

## Efektivitas Nutrasetikal sebagai Agen Kemopreventif dalam Melawan Sel Kanker Payudara

Tesya Agustin<sup>1</sup>, Ratna Dewi Puspita Sari<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

<sup>2</sup>Bagian Obstetri dan Ginekologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

### Abstrak

Kanker merupakan penyebab kematian terbanyak dengan kasus kanker payudara yang menempati angka kejadian tertinggi di Indonesia. Kanker payudara merupakan pertumbuhan sel-sel abnormal di epitel duktus atau lobulus payudara sehingga menimbulkan keganasan pada jaringan payudara. Karena kanker payudara menjadi kasus kanker yang paling banyak terjadi, maka deteksi dini dilakukan dengan gencar disertai rekomendasi tindakan pengobatan yang paling efektif untuk pasien terkonfirmasi. Namun, beberapa diantara terapi tersebut memicu efek samping yang juga tidak diharapkan sehingga berbagai upaya dilakukan untuk mencegah dan mengendalikan pertumbuhan sel-sel ganas pada kanker payudara. Keganasan ini dapat dihambat dengan mengonsumsi nutrasetikal, yakni perpaduan antara nutrisi dan farmasetikal. Nutrasetikal merupakan jenis makanan yang komposisi nutrisinya memiliki manfaat terhadap kesehatan, baik pencegahan maupun pengobatan suatu penyakit. Komponen kemopreventif dalam buah-buahan dan sayuran yang tergolong ke dalam nutrasetikal, selain memiliki pengaruh terhadap kesehatan, juga memiliki potensial aksi antikarsinogen dan antimutagen. Senyawa yang terkandung di dalamnya mampu melawan sel kanker dengan efek samping yang minimal. Beberapa diantaranya seperti, jahe, kunyit, sayuran cruciferous, kedelai, tomat, bawang putih, jintan hitam, dan delima memiliki potensial aksi terhadap antikanker dengan menurunkan pertumbuhan sel kanker, menghambat proliferasi sel, dan menginduksi apoptosis sel kanker. Maka, nutrasetikal memiliki potensi sebagai agen kemopreventif dengan berbagai mekanisme aksinya melawan sel kanker payudara dengan efektif.

**Kata kunci:** Kanker payudara, kemopreventif, mekanisme aksi, nutrasetikal

## Effectiveness of Nutraceutical as Chemopreventive Agent Against The Breast Cancer Cells

### Abstract

Cancer is the leading cause of death with breast cancer cases that occupies the highest incidence rate in Indonesia. Breast cancer is a growth of abnormal cells in the epithelium of the ducts or lobules of the breast, causing malignancy in the breast tissue. Because the breast cancer is the most common cancer case, so early detection is carried out and accompanied by recommendations for the most effective treatment for confirmed patients. However, some of these therapies trigger unexpected side effects, then a lot of efforts were made to prevent and control the growth of malignant cells in breast cancer. This malignancy can be inhibited by consuming nutraceutical, which is a combination of nutrition and pharmaceuticals. Nutraceutical is a type of food whose nutritional composition has benefits for health, both prevention and treatment of a disease. The chemopreventive components in fruit and vegetables that are classified as nutritional, besides having effect on health, also having the potential for the anti-carcinogen and anti-mutagenic action. The compounds contained in it are able to against cancer cells with minimal side effects. There are many of them such as ginger, turmeric, cruciferous vegetables, soybeans, tomatoes, garlic, black cumin, and pomegranate have potential anticancer action by reducing the growth of cancer cells, inhibiting cell proliferation, and inducing apoptosis of cancer cells. Thus, nutraceutical has potential as a chemopreventive agent with various mechanism of action to against breast cancer cells effectively.

**Keyword:** Breast cancer, chemopreventive, mechanism of action, nutraceutical

Korespondensi: Tesya Agustin, alamat Jl. Bumi Manti No. 74 Bandar Lampung, HP 08989167599, email agustintesya@gmail.com

### Pendahuluan

Kanker merupakan masalah kesehatan yang perkembangan penyakitnya menjadi penyebab kematian terbanyak di Indonesia. World Health Organization (WHO) menyebutkan, berdasarkan data dari Global Cancer Observatory 2018, kasus kanker yang paling banyak terjadi di Indonesia adalah

kanker payudara, yakni 58.256 kasus atau 16,7% dari total 348.809 kasus kanker.<sup>1</sup>

Kementrian Kesehatan (Kemenkes) menyatakan bahwa kejadian kanker payudara di Indonesia menembus angka 42,1 orang per 100 ribu penduduk dengan rata-rata kematian mencapai 17 orang per 100 ribu penduduk.

Upaya pencegahan dan pengendalian sudah dilakukan dengan cara deteksi dini pada wanita usia 30-50 tahun.<sup>2</sup>

Kanker payudara adalah keganasan yang terjadi pada jaringan payudara berupa pertumbuhan sel abnormal baik pada epitel duktusnya ataupun lobulusnya.<sup>3</sup> Jaringan payudara itu sendiri terdiri dari kelenjar susu, jaringan ikat, dan lemak. Jika sel-sel dalam jaringan berkembang dan membelah diri secara tak terkendali, sel ini berkembang menjadi tumor jinak hingga ganas. Keganasan yang timbul ini merupakan kanker yang berkembang di dalam payudara.

Setelah konfirmasi diagnosis, beberapa tindakan pengobatan menjadi rekomendasi pada pasien dengan kanker payudara seperti, operasi bedah, kemoterapi, radioterapi, dan terapi hormonal. Namun, beberapa diantaranya memicu efek samping yang secara tidak sengaja berbahaya bagi kesejahteraan dan kesehatan pasien. Beberapa tahun terakhir ini, nutrasetikal mendapat perhatian dalam beberapa penelitian kanker karena sifatnya yang relatif tidak beracun. Beberapa upaya dikerahkan untuk meneliti efek sitotoksik dari komponen aktif yang terdapat dalam nutrasetikal terhadap perkembangan sel kanker tanpa bukti toksisitas.<sup>4</sup>

Nutrasetikal adalah komponen diet oral yang secara alami ditemukan dalam makanan dan memiliki manfaat medis dan kesehatan, termasuk pencegahan dan pengobatan penyakit.<sup>5</sup> Istilah ini disinyalir pada tahun 1989, berasal dari "nutrisi" dan "farmasetikal" yang kemudian dikenalkan oleh dr. Stephen DeFelice. Senyawa nutrasetikal merupakan produk pembangkit kesehatan yang dapat meningkatkan mental dan aktivitas fisik dalam tubuh. Senyawa tersebut dikomersialisasikan dapat menurunkan faktor resiko terhadap beberapa penyakit. Karena itulah, sebagai hibrida sederhana antara makanan dan obat, maka nutrasetikal memiliki banyak manfaat. Manfaat yang terdapat dalam senyawa ini dapat berpengaruh terhadap penanganan dan pencegahan masalah kesehatan, seperti kanker, inflamasi, hipertensi, penyakit kardiovaskular, aterosklerosis, obesitas, diabetes, dan lainnya.<sup>6</sup>

Di Indonesia sendiri, penggunaan nutrasetikal dapat secara terpisah,

penambahan ke dalam makanan dan minuman, ataupun kombinasi untuk manfaat kesehatan. Seperti salah satu penelitian yang menggabungkan 56 jenis tanaman yang termasuk ke dalam kelompok sereal, kacang-kacangan, daun, batang, dan rimpang yang dibuat ekstrak dan terbukti mampu menekan proliferasi dan memengaruhi morfologi sel epitel CMT-93.<sup>7</sup> Meskipun nutrasetikal telah mendapat tempat tersendiri di lingkungan klinis, namun penelitian lebih lanjut diperlukan untuk menjawab berbagai masalah farmasi dan klinis. Maka dari itu, produk nutrasetikal di Indonesia dinilai oleh suatu lembaga yakni, Badan Pengawas Obat dan Makanan (BPOM) Direktorat Penilaian Obat Tradisional dan Kosmetik.<sup>8</sup>

Produk nutrasetikal yang telah terbukti memiliki pengaruh terhadap berbagai masalah kesehatan pun segera dilakukan penilaian oleh lembaga terkait untuk selanjutnya diakui secara resmi khasiatnya. Salah satu khasiat yang didambakan adalah efektivitasnya terhadap kanker payudara. Oleh karena itu, dalam artikel ini akan dibahas mengenai beberapa nutrasetikal yang bekerja secara efektif dalam melawan ataupun menghambat pertumbuhan sel kanker payudara untuk selanjutnya dapat dilakukan kajian lebih lanjut.

## Isi

Beberapa studi telah menunjukkan bahwa beberapa nutrasetikal efektif dalam pencegahan dan terapi kanker payudara yang dirangkum dalam Tabel 1.

### Kanker Payudara

Kanker payudara merupakan tumor ganas yang perkembangannya berasal dari jaringan di dalam payudara. Jenis kanker yang insidensinya terus meningkat adalah karsinoma. Karsinoma merupakan jenis kanker yang berasal dari lapisan sel permukaan tubuh atau saluran tubuh, misalnya jaringan seperti testis, ovarium, sel kulit, kelenjar mukus, leher rahim, payudara, sel melanin, kolon, rektum, pankreas, lambung, dan esofagus. Karena karsinoma ini menyerang sel epitel, maka contoh karsinoma adalah kanker payudara. Kanker payudara ditandai dengan adanya sel abnormal yang berkembang biak dan melakukan infiltrasi pada jaringan limfe dan pembuluh darah. Hal ini terjadi akibat adanya

gangguan dalam pertumbuhan sel normal pada wanita.<sup>32</sup> payudara sehingga menyebabkan insiden tinggi

**Tabel 1.** Peran nutrasetikal dalam pencegahan dan pengendalian kanker payudara

Nutrasetikal	Kandungan	Mekanisme
Jaje ( <i>Zingiber officinale</i> )	Gingerol (1-3%) <sup>9</sup>	Menghambat proliferasi dan metastasis sel kanker, menghentikan siklus sel, menghambat invasi dan migrasi sel, serta menurunkan frekuensi muntah pada pasien dengan terapi kanker. <sup>10,11</sup>
Kunyit ( <i>Curcuma domestica</i> )	Kurkumin (1,8-5,4%) <sup>12</sup>	Menghambat proliferasi sel kanker, aktivitas anti-invasif, mencegah angiogenesis, mempromosikan <i>suppressor</i> p53, serta menghambat tumorigenesis dan metastasis tumor. <sup>13,14,15</sup>
Kedelai ( <i>Glycine max</i> ; <i>Glycine soya</i> )	Isoflavon 0,5 - 2 mg/g; diadzein (0,133%); genistain (0,021%) <sup>16</sup>	Menginduksi apoptosis dan penghentian siklus sel kanker, menghambat pertumbuhan sel kanker, meningkatkan fungsional mitokondria dan ekspresi gen <i>suppressor</i> tumor. <sup>17,18</sup>
Sayuran cruciferous (Genus <i>Brassica/ Crucifera</i> )	<i>Isothyocyanates</i> 3,46-3,60µmol/g Glukosinolat (0,02-0,3%) <sup>19</sup>	Menginduksi apoptosis sel kanker MCF-7, menghambat invasi dan migrasi sel kanker MDA-MB-231, menekan proliferasi dan proses neovaskularisasi sel kanker. <sup>20</sup>
Tomat ( <i>Lycopersicon esculentum</i> )	Likopen (0,3-2%) <sup>21</sup>	Menginduksi apoptosis sel kanker, menyingkirkan prekursor metas-tasis sel kanker, menekan proliferasi, dan meningkatkan sensitasi kemoterapi. <sup>22,23</sup>
Bawang Putih ( <i>Allium sativum</i> )	<i>Allylsulfur</i> (2,3%) <sup>24</sup>	Menginduksi apoptosis sel kanker, aktivitas anti-proliferasi signifikan, inaktivasi sel TNBC, serta meng-hambat migrasi dan invasi sel kanker TNBC payudara. <sup>22,25</sup>
Jintan hitam ( <i>Nigella sativa</i> )	<i>Thymoquinon</i> (0,6%;0-0,75%) <sup>26</sup>	Pro-apoptosis dan anti-metastasis sel kanker MCF-7 payudara, dan anti-proliferasi sel kanker gen p53, menghambat pertumbuhan tumor, dan menginduksi fosforilasi gen p38. <sup>27,28</sup>
Delima ( <i>Punica granatum</i> )	Luteolin (12%), <i>ellagic acid + puniceic acid</i> (0,5-1%) <sup>29</sup>	Menghambat pertumbuhan, adhesi, dan menurunkan migrasi sel kanker, aktivitas anti-proliferasi, dan anti-tumorigenik. <sup>30,31</sup>

Genomik dari kanker payudara dapat menentukan fokus terapi terhadap sel kankernya itu sendiri. Subtipe ini memisahkan tumor dengan ekspresi reseptor hormon, baik *Estrogen Receptor* (ER) maupun *Progesterone Receptor* (PR). Secara intrinsik, ER-positif (seperti MCF-7 dan T47D *cell lines*) dan ER-negatif (seperti MDA-MB-231, MDA-MB-468, dan MDA-MB-453 *cell lines*) kanker payudara berbeda. Kanker yang paling umum adalah tumor ER-positif dengan pola ekspresi gen yang termasuk ke dalam subtipe luminal, tipe rendah dengan kurang dari 20% mutasi p53. Mutasi p53 yang tinggi (>50%) ditemukan pada subtipe *basal-like*, yang juga dianggap sebagai *Triple Negative Breast Cancer* (TNBC).<sup>33</sup> Semua subtipe kanker payudara yang berbeda ini akan memberikan respon

yang berbeda juga terhadap terapi yang diberikan.

#### Nutrasetikal

Nutrasetikal merupakan makanan (atau bagian dari makanan) yang memiliki manfaat bagi kesehatan, baik pencegahan maupun pengobatan penyakit. Istilahnya mengacu pada zat aktif yang diekstrak dari tumbuhan, dipekatkan, dan diberikan dalam bentuk farmasi yang sesuai. Kata “nutrasetikal” itu sendiri tercipta pada tahun 1989 di Roma oleh Stephen De Felice, dari kata “nutrisi” dan “farmasetikal” yang akhirnya didefinisikan menjadi “makanan yang memberikan manfaat bagi kesehatan selain kandungan nutrisinya”.<sup>34</sup>

Pada masa ini, fitokimia dengan sifat antikanker sedang mendapat banyak

perhatian. Komponen kemopreventif dalam buah-buahan dan sayuran, selain memiliki pengaruh terhadap kesehatan, juga memiliki potensial aksi antikarsinogen dan antimutagen.<sup>6</sup> Senyawa nutrasetikal, makanan fungsional, dan suplemen mikronutrien, seperti kunyit, delima, dan jahe, memiliki potensial aksi terhadap antikanker, dengan menurunkan pertumbuhan sel kanker, menghambat proliferasi sel, dan menginduksi apoptosis sel kanker.<sup>35</sup>

#### Peranan Nutrasetikal dalam Kanker Payudara Jahe

Jahe/ginger (*Zingiber officinale*) adalah obat tradisional yang kerap kali ditambahkan sebagai penyedap rasa. Ekstrak jahe menunjukkan efek anti-kanker payudara dengan menghambat proliferasi dan metastasis sel kanker payudara. 10-Gingerol menghambat proliferasi sel melalui penurunan regulasi protein pengatur siklus sel yang secara nyata memiliki aktivitas anti-proliferatif pada sel kanker payudara ER-positif MCF-7 dan MDA-MB 231. Mekanismenya menghentikan siklus sel melalui penghambatan transisi pada fase G1 sehingga terjadi penghentian pada siklus sel<sup>10</sup>.

Selain itu, senyawa ini juga dapat menghambat invasi dan migrasi sel melalui degradasi komponen matriks ekstraselulernya. Sementara itu, jalur pesinyalan intraseluler seperti, Akt dan p38 MAPK diinaktivasi sehingga menghambat ekspresi gen tumor dalam MDA-MB-231.<sup>10</sup> Seluruh mekanisme ini yang menjadikan ekstrak jahe sebagai antioksidan dan prooksidan yang melakukan proteksi untuk melawan sel kanker. Setidaknya, dalam dosis 2 gram jahe sudah dapat menimbulkan sensitivitas kerja dari kandungan metabolit aktif di dalamnya<sup>9</sup>.

Penelitian sebelumnya pernah dilakukan oleh Zick dkk. (2009), kepada relawan yang bersedia dalam penelitiannya diberi jahe dengan dosis dari 100 mg hingga 2 mg. Kemudian sampel darah diambil 15 menit hingga 72 jam setelah dosis tunggal. Hasilnya menunjukkan bahwa senyawa metabolit aktif yang ditemukan dalam akar jahe dapat dideteksi mulai dari dosis 1 g<sup>9</sup>.

Pada beberapa kasus, pasien yang menerima terapi kanker payudara mengalami

efek samping mual dan muntah yang diinduksi kemoterapi dengan intensitas yang berbeda di antara pasien. Pada beberapa penelitian, jahe memiliki efek antiemetik pada mual dan muntah pasca operasi. Sementara itu, pada mual dan muntah yang terkait dengan kemoterapi, jahe dinilai aman tanpa efek samping dalam menurunkan jumlah episode muntah pada wanita dengan terapi kanker payudara.<sup>11</sup>

Kunyit

Kunyit (*Curcuma domestica*) dikenal dengan potensinya meningkatkan daya tahan tubuh karena mengandung senyawa aktif yang bernilai positif, seperti kurkumin. Kurkumin adalah polifenol yang berasal dari rempah-rempah kunyit dan memiliki pigmen kuning. Secara biologis, kurkumin berperan aktif sebagai antikanker karena kemampuannya menghambat produksi sel kanker dan mendorong apoptosis. Berdasarkan uji klinis yang dilakukan pada senyawa kurkumin, menunjukkan bahwa senyawa-senyawa tersebut meningkatkan sensitivitas sel MCF-7 dan MDA-MB-231 terhadap obat kemoterapi.<sup>13</sup>

Kurkumin dan analognya memiliki mekanisme yang baik sebagai agen penghambat kanker melalui aktivitas antikankernya termasuk menghambat proliferasi sel, aktivitas anti-invasif, dan mencegah angiogenesis. Sifat antioksidan yang ditunjukkan oleh *suppressor* p53 membatasi sel-sel abnormal dengan menginduksi penghentian pertumbuhan sel ataupun memicu apoptosis sel kanker. Selain itu, genom juga dilindungi dari oksidasi *Reactive Oxygen Species* (ROS), yang menjadi penyebab utama kerusakan DNA dan ketidakstabilan genetik.<sup>14</sup> Melalui jalur penghambatan angiogenesis, tumorigenesis, dan metastasis pada tumor anak dan dewasa menurunkan level ROS, dimana hampir pada semua jenis kanker terjadi peningkatan level ROS.<sup>36</sup>

Sejalan dengan penelitian Das dkk. (2015), penelitian dirancang untuk menyelidiki efek jangka panjang kurkumin dalam regulasi enzim antioksidan pada hati tikus yang membawa limfoma sel T. Studi ini menunjukkan bahwa selama efek jangka panjang, kurkumin terpaut pada pencegahan kanker dengan menginduksi enzim

antioksidan fase-II melalui pemulihan penekanan terhadap tumor p53<sup>14</sup>.

Kurkumin dengan kandungan polifenolnya menjadi fitokimia yang memiliki kemampuan antioksidan. Beberapa senyawa fenolik memang dikenal memiliki dua kemampuan, yakni sebagai kemopreventif dan antikanker. Kedua aktivitas tersebut bekerja dalam ranah yang sama dalam melakukan regulasi redoks seluler.<sup>15</sup> Peranan antioksidannya diamati melalui pencegahan karsinogenesis pada sel normal dan kemampuan pro-oksidan untuk mempercepat kematian sel kanker.

#### Kedelai

Kedelai (*Glycyne max*; *Glycyne soya*) merupakan jenis kacang-kacangan dengan kandungan asam amino yang tinggi dan harga yang jauh lebih murah dibandingkan protein hewani sehingga keberadaannya dijadikan sebagai alternatif sumber protein. Dalam kedelai itu sendiri, terdapat senyawa isoflavin. Senyawa ini merupakan polifenol yang berasal dari kacang-kacangan dan memiliki manfaat yang potensial terhadap kesehatan, seperti menurunkan insiden penyakit jantung, diabetes, dan kanker payudara.<sup>37</sup>

Risiko kematian akibat payudara menurun secara signifikan berkaitan dengan konsumsi kedelai pada populasi Asia. Berdasarkan studi epidemiologi, pengaruh konsumsi kedelai terhadap risiko kanker dipengaruhi oleh status ER, status menopause pasien, dan konsumsi diet.<sup>37</sup> Status menopause mempengaruhi efek dari isoflavin karena status menopause memediasi sintesis hormon ovarium atau perubahan siklus menstruasi. Pada wanita pra-menopause, risiko kematian akibat kanker payudara menurun secara signifikan yang menunjukkan bahwa efek isoflavin efektif pada konsentrasi hormon seks rendah, terlebih pada wanita pasca-menopause.<sup>17</sup>

Penelitian yang dilakukan oleh Kang dkk. (2012), melibatkan 256 pasien yang menderita kanker payudara dinilai hubungan antara asupan kedelai dan kelangsungan hidup dengan metode retrospektif. Studi ini menunjukkan bahwa isoflavin dalam kedelai

berkaitan erat dengan penurunan risiko kematian akibat kanker payudara (OR=0,25)<sup>17</sup>.

Isoflavin dalam kedelai yang terdiri dari genistein dan daidzein digunakan sebagai anti-kanker payudara melalui jalur pesinyalan ER-dependen. Genistein menginduksi terhentinya siklus sel dan meningkatkan fungsional mitokondria dalam sel dengan rasio ER $\alpha$ /ER $\beta$  rendah. Genistein menghambat metilasi DNA dan meningkatkan ekspresi dari beberapa gen *suppressor* tumor pada sel kanker payudara.<sup>18</sup>

#### Sayuran Cruciferous

Sayuran Cruciferous (Genus *Brassica/ Crucifera*) adalah berbagai jenis sayuran dari genus *Brassica*, seperti brokoli, kembang kol, pokcoi, paprika, dan masih banyak lagi. Pada berbagai penelitian, sayuran cruciferous menunjukkan pengaruh anti-kanker dengan kandungannya yang tinggi akan glukosinolat. Ketika dicerna, glukosinolat akan berdegradasi menjadi bentuk *isothiocyanates*. Senyawa ini memiliki aktivitas kemopreventif terhadap berbagai jenis neoplasma termasuk kanker payudara.<sup>38</sup>

Berdasarkan penelitian Kim dkk. (2013), menunjukkan bahwa senyawa dalam sayuran cruciferous yang dapat dimakan (*benzyl isothiocyanates*; BITC) dapat menghambat perkembangan kanker payudara pada tikus transgenik tumor payudara. Pemberian senyawa ini dalam diet menghasilkan penurunan sel induk kanker payudara yang nyata sehingga efektif dalam penghambatan pertumbuhan tumor payudara tersebut.<sup>20</sup>

Senyawa *isothiocyanates* menginduksi apoptosis sel kanker payudara MCF-7 dan sel MDA-MB-231, menekan invasi dan migrasi sel MDA-MB-231. Selain itu, senyawa ini juga menghambat pertumbuhan xenograft MDA-MB-231 dengan menekan proliferasi yang melawan perkembangan ER-negatif dan menghambat proses neovaskularisasi pada sel kanker payudara.<sup>20</sup>

#### Tomat

Tomat (*Lycopersicon esculentum*) merupakan jenis sayuran yang diperkaya dengan karetonoid sehingga dapat menurunkan risiko kanker dan penyakit kardiovaskular. Prekursor  $\beta$ -karoten dalam tomat, yakni likopen, terakumulasi setelah

proses pematangan. Keduanya dapat menginduksi apoptosis pada sel kanker dan limfoma ganas. Apoptosis dinilai sebagai mekanisme pertahanan diri organisme hidup secara proaktif untuk menyingkirkan sel-sel yang tidak berfungsi seperti prekursor metastasis sel kanker. Namun, adanya penyimpangan dari proses apoptosis dapat menjadi sebab karsinogenesis sehingga disregulasi dari proliferasi sel juga dibutuhkan.<sup>22</sup>

Likopen adalah senyawa karotenoid non-provitamin A dengan kemampuan antioksidan dan menyediakan perlindungan dalam melawan kerusakan sel akibat radikal bebas. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa senyawa karotenoid dalam isoflavon meningkatkan efikasi radiasi kemoterapi dengan meningkatkan respon tumor dan menurunkan toksisitas<sup>23</sup>. Berdasarkan penelitian Toti dkk. (2018), asupan karotenoid berkisar antara 5,42 hingga 15,44 mg/hari dan dianjurkan 2-4,8 mg/hari. Asupan yang lebih tinggi menunjukkan efek yang lebih sehat. Salah satunya adalah aktivitas antioksidan karotenoid dengan regulasi kekebalan tubuh<sup>22</sup>.

#### Bawang Putih

Bawang putih (*Allium sativum*) memiliki kandungan senyawa allylsulfur yang digunakan sebagai antikanker. Senyawa ini memiliki aktivitas anti-proliferasi yang signifikan terhadap kanker pada manusia. Selain itu, analognya yang terdiri dari diallylsulfida dan diallyl disulfida, dapat menginduksi apoptosis sel-sel kanker payudara<sup>22</sup>. Senyawa *Diallyl disulfida* memiliki aktivitas anti-proliferasi yang efektif dalam melawan sel TNBC.

Sementara, senyawa turunannya, *diallyl trisulfida* bekerja sebagai anti-kanker payudara dengan menginduksi apoptosis sel mati. Senyawa ini menghambat migrasi dan invasi sel TNBC, yang dikenal sebagai subtype kanker payudara yang paling agresif dan invasif sehingga efektif dalam strateginya menurunkan risiko kanker. Berdasarkan penelitian Liu dkk. (2015), penelitian dilakukan dengan memberikan perlakuan terhadap sel MDA-MB-231 dengan konsentrasi *Diallyl trisulfide* dengan konsentrasi berbeda. Studi ini menunjukkan senyawa tersebut

menghambat aktivitas enzim dalam metastasis sel tumor payudara<sup>25</sup>.

#### Jintan Hitam

Jintan hitam (*Nigella sativa*) merupakan jenis rempah yang keberadaannya dimanfaatkan oleh sebagian orang, baik sebagai makanan maupun sebagai obat. Ekstrak jintan hitam berperan sebagai pro-apoptosis dan anti-metastasis pada sel kanker payudara MCF-7. Selain itu, senyawa ini berperan sebagai anti-proliferasi untuk menginduksi apoptosis sel kanker melalui jalur yang melibatkan kematian sel terprogram, yakni jalur mitokondria (*caspases*), *nuclear* (p53), ataupun keduanya.<sup>27</sup>

Berdasarkan penelitian Alhazmi dkk. (2014), sel kanker payudara manusia diberi perlakuan dengan ditambahkan ekstrak methanol jintan hitam untuk mengukur IC50 menggunakan uji viabilitas. Studi menunjukkan IC50 sel MCF-7 adalah 62,8 µL/mL. Ketika sel MCF-7 terpapar 50 µL/mL dan 100 µL/mL jintan hitam selama 24 jam, 48 jam, dan 72 jam, pemeriksaan mikroskopis menghasilkan peningkatan apoptosis<sup>27</sup>.

Senyawa *Thymoquinone* merupakan senyawa yang terkandung dalam jintan hitam dan terbukti memiliki potensi sebagai kemopreventif dan kemoterapi. Senyawa ini menginduksi tertahannya siklus sel dan apoptosis sel MCF-7. Selain itu, senyawa *Thymoquinone* juga menghambat pertumbuhan tumor dan menginduksi apoptosis dengan menginduksi fosforilasi p38 via generasi ROS.<sup>28</sup>

#### Delima

Delima (*Punica granatum*) merupakan jenis buah dengan kandungan polifenol tinggi sehingga memiliki aktivitas antioksidan dan antiinflamasi. Buah delima, baik jusnya, ekstraknya, maupun minyaknya memiliki aktivitas anti-proliferasi dan anti-tumorigenik sehingga digunakan sebagai agen kemopreventif dan kemoterapi.<sup>30</sup>

Delima tidak hanya mencegah kanker dengan satu mekanisme, tetapi juga dengan memblokir banyak target berbeda. Mekanisme yang paling utamanya adalah penghambatan terhadap proses peradangan, seperti menonaktifkan aktivitas *NF-kappaB*

pro-inflamasi. Penelitian yang telah dilakukan Husari (2017), buah delima secara signifikan mengurangi pembentukan tumor yang diberi paparan oksidan bebas dari asap rokok dalam jangka waktu yang lama<sup>39</sup>.

Komponen yang terdapat dalam delima, seperti luteolin, asam ellagik, dan asam punisik, dapat memblokir proses metastasis sel kanker payudara. Proses tersebut yang membuat delima dikenal sebagai buah yang memiliki kekuatan alami dan digunakan dalam dunia medis secara luas. Senyawa-senyawa yang terkandung dapat menghambat pertumbuhan sel, meningkatkan adhesi sel, dan menurunkan migrasi sel.<sup>31</sup>

### Ringkasan

Nutrasetikal memiliki mekanisme aksi yang potensial dalam menghambat pertumbuhan sel abnormal penyebab keganasan jaringan payudara. Beberapa nutrasetikal yang dapat dikonsumsi, diantaranya jahe, kunyit, sayuran cruciferous, kedelai, tomat, bawang putih, jintan hitam, dan delima memiliki mekanisme tersendiri dalam melawan sel kanker payudara. Kandungan zat di dalam pangan jenis nutrasetikal dianggap mampu mencegah dan mengendalikan kanker.

### Simpulan

Berbagai kandungan dalam produk pangan nutrasetikal berpotensi sebagai kemopreventif yang memiliki mekanisme dalam menghambat dan melawan sel kanker payudara secara efektif sehingga dapat meningkatkan kualitas hidup.

### Daftar Pustaka

1. World Health Organization (WHO). Indonesia [Internet]. Cancer Country Profile 2020. 2020 [cited 2020 Jul 18]. Available from: [https://www.who.int/cancer/country-profiles/IDN\\_2020.pdf?ua=1](https://www.who.int/cancer/country-profiles/IDN_2020.pdf?ua=1)
2. Hari Widowati. Kasus Kanker Payudara Paling Banyak Terjadi di Indonesia [Internet]. Databoks. 2019 [cited 2020 Jul 31]. Available from: <https://databoks.katadata.co.id/datapublish/2019/06/03/kasus-kanker-payudara-paling-banyak-terjadi-di-indonesia>
3. Komite Penanggulangan Kanker Nasional. Panduan Penatalaksanaan Kanker Payudara. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. 2015.
4. Ranzato E, Martinotti S, Calabrese CM, Calabrese G. Role of Nutraceuticals in Cancer Therapy. *J Food Res.* 2014;3(4):18–25.
5. Chauhan B, Kumar G, Kalam N, Ansari SH. Current concepts and prospects of herbal nutraceutical: A review. *J Adv Pharm Technol Res.* 2013;4(1):4–8.
6. Nasri H, Baradaran A, Shirzad H, Kopaei MR. New concepts in nutraceuticals as alternative for pharmaceuticals. *Int J Prev Med.* 2014;5(12):1487–99.
7. Roosita K, Djuwita I, Damanik MR, Kusharto CM. Response of Intestinal Epithelial Cell Line on Galohgor Nutraceutical. *J Kedokt Hewan.* 2015;9(2):3–6.
8. Syamsudin M. Nutrasetikal. Graha Ilmu. Jakarta; 2013.
9. Zick SM, Djuric Z, Ruffin MT, Litzinger AJ, Normolle DP, Feng MR, et al. Pharmacokinetics of 6-, 8-, 10-Gingerols and 6-Shogaol and Conjugate Metabolites in Healthy Human Subjects. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2009;17(8):1930–6.
10. Joo JH, Hong SS, Cho YR, Seo DW. 10-Gingerol inhibits proliferation and invasion of MDA-MB-231 breast cancer cells through suppression of Akt and p38MAPK activity. *Oncol Rep.* 2016;35(2):779–84.
11. Arslan M, Ozdemir L. Oral Intake of ginger for chemotherapy-induced nausea and vomiting among women with breast cancer. *Clin J Oncol Nurs.* 2015;19(5):92–7.
12. Hughes R. Pengaruh Pemberian Kunyit Asam Terhadap Penurunan Nyeri Dismenore. *J Chem Inf Model.* 2010;53(9):287.
13. McCubrey JA, Lertpiriyapong K, Steelman LS, Abrams SL, Yang L V., Murata RM, et al. Effects of resveratrol, curcumin, berberine and other nutraceuticals on aging, cancer development, cancer stem cells and microRNAs. *Aging (Albany NY).* 2017;9(6):1477–536.

14. Das L, Vinayak M. Long term effect of curcumin in restoration of tumour suppressor p53 and phase-II antioxidant enzymes via activation of Nrf2 signalling and modulation of inflammation in prevention of cancer. *PLoS One*. 2015;10(4):1–22.
15. Khurana RK, Jain A, Jain A, Sharma T, Singh B, Kesharwani P. Administration of antioxidants in cancer: debate of the decade. *Drug Discov Today [Internet]*. 2018;00(00):1–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.drudis.2018.01.021>
16. Nur FA. Uji Kandungan Senyawa Isoflavon Kalus Kedelai (*Glycine max (L) Merr*) Pada Media B5 Dengan Penambahan PEG (Polyethylene Glycol) 6000. Skripsi. Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim; 2010.
17. Kang H, Zhang Y, Yang J, Lu K. Study on Soy Isoflavone Consumption and Risk of Breast Cancer and Survival. *Asian Pacific J Cancer Prev*. 2012;13(3):995–8.
18. Xie Q, Bai Q, Zou L, Zhang Q, Zhou Y, Chang H, et al. Genistein Inhibits DNA Methylation and Increases Expression of Tumor Suppressor Genes in Human Breast Cancer Cells. *Genes, Chromosom Cancer*. 2014;53:422–31.
19. Li Tang\*, Joseph D. Paonessa, Yuesheng Zhang, Christine B. Ambrosone and SEM. Total isothiocyanate yield from raw cruciferous vegetables commonly consumed in the United States. *J Funct Foods*. 2013;5(4):1996–2001.
20. Kim S, Sehwat A, Singh S V. Dietary Chemopreventative Benzyl Isothiocyanate Inhibits Breast Cancer Stem Cells In Vitro and In Vivo. *Cancer Prev Res*. 2013;6(8):782–90.
21. Hasri. Kandungan Likopen Buah Tomat (*lycopersicum esculentum l*) terhadap Waktu dan Suhu Pemanasan. 2017;20(1):28–35.
22. Salimi A, Seydi E, Pourahmad J. Use of Nutraceuticals for Prevention and Treatment of Cancer. *Iran J Pharm Reseachr*. 2013;12(3):219–20.
23. Toti E, Chen CO, Palmery M, Valencia DV, Peluso I. Review Article Non-Provitamin A and Provitamin A Carotenoids as Immunomodulators : Recommended Dietary Allowance , Therapeutic Index , or Personalized Nutrition ? *Oxid Med Cell Longev*. 2018;2018:1–20.
24. Nelwida N, Berliana B, NURHAYATI N. Kandungan Nutrisi Black garlic Hasil Pemanasan dengan Waktu Berbeda. *J Ilm Ilmu-Ilmu Peternak*. 2019;22(1):53–64.
25. Liu Y, Zhu P, Wang Y, Wei Z, Tao L, Zhu Z. Antimetastatic Therapies of the Polysulfide Diallyl Trisulfide against Triple-Negative Breast Cancer ( TNBC ) via Suppressing MMP2 / 9 by Blocking NF-  $\kappa$  B and ERK / MAPK Signaling Pathways. *PLoS One*. 2015;1–18.
26. Nickavar B, Mojab F, Javidnia K, Roodgar Amoli MA. Chemical Composition of the Fixed and Volatile Oils of *Nigella sativa L*. from Iran. *Zeitschrift fur Naturforsch - Sect C J Biosci*. 2003;58(9–10):629–31.
27. Alhazmi MI, Hasan TN, Shafi G, Al-assaf AH, Alfawaz MA, Alshatwi AA. Roles of p53 and Caspases in Induction of Apoptosis in MCF- 7 Breast Cancer Cells Treated with a Methanolic Extract of *Nigella Sativa* Seeds. *Asian Pacific J Cancer Prev*. 2014;15(22):9655–60.
28. Woo CC, Hsu A, Kumar AP, Sethi G, Huat K, Tan B. Thymoquinone Inhibits Tumor Growth and Induces Apoptosis in a Breast Cancer Xenograft Mouse Model : The Role of p38 MAPK and ROS. *PLoS One*. 2013;8(10):1–14.
29. Sandika B, Raharjo, Nur D. Pengaruh Pemberian Air Rebusan Akar Delima (*Punica granatum L*) terhadap Mortalitas *Ascaris suum* Goesze. Secara In Vitro. *Lentera Bio*. 2012;1(2):81–6.
30. Sharma P, McClees S, Afaq Farrukh. Pomegranate for Prevention and Treatment of Cancer : An Update. *Molecules*. 2017;22(177):1–18.
31. Rocha A, Wang L, Penichet M, Martins-Green M. Pomegranate juice and specific components inhibit cell and molecular processes critical for metastasis of breast cancer. *Breast Cancer Res Treat [Internet]*. 2012;136(3):647–58.
32. Humaera R, Mustofa S, Kedokteran F, Lampung U. Diagnosis dan Penatalaksanaan Karsinoma Mammae Stadium 2. *J Medula Unila*.



- 2017;7(2):103–7.
33. Perou CM, Borresen-Dale AL. Systems biology and genomics of breast cancer. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2011;3(2):1–17.
  34. Santini A, Tenore GC, Novellino E. Nutraceuticals: A paradigm of proactive medicine. *Eur J Pharm Sci Off J Eur Fed Pharm Sci.* 2017 Jan;96:53–61.
  35. Tripathi YB, Pratibha T, Arjmandi BH. Nutraceuticals and Cancer Management. *Front Biosci.* 2005;10(1):1607–18.
  36. Liou GY, Storz P. Reactive oxygen species in cancer. Vol. 44, *Free Radical Research.* 2010. 479–496 p.
  37. Dong J-Y, Qin L-Q. Soy isoflavones consumption and risk of breast cancer incidence or recurrence: a meta-analysis of prospective studies. *Breast Cancer Res Treat.* 2011 Jan;125(2):315–23.
  38. Kang L, Ding L, Wang Z-Y. Isothiocyanates Repress Estrogen Receptor Alpha Expression in Breast Cancer Cells. *Oncol Rep.* 2009;21(1):185–92.
  39. Husari A, Hashem Y, Zaatari G, et al. Pomegranate Juice Prevents the Formation of Lung Nodules Secondary to Chronic Cigarette Smoke Exposure in an Animal Model. *Oxid Med Cell Longev.* 2017;2017(6).