pharmacother* [Internet]. 2022;153:113384. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2022.113384>
- Fern, M. F., Reina-p, I., Astorga, J. M., Rodr, A., Plaza-d, J., & Fontana, L. (n.d.). *Breast Cancer and Its Relationship with the Microbiota*. 2012, 1–20. <https://doi.org/10.3390/ijerph15081747>
- Fragoso MF, Romualdo GR, Vanderveer LA, Franco-Barraza J, Cukierman E, Clapper ML, et al. Lyophilized açai pulp (*Euterpe oleracea* Mart) attenuates colitis-associated colon carcinogenesis while its main anthocyanin has the potential to affect the motility of colon cancer cells. *Food Chem Toxicol* [Internet]. 2018;121(August):237–45. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.fct.2018.08.078>
- Guadano Sharon H. (2018). *Breast Cancer in Men*. 2311–2320. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1707939>
- Harbeck, N., Cortes, J., Gnant, M., Houssami, N., Poortmans, P., Ruddy, K., Tsang, J., & Cardoso, F. (n.d.). *Breast cancer*. <https://doi.org/10.1038/s41572-019-0111-2>
- Hamedi S, Koosha M. Designing a pH-responsive drug delivery system for the release of black-carrot anthocyanins loaded in halloysite nanotubes for cancer treatment. *Appl Clay Sci* [Internet]. 2020;197(July):105770. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.clay.2020.105770>
- Jain, V., Kumar, H., Anod, H. V, Chand, P., Gupta, N. V., Dey, S., & Kesharwani, S. S. (2020). *Journal of Controlled Release*. Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2020.07.003>
- Kang, S. Y., Kim, Y. S., Kim, Z., Kim, H., Lee, S. K., Jung, K., Youn, H. J., & Breast, K. (2018). *Breast Cancer Basic Findings Regarding Breast Cancer in Korea in 2015 : Data from a Breast Cancer Registry*. 21(1), 1–10.
- Kubow S, Iskandar MM, Melgar-Bermudez E, Sleno L, Sabally K, Azadi B, et al. Effects of simulated human gastrointestinal digestion of two purple-fleshed potato cultivars on anthocyanin composition and cytotoxicity in colonic cancer and non-tumorigenic cells. *Nutrients*. 2017;9(9):1–17.
- Leong, H. Y., Show, P. L., Lim, M. H., Ooi, C. W., & Ling, T. C. (2018). Natural red pigments from plants and their health benefits: A review. *Food Reviews International*, 34(5), 463–482. <https://doi.org/10.1080/87559129.2017.1326935>
- Lestari, F., & Dewi, K. (2020). Effects of humic acid on vegetative growth, yield, oxalic acid and betacyanin content of red amaranth (*Amaranthus tricolor* L.). *AIP Conference Proceedings*, 2260(September). <https://doi.org/10.1063/5.0015774>
- Li, J., & Han, X. (2018). Author's Accepted Manuscript. *Current Problems in Cancer*. <https://doi.org/10.1016/j.currprobcancer.2018.01.004>
- Presentation, C. (2019). *Breast Cancer Treatment A Review*. 321(3). <https://doi.org/10.1001/jama.2018.19323>
- Rocha, M., Chaves, N., & Bão, S. (n.d.). *Nanobiotechnology for Breast Cancer Treatment Nanobiotechnology for Breast Cancer Treatment*.
- Roriz, C. L., Barros, L., Prieto, M. A., Morales, P., & Ferreira, I. C. F. R. (2017). Floral parts of *Gomphrena globosa* L. as a novel alternative source of betacyanins: Optimization of the extraction using response surface methodology. *Food Chemistry*, 229, 223–234. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2017.02.073>
- Sheth, D. (2019). *Artificial Intelligence in the Interpretation of Breast Cancer on MRI*. 1–15. <https://doi.org/10.1002/jmri.26878>
- Trapani, D., Esposito, A., Criscitiello, C., Mazzarella, L., Minchella, I., Minucci, S., & Curigliano, G. (2017). *Expert Opinion on Investigational Drugs*, 0(0). <https://doi.org/10.1080/13543784.2017.1353077>
- Videira, M., & Brito, M. A. (2017). Brain metastasization of breast cancer. *BBA - Reviews on Cancer*. <https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2017.03.004>
- Wan, X., Guo, H., Liang, Y., Zhou, C., Liu, Z., Li, K., Niu, F., Zhai, X., & Wang, L. (2020). The physiological functions and pharmaceutical applications of inulin: A review. *Carbohydrate Polymers*, 246. <https://doi.org/10.1016/J.CARBPOL.2020.116589>
- Xi Y, Xu P. Global colorectal cancer burden in 2020 and projections to 2040. *Transl Oncol* [Internet]. 2021;14(10):101174. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.tranon.2021.101174>
- Yadav, S., Boddicker, N. J., Samara, R., Klebba, J., Ambrosone, C. B., Culver, H. A., Auer, P., Bandera, E. V, Bernstein, L., Bertrand, K. A., Burnside, E. S., Carter, B. D., Eliassen, H., Gapstur, S. M., Gaudet, M., Haiman, C., Hodge, J. M., Hunter, D. J., Jacobs, E. J., ... Goldgar, D. E. (2021). A Population-Based Study of Genes Previously Implicated in Breast Cancer. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2005936>
- Zhang H, Guo J, Mao L, Li Q, Guo M, Mu T, et al. Up-regulation of MIR-24-1-5p is involved in the chemoprevention of colorectal cancer by black raspberry anthocyanins. *Br J Nutr*. 2019;122(5):518–26.
- Zhang Y, Lin Y, Huang L, Tekliye M, Rasheed HA, Dong M. Composition, antioxidant, and anti-biofilm activity of anthocyanin-rich aqueous extract from purple highland barley bran. *Lwt* [Internet]. 2020;125(February):109181.

- Available from: <https://doi.org/10.1016/j.lwt.2020.109181> <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2011.03.029>
- Fathordoobady, F., Mirhosseini, H., Selamat, J., Yazid, M., & Manap, A. (2016). Effect of solvent type and ratio on betacyanins and antioxidant activity of extracts from *Hylocereus polyrhizus* flesh and peel by supercritical fluid extraction and solvent extraction. *Food Chemistry*, *202*, 70–80. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2016.01.121>
- Hylocereus, M., Weber, F. A. C., Hasil, R., Dan, M., Dengan, D., Angin, K., Britton, F. A. C. W., & Maceration, R. O. (2016). *ANTIOXIDANT ACTIVITY EXTRACT METHANOL OF RED DRAGON FRUIT AND EVAPORATION BY DRY AIR Mastuti Widianingsih*. 146–150.
- Imran, S., Gillis, R. B., Kok, M. S., Harding, S. E., & Adams, G. G. (2012). Application and use of inulin as a tool for therapeutic drug delivery. *Biotechnology and Genetic Engineering Reviews*, *28*, 33–46. <https://doi.org/10.5661/BGER-28-33>
- Leong, H. Y., Ooi, C. W., Law, C. L., Julkifle, A. L., Katsuda, T., & Show, P. L. (2019). Integration process for betacyanins extraction from peel and flesh of *Hylocereus polyrhizus* using liquid biphasic electric flotation system and antioxidant activity evaluation. *Separation and Purification Technology*, *209*, 193–201. <https://doi.org/10.1016/J.SEPPUR.2018.07.040>
- Li, J., & Han, X. (2018). Author ' s Accepted Manuscript. *Current Problems in Cancer*. <https://doi.org/10.1016/j.currprobcancer.2018.01.004>
- Liu, J., Lu, J., Kan, J., Wen, X., & Jin, C. (2014). International Journal of Biological Macromolecules Synthesis , characterization and in vitro anti-diabetic activity of catechin grafted inulin. *International Journal of Biological Macromolecules*, *64*, 76–83. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2013.11.028>
- Mudgil, D., & Barak, S. (2013). Composition, properties and health benefits of indigestible carbohydrate polymers as dietary fiber: A review. *International Journal of Biological Macromolecules*, *61*, 1–6. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2013.06.044>
- Phaniendra, A., Jestadi, D. B., & Periyasamy, L. (2015). Free Radicals: Properties, Sources, Targets, and Their Implication in Various Diseases. *Indian Journal of Clinical Biochemistry*, *30*(1), 11–26. <https://doi.org/10.1007/s12291-014-0446-0>
- Rahimi, P., Abedimanesh, S., Mesbah-Namin, S. A., & Ostadrahimi, A. (2019). Betalains, the nature-inspired pigments, in health and diseases. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, *59*(18), 2949–2978. <https://doi.org/10.1080/10408398.2018.1479830>
- Raninen, K., Lappi, J., Mykkänen, H., & Poutanen, K. (2011). Dietary fiber type reflects physiological functionality: Comparison of grain fiber, inulin, and polydextrose. *Nutrition Reviews*, *69*(1), 9–21. <https://doi.org/10.1111/J.1753-4887.2010.00358.X>
- Rodriguez-amaya, D. B., Paulo, S., & Sul, F. (2018). *Betalains*. 1–6. <https://doi.org/10.1016/B978-0-08-100596-5.21607-7>
- Sari, Y., Santoni, A., & Elisabet, E. (2018). Comparative Test of Color Stability between Betalain Pigments of Red Dragon Fruits and Anthocyanin Pigments from Tamarillo Fruit at Various pH. *Jurnal Kimia Sains Dan Aplikasi*, *21*(3), 107–112. <https://doi.org/10.14710/JKSA.21.3.107-112>
- Sembiring, E., Sangi, M. S., & Suryanto, E. (2016). Andungan Total Fenolik Yang Paling Tinggi Terdapat Pada Ekstrak Etanol Yaitu 62,44 Mg/Kg Dan Kandungan Total Karotenoid Yang Paling Tinggi Terdapat Pada Fraksi N-Heksana Yaitu 1,433 Mg/G. *Chemistry Progress*, *9*(1), 14–20.
- Slimen, I. B., Najjar, T., & Abderrabba, M. (2017). *Chemical and Antioxidant Properties of Betalains*. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.6b04208>
- Widyasanti, A. (2016). *Aktivitas antioksidan ekstrak teh putih (. I*(1), 1–9.
- Yong, Y. Y., Dykes, G., Lee, S. M., & Choo, W. S. (2017). Comparative Study of Betacyanin Profile and Antimicrobial Activity of Red Pitahaya (*Hylocereus polyrhizus*) and Red Spinach (*Amaranthus dubius*). *Plant Foods for Human Nutrition*, *72*(1), 41–47. <https://doi.org/10.1007/s11130-016-0586-x>
- Zou, D. M., Brewer, M., Garcia, F., Feugang, J. M., Wang, J., Zang, R., Liu, H., & Zou, C. (2005). Cactus pear: A natural product in cancer chemoprevention. *Nutrition Journal*, *4*, 1–12. <https://doi.org/10.1186/1475-2891-4-25>