

Oleic Acid sebagai Terapi Komplementer Kanker

Dira Kurnia Rizki¹, Annisa Yumna Nabila¹, Dinda Salsabila¹, Febby Anggy¹, Fiana Damayanti¹, Nurhidayati^{*1,2}

¹ Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran Universitas Mataram, Mataram, Indonesia.

² Departemen Farmakologi, Fakultas Kedokteran Universitas Mataram, Mataram, Indonesia

DOI: <https://doi.org/10.29303/jk.v12i2.4440>

Article Info

Received : 23 Mei 2023

Revised : 26 Juni 2023

Accepted : 30 Juni 2023

Abstract: Cancer is a global health problem that is responsible for one in six deaths worldwide. Over the last few decades, there were only a few cancer treatment options for patients, namely surgery, radiation therapy, and chemotherapy as a single treatment or in combination. This method is considered to have many shortcomings, so alternative therapy is needed. Several natural compounds are reported to have anti-cancer properties, one of which is Oleic Acid (OA). Some of the benefits of oleic acid are inhibiting cancer cell proliferation, inducing apoptosis and autophagy in cancer cells, and as an antitumor. Various types of cancer that significantly affect the content of oleic acid, namely, human lung carcinoma, Tongue Squamous Cell Carcinoma (TSCC), esophageal cancer, breast cancer, and lung adenocarcinoma. In general, the results of studies regarding the anti-inflammatory and anti-cancer functions of omega-9 apart from oleic acid are quite scarce. Thus, further studies are needed to better understand the mechanism of omega-9, especially oleic acid, which can reduce cancer risk.

Keywords: omega-9, oleic acid, cancer, therapy

Citation Rizki, D. K., Nabila, A. Y., Salsabila, S., Anggy, F., Damayanti, F., & Nurhidayati. (2023). *Oleic Acid* sebagai Terapi Komplementer Kanker. *Jurnal Kedokteran Unram*, 12(2), 222 - 227, <https://doi.org/10.29303/jk.v12i2.4440>.

Pendahuluan

Kanker adalah suatu pertumbuhan sel tubuh yang abnormal, bersifat invasif terhadap jaringan sekitar, dan dapat menyebabkan kematian (Saini et al., 2020). Kanker merupakan masalah kesehatan global, menjadi penyebab satu dari enam kematian di seluruh dunia. Menurut WHO, beban kanker secara global diperkirakan telah meningkat menjadi 19,3 juta kasus dan 10,0 juta kematian pada tahun 2020. *International Agency for Research on Cancer* (IARC) memperkirakan satu dari lima orang di seluruh dunia mengidap kanker selama hidup, dengan satu dari delapan pria serta satu dari sebelas wanita meninggal karena penyakit ini (World Health Organisation, 2020). Di Indonesia, tercatat 396,914 kasus kanker dan 234,511 kasus kematian akibat kanker pada tahun 2020. Kanker tertinggi pada perempuan adalah kanker payudara (65,858 kasus), sedangkan pada laki-laki adalah kanker paru (34,783 kasus) (Kementerian Kesehatan RI, 2022).

Kanker tidak hanya berdampak pada aspek medis pasien, tetapi juga dapat berdampak dari segi aspek psikologis, sosial, pekerjaan, keluarga dan emosional dalam kehidupan pasien dan keluarga mereka. Pasien akan menghadapi keterbatasan baik secara fisik, mental dan ekonomi. Secara ekonomi, ketidakmampuan bekerja, memburuknya hubungan kerja serta berkurangnya pendapatan disertai dengan biaya pengobatan yang tidak sedikit, Secara mental, keluarga butuh beradaptasi dalam merawat pasien, serta situasi emosional yang kompleks lainnya (Garcia Martin et al., 2022).

Beberapa dekade terakhir, tersedia beberapa pilihan pengobatan kanker untuk pasien, yaitu operasi, terapi radiasi, dan kemoterapi sebagai pengobatan tunggal atau kombinasi. Terapi secara konvensional ini dinilai masih banyak kekurangan. Pembedahan dinilai hanya efektif pada tahap awal perkembangan penyakit. Terapi radiasi dapat merusak sel, organ, dan jaringan sehat. Kemoterapi dinilai dapat mengurangi morbiditas

Email: dr.nurhidayati@unram.ac.id

dan mortalitas, namun, hampir semua agen kemoterapi merusak sel-sel sehat, terutama sel-sel yang masih aktif membelah dan tumbuh. Masalah utama yang tidak kalah penting adalah resistensi obat, yaitu fenomena dimana sel-sel kanker yang awalnya mampu ditekan oleh obat anti-kanker berkembang menjadi resistensi terhadap obat. Hal ini terutama disebabkan antara lain oleh berkurangnya penyerapan obat. Fenomena ini memicu ditemukannya obat alternatif sebagai terapi dari kanker (Debela et al., 2021).

Beberapa senyawa alami dilaporkan bersifat anti-kanker, salah satunya adalah *Oleic Acid* (OA). Penelitian sebelumnya menyebutkan bahwa OA mampu meningkatkan apoptosis dan autofagi pada karsinoma sel skuamosa lidah (Jiang et al., 2017). Selain itu, senyawa ini juga telah terbukti memperlambat perkembangan adenokarsinoma paru dan memperbaiki tingkat kelangsungan hidup tikus (Piegari et al., 2017).

Pembahasan

Patofisiologi kanker

Kanker terjadi ketika terdapat gangguan dalam regulasi pembelahan sel. Pada proses pembelahan sel, terdapat beberapa fase yang dilalui. Sel melalui beberapa *checkpoint* untuk masuk ke fase pembelahan sel selanjutnya yang berada di fase G1, G2 dan M. Jika terdeteksi adanya kerusakan DNA pada *checkpoint*, maka siklus sel tidak berlanjut dan akan terjadi perbaikan pada DNA, untuk menghindari terjadinya mutasi genetik. Ciri khas pada sel kanker yaitu adanya gangguan pada sistem regulasi ini yang menyebabkan pembelahan tidak terkendali dan menimbulkan ketidakstabilan genetik yang progresif (Blagosklonny, 2001)

Proses *mutasi* atau aktivitas gen yang abnormal pada sel yang mengendalikan pertumbuhan dan mitosis sel menyebabkan terjadinya kanker. Aktivasi gen yang abnormal dinamakan *onkogen*. Ditemukan sebanyak 100 onkogen yang berbeda. Mutasi yang mengarah pada transformasi onkogenik sel selalu mempengaruhi ekspresi informasi genetiknya yang menentukan produk fungsional, baik molekul RNA atau protein yang digunakan untuk berbagai fungsi seluler. Tingkat utama kontrol gen adalah transkripsi DNA menjadi RNA. Regulasi gen, atau kontrol sintesis RNA, merupakan proses kompleks yang sering menjadi target mutasi neoplastik (Niederhuber et al., 2016).

Proses patologi kanker menimbulkan berbagai efek terhadap fungsi fisiologis tubuh, sebagai berikut (Tarin, 2022):

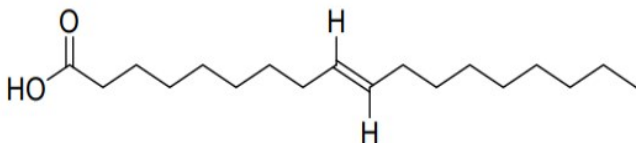
1. Kegagalan fungsi pada organ vital seperti hati, paru-paru, dan sumsum tulang, karena penggantian sebagian besar jaringan khusus oleh jaringan tumor, baik tumor primer maupun metastasis.
2. Sekresi senyawa oleh tumor seperti protein, peptida dan produk lain seperti sitokin, peptida vaso-aktif dan hormon, yang tidak terkoordinasi dan diproduksi secara tidak tepat. Hal ini dapat menghambat fungsi fisiologis normal dari sistem organ, seperti mempengaruhi tekanan darah, elektrolit dan keseimbangan air, hematopoiesis, pembekuan darah, atau dengan menyebabkan migran tromboflebitis yang luas dan fatal.
3. Produk permukaan sel dan antigen sitoplasma dalam jenis atau lokasi yang tidak tepat atau pada waktu yang tidak tepat dalam siklus hidup organisme. Protein fusi dapat bertindak sebagai neoantigen. Semua produk ini dapat menimbulkan reaksi kekebalan tubuh yang kemudian dapat bereaksi silang dan merusak sel-sel normal di organ vital (misalnya sindrom nefrotik karena deposisi kompleks imun atau degenerasi serebelar pada pasien dengan kanker paru-paru dan berbagai jenis kanker lainnya).
4. Kejadian non-spesifik insidental yang disebabkan oleh tumor seperti:
 - a. Perdarahan masif karena erosi pembuluh darah utama
 - b. Hancurnya jaringan otak akibat desakan tumor yang membesar di dalam ruang tengkorak yang terbatas
 - c. Obstruksi aliran urin, empedu, dan feses juga bisa berakibat fatal.
5. Kondisi fisik pasien yang lemah dapat menyebabkan infeksi sekunder. Ketidakmampuan pasien untuk mobilisasi menyebabkan pasien hanya bisa berbaring di tempat tidur dan dapat menyebabkan naiknya lendir atau isi lambung yang meningkatkan risiko aspirasi yang dapat berujung pada bronkopneumonia.
6. Efek toksik dari agen terapeutik yang diberikan untuk mengendalikan pertumbuhan kanker.

Oleic acid

Oleic acid (OA) adalah asam lemak tak jenuh tunggal dan konstituen alami dari sejumlah bahan alam (Pravst, 2014). Senyawa ini paling banyak ditemukan pada minyak nabati. Kandungan terbesar senyawa ini terdapat pada minyak zaitun (55-80%), minyak sawit (30-45%), minyak biji anggur, dan minyak nabati lainnya (Mora et al., 2013). Selain itu, OA juga dapat ditemukan pada beberapa biota laut seperti ikan, bulu babi (*sea urchin*), dan timun laut (*sea cucumbers*). OA dapat ditemukan pada kadar 0.13-0.95% dalam minyak ikan, 23.25-132.16 mg/100 g pada gonad bulu babi (*sea urchin*), dan sebanyak 6.761-32.813% pada timun laut (*sea cucumbers*) (Özyurt et al., 2013) (Pringgenies et al., 2020) (Nahla, 2013).

Struktur senyawa

Oleic acid adalah asam lemak C18 omega 9 yang bersifat *monounsaturated* dan ditemukan sebagai ester dalam trigliserida dan gliserofosfolipida. Pada *Oleic acid* terdapat polimer biokompatibel (pullulan) dan *photosensitizers* (chlorin e6, Ce6) (OA-Pullulan-Ce6) umumnya disingkat dengan OPuC. Ketika dianalisis dengan ¹H-NMR dan spektrometer UV-vis dihasilkan Ce6 terkonjugasi pada PuC dan OPuC. Kandungan dari OPuC ini adalah muatan anion yang di dalamnya terdapat gugus karboksil. Selain itu OPuC menghasilkan *Reactive Oxygen Species* (ROS), hal ini tergantung pada waktu laser iradiasi (Lee & Na, 2020).



Gambar 1. Struktur senyawa *Oleic acid* (Atef et al., 2023)

Metode ekstraksi OA

Senyawa anti kanker yang berasal dari bahan alami akan didapatkan setelah melalui metode ekstraksi dan analisis kandungan senyawa. Ekstraksi adalah tahap pertama untuk memisahkan produk alami yang diinginkan dari bahan baku. Terdapat berbagai metode ekstraksi konvensional diantaranya yaitu maserasi, perkolasi, dan ekstraksi refluks, namun metode maserasi adalah metode yang paling banyak digunakan yaitu dengan melarutkan simplisia yang sudah dihaluskan. Proses ekstraksi produk alami berlangsung melalui tahap-tahap yaitu pelarut menembus matriks padat, selanjutnya zat terlarut akan larut dalam pelarut, zat terlarut itu akan tersebar keluar dari matriks padat dan akhirnya zat terlarut yang diekstraksi dikumpulkan untuk diuji kandungan senyawanya (Zhang et al., 2018).

Faktor yang mempengaruhi efisiensi ekstraksi adalah sifat pelarut ekstraksi, ukuran partikel bahan baku, rasio pelarut dan suhu ekstraksi. Pemilihan pelarut berperan penting terhadap efektivitas proses ekstraksi. Produk ekstraksi akan menunjukkan hasil yang lebih baik ketika zat terlarut memiliki nilai polaritas yang mendekati polaritas zat pelarut (Truong et al., 2019). Ukuran partikel juga menjadi faktor penentu keberhasilan proses ekstraksi yaitu dengan menentukan tingkat kehalusan dari partikel simplisia yang telah dihaluskan. Hal ini berkaitan dengan keberhasilan zat pelarut dapat menembus zat terlarut. Namun ukuran partikel yang terlalu halus dapat menyebabkan penyerapan zat terlarut yang berlebihan sehingga menghambat proses filtrasi. suhu yang tinggi dapat meningkatkan kelarutan dan difusi. Namun jika suhu terlalu tinggi dapat menyebabkan hilangnya pelarut, sehingga menghasilkan ekstrak dengan

kandungan kontaminan yang tidak diinginkan (Zhang et al., 2018).

Setelah melewati tahapan ekstraksi, untuk mendapatkan senyawa yang diinginkan berupa produk obat, sebelumnya harus dianalisis kandungan senyawa yang dibutuhkan sesuai dengan indikasi dan peranannya dalam mencegah atau mengobati suatu penyakit. Pada kanker, senyawa yang dibutuhkan adalah senyawa antioksidan. Untuk menguji kadar senyawa antioksidan pada hasil ekstraksi dapat dilakukan metode pengujian yang paling umum dilakukan yaitu dengan uji DPPH (*2,2 Diphenyl-1-picrylhydrazyl scavenging assay*) (Shahidi & Zhong, 2015).

Mekanisme kerja OA sebagai terapi kanker

Beberapa penelitian telah menunjukkan bahwa *oleic acid* dapat menghambat proliferasi sel di beberapa lini sel tumor (Farg & Gad, 2022). *Oleic acid* menghambat over ekspresi *Human Epidermal Growth Factor Receptor 2* (HER2) sebagai onkogen yang terlibat dalam pengembangan dan metastasis berbagai kanker manusia. Selain itu, OA juga memainkan peranan penting dalam jalur pensinyalan kalsium intraseluler yang berkaitan dengan apoptosis dan induksi pertumbuhan dalam sel karsinoma (Habermann et al., 2010). Mekanisme yang mendasari peristiwa apoptosis yang disebabkan oleh OA terkait dengan peningkatan aktivitas caspase 3 intraseluler dan pengembangan *Reactive Oxygen Species* (ROS) (Farg & Gad, 2022).

Oleic acid dapat menurunkan aktivitas *Human Esophageal Cel* (HEC) melalui beberapa mekanisme termasuk menekan proliferasi sel, dan migrasi seluler yang dimediasi melalui pengaktifan gen penekan tumor (p27, p21, dan p53) (Carrillo et al., 2012). Penelitian lain juga menunjukkan bahwa OA menekan proliferasi sel kanker pada **kanker esofagus**. *Oleic acid* secara langsung mengontrol potensi *malignant* (proliferasi, adhesi, migrasi, dan pembentukan koloni) dan mengatur pensinyalan metabolisme sel kanker esofagus melalui gen penekan tumor (p53, p21, dan p27) (Moon et al., 2014).

Hal ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh (Jiang et al., 2017) pada model tikus xenograf. Ditemukan bahwa OA memiliki efek antiproliferasi yang kuat dan memperpanjang waktu pembelahan sel dua kali lipat secara *in vitro* dan memiliki efek antikanker yang signifikan pada *Tongue Squamous Cell Carcinoma* (TSCC). OA menekan proliferasi sel TSCC dengan penghambatan fase G0 / G1. Terhentinya siklus sel fase G1 menciptakan peluang bagi sel untuk melakukan perbaikan atau memasuki jalur kematian sel terprogram (apoptosis). Dalam penelitian ini juga ditemukan bahwa pemberian OA menginduksi pembelahan caspase-3 *in vitro* dan *in vivo*, menurunkan tingkat ekspresi Bcl-2, serta meningkatkan ekspresi p53. Di sisi lain, p62, penanda lain autofagi juga mengalami

menurun setelah pemberian OA. Semua hasil ini menunjukkan bahwa OA secara efektif menginduksi apoptosis dan autofagi sel TSCC (Jiang et al., 2017).

Menurut penelitian lain, OA yang merupakan *Free Fatty Acid* (FFA), dapat meningkatkan proliferasi sel PC3 dan DU-145 PCa yang sangat ganas. Pada kemoterapi lini pertama, PCa yang tidak tergantung androgen secara signifikan berkurang dengan adanya OA. Peningkatan kalsium intraseluler yang diinduksi OA sebagian disebabkan oleh store-operated calcium entry (SOCE) yang diukur dengan teknik pencitraan kalsium. Selain itu, jalur PI3K/Akt ditingkatkan, seperti yang ditunjukkan oleh peningkatan fosforilasi Akt. Menariknya, OA dapat menekan ekspresi FFA1/GPR40,

FFA rantai panjang yang mengandung OA, mencegah efek yang diinduksi OA. Studi juga mengungkapkan bahwa FFA1/GPR40 secara signifikan diekspresikan secara berlebihan dalam sampel jaringan PCa dibandingkan dengan *Benign Prostat Hiperplasia* (BPH) pada tingkat ekspresi mRNA dan protein yang dianalisis masing-masing dengan RT-PCR dan percobaan imunofluoresensi. Data yang telah ada menunjukkan bahwa OA mempromosikan fenotipe agresif dalam sel PCa melalui pensinyalan FFA1/GPR40, kalsium dan PI3K/Akt (Liotti et al., 2018).

Tabel 1. Efek *Oleic Acid*

Referensi	Temuan
Efek OA terhadap proliferasi sel	
(Jiang et al., 2017)	OA secara signifikan menghambat proliferasi sel TSCC (<i>Tongue Squamous Cell Carcinoma</i>) dengan menurunkan kadar CyclinD1 (regulator siklus sel G0/G1) sehingga menghentikan siklus sel G0/G1 pada TSCC.
Efek OA terhadap apoptosis sel	
(Jiang et al., 2017)	OA menginduksi apoptosis sel TSCC dengan menurunkan ekspresi protein anti-apoptosis Bcl2 dan meningkatkan ekspresi protein <i>pro-apoptosis cleaved caspase-3</i> dan p53.
(Yamagata et al., 2021).	OA dan derivatnya mengurangi ekspresi PD-L1 yang diinduksi IFN- γ dan menginduksi apoptosis sel pada <i>human lung carcinoma</i> .
(Zhong et al., 2015)	Kompleks <i>Bovine alpha-Lactalbumin</i> pada susu sapi dan <i>oleic acid</i> menghambat pertumbuhan sel kanker payudara dan menginduksi apoptosis.
Efek OA terhadap autofagi sel	
(Jiang et al., 2017)	Hal ini mengindikasikan bahwa OA menginduksi autofagi pada sel TSCC dengan mengonversi LC3-I menjadi LC3-II yang kemudian berikatan dengan p62.
Efek OA sebagai antitumor	

(Jiang et al., 2017)	OA mensupresi jalur persinyalan AKT/mTOR yang menginduksi terjadinya apoptosis, autofagi dan penghambatan siklus G0/G1 pada TSCC sehingga bersifat antitumor.
(Moon et al., 2014)	OA meningkatkan ekspresi gen supresor tumor (p53, p21, dan p27) pada sel kanker esofagus.
(Piegari et al., 2017)	OA menunda progresi adenokarsinoma paru secara signifikan melalui induksi apoptosis, penghambatan mitosis, dan diferensiasi seluler.

Kesimpulan

Kanker adalah suatu pertumbuhan sel tubuh yang abnormal, bersifat invasif terhadap jaringan sekitar, dan dapat menyebabkan kematian. Terapi secara konvensional masih banyak kekurangan yaitu dapat merusak sel, organ, dan jaringan sehat. Beberapa senyawa alami dilaporkan bersifat anti-kanker, salah satunya adalah *Oleic Acid* (OA). Penelitian sebelumnya menyebutkan bahwa OA mampu meningkatkan apoptosis dan autofagi pada kanker. *Oleic acid* (OA) adalah asam lemak tak jenuh tunggal dan konstituen alami dari sejumlah bahan alam. Senyawa ini paling banyak ditemukan pada minyak nabati. Kandungan terbesar senyawa ini terdapat pada minyak zaitun. Senyawa anti kanker yang berasal dari bahan alami akan didapatkan setelah melalui metode ekstraksi dan analisis kandungan senyawa. Terdapat berbagai metode ekstraksi konvensional diantaranya yaitu maserasi, perkolasi, dan ekstraksi refluks. Berdasarkan literatur yang ditemukan, terdapat sedikit penelitian yang menjelaskan mengenai mekanisme *Oleic Acid* (OA) dapat mempengaruhi proliferasi sel dan kematian pada sel kanker. Secara umum, hasil studi mengenai fungsi anti inflamasi dan anti kanker pada omega-9 selain dari *oleic acid* cukup langka. Dengan demikian, diperlukan studi lebih lanjut untuk lebih memahami mengenai mekanisme omega-9, khususnya *oleic acid* yang dapat mengurangi risiko kanker.

Referensi

- Atef, B., Ishak, R. A. H., Badawy, S. S., & Osman, R. (2023). 10-Hydroxy Decanoic Acid-Based Vesicles as a Novel Topical Delivery System: Would It Be a Better Platform Than Conventional Oleic Acid Ufasomes for Skin Cancer Treatment? *Pharmaceutics*, 15(5). <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15051461>
- Blagosklonny, M. V. (2001). Cell Cycle Checkpoints and Cancer. In *Molecular Biology*.
- Carrillo, C., Cavia, M. del M., & Alonso-Torre, S. R. (2012). Efecto antitumoral del ácido oleico; mecanismos de acción; revisión científica. *Nutricion Hospitalaria*, 27(6), 1860–1865. <https://doi.org/10.3305/nh.2012.27.6.6010>
- Debela, D. T., Muzazu, S. G. Y., Heraro, K. D., Ndalama, M. T., Mesele, B. W., Haile, D. C., Kitui, S. K., & Manyazewal, T. (2021). New approaches and procedures for cancer treatment: Current perspectives. *SAGE Open Medicine*, 9. <https://doi.org/10.1177/20503121211034366>
- Farag, M. A., & Gad, M. Z. (2022). Omega-9 fatty acids: potential roles in inflammation and cancer management. *Journal of Genetic Engineering and Biotechnology*, 20(1). <https://doi.org/10.1186/s43141-022-00329-0>
- Garcia Martin, A., Fernandez Rodriguez, E. J., Sanchez Gomez, C., & Rihuete Galve, M. I. (2022). Study on the Socio-Economic Impact of Cancer Disease on Cancer Patients and Their Relatives. *Healthcare*, 1–15. <https://doi.org/10.3390/healthcare10122370>
- Habermann, N., Schön, A., Lund, E. K., & Gleis, M. (2010). Fish fatty acids alter markers of apoptosis in colorectal adenoma and adenocarcinoma cell lines but fish consumption has no impact on apoptosis-induction ex vivo. *Apoptosis*, 15(5), 621–630. <https://doi.org/10.1007/s10495-010-0459-y>
- Jiang, L., Wang, W., He, Q., Wu, Y., Lu, Z., Sun, J., Liu, Z., Shao, Y., & Wang, A. (2017). Oleic acid induces apoptosis and autophagy in the treatment of Tongue Squamous cell carcinomas. *Scientific Reports*, 7(1), 1–11. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-11842-5>
- Kementerian Kesehatan RI. (2022). Panduan Pelaksanaan Hari Kanker Sedunia 2022. *Kementerian Kesehatan RI*, 1–17. [https://promkes.kemkes.go.id/download/ftjl/fil/es90159BUKU_PANDUAN_HKS_2022_\(3\).pdf](https://promkes.kemkes.go.id/download/ftjl/fil/es90159BUKU_PANDUAN_HKS_2022_(3).pdf)
- Lee, S., & Na, K. (2020). Oleic acid conjugated polymeric photosensitizer for metastatic cancer targeting in photodynamic therapy. *Biomaterials Research*, 24(1), 1–9. <https://doi.org/10.1186/s40824-019-0177-7>
- Liotti, A., Cosimato, V., Mirra, P., Cali, G., Conza, D., Secondo, A., Luongo, G., Terracciano, D.,

- Formisano, P., Beguinot, F., Insabato, L., & Ulianich, L. (2018). Oleic acid promotes prostate cancer malignant phenotype via the G protein-coupled receptor FFA1/GPR40. *Journal of Cellular Physiology*, 233(9), 7367–7378. <https://doi.org/10.1002/jcp.26572>
- Moon, H. S., Batirel, S., & Mantzoros, C. S. (2014). Alpha linolenic acid and oleic acid additively down-regulate malignant potential and positively cross-regulate AMPK/S6 axis in OE19 and OE33 esophageal cancer cells. *Metabolism: Clinical and Experimental*, 63(11), 1447–1454. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2014.07.009>
- Mora, E., Emrizal, & Selpas, N. (2013). Isolasi dan Karakterisasi Asam Oleat dari Kulit Buah Kelapa Sawit (*Elais guinensis* Jacq.). *Jurnal Penelitian Farmasi Indonesia*, 1(2), 47–51.
- Nahla, E. S. E. S. O. (2013). Nutritional value of some Egyptian sea cucumbers. *African Journal of Biotechnology*, 12(35), 5466–5472. <https://doi.org/10.5897/ajb2013.13020>
- Niederhuber, J. E., Armitage, J. O., Doroshow, J. H., Kastan, M. B., & Tepper, J. E. (2016). *Abeloff's Clinical Oncology* (6th ed.). Elsevier.
- Özyurt, G., Şimşek, A., Etyemez, M., & Polat, A. (2013). Fatty acid composition and oxidative stability of fish oil products in turkish retail market. *Journal of Aquatic Food Product Technology*, 22(3), 322–329. <https://doi.org/10.1080/10498850.2011.644882>
- Piegari, M., Soria, E. A., Eynard, A. R., & Valentich, M. A. (2017). Delay of Lung Adenocarcinoma (LAC-1) Development in Mice by Dietary Oleic Acid. *Nutrition and Cancer*, 69(7), 1069–1074. <https://doi.org/10.1080/01635581.2017.1359319>
- Pravst, I. (2014). Oleic acid and its potential health effects. In *Oleic Acid: Production, Uses and Potential Health Effects* (Issue August).
- Pringgenies, D., Indrajati, R. M., & Djunaedi, A. (2020). Study of Nutritional Contents of Sea Urchin Gonad From Drini Beach, Gunung Kidul, Yogyakarta. *Jurnal Kelautan: Indonesian Journal of Marine Science and Technology*, 13(3), 219–227. <https://doi.org/10.21107/jk.v13i3.7808>
- Saini, A., Kumar, M., Bhatt, S., & Saini, V. (2020). CANCER CAUSES AND TREATMENTS. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, 11(7), 3121–3134. [https://doi.org/10.13040/IJPSR.0975-8232.11\(7\).3121-34](https://doi.org/10.13040/IJPSR.0975-8232.11(7).3121-34)
- Shahidi, F., & Zhong, Y. (2015). Measurement of antioxidant activity. *Journal of Functional Foods*, 18, 757–781. <https://doi.org/10.1016/j.jff.2015.01.047>
- Tarin, D. (2022). Understanding Cancer The Molecular Mechanisms, Biology, Pathology and Clinical Implications of Malignant Neoplasia. In *Understanding Cancer*. Springer. <https://doi.org/10.56021/9780801884177>
- Truong, D. H., Nguyen, D. H., Ta, N. T. A., Bui, A. V., Do, T. H., & Nguyen, H. C. (2019). Evaluation of the use of different solvents for phytochemical constituents, antioxidants, and in vitro anti-inflammatory activities of *severinia buxifolia*. *Journal of Food Quality*, 2019. <https://doi.org/10.1155/2019/8178294>
- World Health Organisation. (2020). Latest global cancer data: Cancer burden rises to 19.3 million new cases and 10.0 million cancer deaths in 2020. *International Agency for Research on Cancer, December*, 13–15.
- Yamagata, K., Uzu, E., Yoshigai, Y., Kato, C., & Tagami, M. (2021). Oleic acid and oleoylethanolamide decrease interferon- γ -induced expression of PD-L1 and induce apoptosis in human lung carcinoma cells. *European Journal of Pharmacology*, 903(November 2020), 174116. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2021.174116>
- Zhang, Q. W., Lin, L. G., & Ye, W. C. (2018). Techniques for extraction and isolation of natural products: A comprehensive review. *Chinese Medicine (United Kingdom)*, 13(1), 1–26. <https://doi.org/10.1186/s13020-018-0177-x>
- Zhong, S., Liu, S., Chen, S., Liu, H., Zhou, S., Qin, X., & Wang, W. (2015). Cytotoxicity and apoptosis induction of bovine alpha-lactalbumin-oleic acid complex in human breast cancer cells. *Food Science and Technology Research*, 21(1), 103–110. <https://doi.org/10.3136/fstr.21.103>