

Potensi Isoflavon Genistein Sebagai Terapi Suportif Imunonutrisi Pada Pasien Kanker Payudara

Regina Triswara¹, Ahmad Farishal², Bintang Abadi Siregar³

¹Program Studi Profesi Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Lampung

²Asisten Bedah Onkologi Rumah Sakit Umum Abdoel Moelok Provinsi Lampung

³Bagian Bedah Onkologi Rumah Sakit Umum Abdoel Moelok Provinsi Lampung

Abstrak

Kanker payudara merupakan keganasan di sel-sel payudara yang tumbuh tidak terkontrol dengan berbagai mekanisme dan faktor resiko, yang dimulai dari ductus maupun lobular payudara. Kanker payudara memiliki insidensi tinggi dan mortalitas tinggi di wilayah Asia dikarenakan berbagai hal terutama Masih kurang optimal dan meratanya deteksi dini dan terapi. Tahap pencegahan Dengan deteksi dini lebih diutamakan daripada terapi bedah maupun kemoterapi. Kondisi pasien kanker payudara harus Memiliki sistem imun yang kuat dan tangguh untuk mensupresi sel kanker sehingga kebutuhan nutrisi tepat sangat diperlukan. Kedelai memiliki kandungan kaya isoflavon yang dikenal sebagai antioxidant, antibakterial dan terbaru memiliki potensi antikanker. Isoflavon genistein dalam kedelai akan lebih aktif setelah dilakukan proses fermentasi dan menunjukkan potensi inhibitor sel kanker dengan mengubah fase karsinogenesis dengan jalur reseptor hormon maupun sinyal Nf-Kb-Akt. Genistein terbukti juga sebagai inhibitor angiogenesis pada sel kanker. Perlu dilakukan uji klinis lanjutan tentang keamanan dan dosis tepat untuk diterapkan sebagai imunonutrisi pada pasien kanker payudara.

Kata kunci: Genistein, imunonutrisi, kanker payudara

Potential of Genistein Isoflavones As Immunonutrition Supportive Therapy in Breast Cancer Patients

Abstract

Breast cancer is a malignancy in breast cells that grow out of control with a variety of mechanisms and risk factors. Breast cancer can be started from the ducts or lobular breasts. Breast cancer has a high incidence and high mortality in the Asian region due to various things, especially the process of early detection and therapy. Prevention stage is preferred over surgical or chemotherapy therapy. The condition of breast cancer patients must have a strong and tough immune system to supply cancer cells so that the need for proper nutrition is very much needed. Soybeans are rich in isoflavones known as antioxidants, antibacterial and most recently have anticancer potential. Genistein isoflavones in soybeans will be more active after the fermentation process and show the potential of cancer cell inhibitors by changing the phase of carcinogenesis with hormone receptor pathways and Nf-Kb-Akt signaling. Genistein is also proven as an inhibitor of angiogenesis in cancer cells. Further clinical trials need to be carried out on safety and the right dosage to be applied as immunonutrition in breast cancer patients.

Keywords: Breast Cancer, genistein, immunonutrition

Korespodensi: Regina Triswara, Alamat Pondok Arbenta Jln. Soemantri brojonegoro, No.hp 081271990374, email: triswararegina@gmail.com

Pendahuluan

Kanker payudara merupakan kanker yang paling umum didapatkan pada wanita dan merupakan penyebab kedua kematian akibat kanker setelah kanker paru-paru di Asia. Penelitian epidemiologi di Amerika Serikat menyatakan bahwa dari 8 wanita maka 1 didiagnosis menderita kanker payudara selama hidupnya dan Insidensi mencapai 226.000 orang di tahun 2012. Diduga 59% kasus kanker payudara terjadi di negara-negara maju (Amerika Utara, Eropa, Australia, New Zealand,

dan Jepang. Data penelitian lain menyebutkan sebagian besar (53%) kasus kanker payudara berada di maju hingga tahun 2012. Walaupun insidensinya di negara-negara Asia lebih rendah daripada di Eropa dan Amerika (insidensinya meningkat di India dan Jepang), peningkatan kematian akibat kanker payudara di Asia signifikan dibandingkan dengan negara-negara Eropa dan Amerika (sekitar 6-23 per 100.000).^{1,2}

Sebuah studi penelitian tentang wanita muda di bawah 40 tahun di Asia dari tahun 1970 hingga 2002 menunjukkan bahwa angka

kejadian meningkat menjadi 4,3% per 100.000 orang. Wilayah Asia program registrasi berbasis populasi nasional tidak ada di sebagian besar negara sehingga tingkat kejadian dilaporkan kurang dari realitas di lapangan. Tingkat mortalitas meningkat di Brasil, Mesir, Guatemala, Kuwait, Mauritius, Meksiko, dan Moldova disebabkan oleh peningkatan faktor resiko (Pengurangan kesuburan dan menyusui, peningkatan paparan hormon eksogen, dan perubahan pola diet dan gaya hidup, termasuk obesitas dan aktivitas fisik yang rendah. Data studi lainnya menyatakan bahwa terdapat 1,7 juta kasus kanker payudara di seluruh dunia. Tingkat insiden terjadi di negara maju mencapai 80/100 ribu orang dan negara berkembang mencapai <30/100 ribu orang. Dalam penelitian lain didapatkan bahwa ada 5 negara Asia, yang memiliki insidensi kanker payudara tertinggi sebagai berikut: Israel, Lebanon, Armenia, Singapura, dan Kazakhstan. Dan 5 negara dengan insiden kanker payudara terendah adalah: Bhutan, Mongolia, Nepal, Laos, dan Kamboja.^{1,3}

Dalam pengelolaan kanker payudara di Asia dan Pasifik, ada sifat multi-budaya dan hambatan ekonomi seperti: kesalahpahaman tentang penyakit ini (misalnya gagasan palsu tentang operasi yang menghasilkan distribusi sel kanker yang lebih cepat), isolasi geografis, kurangnya kesadaran, kurangnya peralatan diagnostik dan fasilitas perawatan yang tepat, kompetisi perawatan kesehatan, dan ketergantungan pada solusi tradisional.^{1,3}

Terapi diet makanan diharapkan dapat menjadi terapi suportif. Berdasarkan penelitian didapatkan senyawa isoflavon mempunyai antikanker walaupun pengujian klinis masih terbatas. Kacang kedelai sangat kaya isoflavon dan menjadi sumber utama, dengan kandungan rata-rata 1-2 mg/gram dan merupakan sumber utama isoflavon makanan. Isoflavon utama dalam kacang kedelai, hadir dalam bentuk glikosilasi, adalah genistin, daidzin, dan gliketin.⁴

Isoflavon aglikon memiliki efek biologis yang lebih baik dibandingkan isoflavin glikon. Isoflavon aglikon diserap tubuh lebih cepat dan lebih baik serta banyak ditemukan di kacang kedelai yang difermentasi menggunakan jamur *Rhizopus*. Di dalam kacang-kacangan terdapat

Biochanin A dan formononetin yang memiliki aktivitas seperti isoflavon dimana dapat dikonversi oleh enzim 4'-O-demethylation menjadi genistein dan daidzein yang lebih kuat.^{4,5}

Produk kedelai yang difermentasi seperti tempe digunakan sebagai bagian dari masakan Asia. Kandungan isoflavon dalam makanan bervariasi sesuai dengan prosedur preprocessing dan cara memasak. Proses fermentasi akan mulai terlihat lebih dari 12 jam dengan munculnya hifa-hifa putih di antar kacang kedelai dalam proses pembuatan tempe. Fermentasi yang lama akan menurunkan kandungan isoflavon. Data epidemiologis tentang manfaat kesehatan dari diet kaya isoflavon, terutama makanan berbasis kedelai, menunjukkan insiden kanker kolon yang lebih rendah, kanker prostat, penyakit jantung, kanker payudara dan osteoporosis

Isi

Penelitian lain menganalisis dari 15 data registrasi kanker payudara yang diselenggarakan oleh WHO didapatkan bahwa insiden tertinggi adalah di Cina, Jepang, Filipina, Singapura, Korea Selatan, Taiwan dan Thailand dimana di negara-negara tersebut meningkat dengan cepat. Insidensi terlihat pada semua usia dimana diagnosis di banyak negara Asia berkisar antara 45-50 tahun sedangkan di sebagian besar negara barat adalah 55-60 tahun. Berbagai laporan kasus dan studi kontrol menunjukkan bahwa faktor resiko utama untuk kanker payudara pada wanita Asia adalah: menstruasi dini, menopause terlambat, usia tinggi pada persalinan pertama dan lebih sedikit kehamilan jangka penuh, Prevalensi faktor-faktor risiko reproduksi ini di Asia meningkat. Terdapat pengaruh dari program pengendalian kehamilan mengakibatkan penurunan tingkat infertilitas di seluruh wilayah. Dalam penelitian lainnya, 5 Negara-negara Asia dengan mortalitas tertinggi dari kanker payudara adalah sebagai berikut: Pakistan, Armenia, Lebanon, Yordania dan Suriah. Demikian pula, 5 negara yang memiliki tingkat mortalitas terendah dari kanker payudara meliputi: Bhutan, Mongolia, Cina, Republik Korea dan Nepal.^{1,3}

Tingkat kematian telah berkurang di banyak negara Eropa dan AS karena upaya deteksi dini, pengenalan skrining mamografi, deteksi tumor yang lebih kecil pada tahap awal dan kemajuan dalam pengobatan. Kelangsungan hidup pasien berbeda di seluruh dunia dan mencapai lebih dari 80 persen di Amerika Utara, dan kurang dari 40 persen di negara-negara berpenghasilan rendah. Penurunan harapan hidup dan kualitas pasien di negara berkembang lebih terkait dengan kurangnya fasilitas diagnostik dan terapeutik. Deteksi dini kanker payudara memainkan peran penting dalam mengurangi angka kematian dan meningkatkan prognosis penyakit. Strategi pencegahan primer yang bertujuan mengontrol berat badan dan menyusui, mencoba meningkatkan pengiriman skrining, diagnosis, dan pengobatan berkualitas tinggi juga dapat mengurangi angka mortalitas.^{3,6}

Aktivitas Antikanker Pada Isoflavon

Kandungan flavonoid merupakan metabolit utama dari tumbuhan dan merupakan bagian dari turunan fenilkromon. Flavonoid memiliki subkelas yang berbeda, seperti: flavon, flavonol, flavanon, isoflavon, katekin, anthocyanidins, flavan proanthocyanidins, dan auron.^{5,12}

Studi klinis mendapatkan bahwa diet sehat kaya flavonoid memainkan peran penting untuk terapi penyakit kanker. Faktor makanan dapat mengatur proses karsinogenesis, termasuk: inisiasi, promosi dan perkembangan bahkan makanan dapat juga menjadi kunci keberhasilan terapi sebagai imunonutrisi. Makanan berbahan kedelai merupakan bagian penting di wilayah Asia dimana memberikan 10% dari total asupan protein per kapita di Cina dan Jepang sehingga kejadian kanker payudara dan prostat jauh lebih sedikit daripada di Amerika Serikat. Mortalitas pasien kanker payudara tergantung hormon secara signifikan lebih rendah di Asia daripada di populasi Barat. Penelitian telah menunjukkan telah dilakukan survei melibatkan 59 negara mengidentifikasi bahwa produk kedelai memiliki efek yang sangat protektif terhadap kanker prostat dan kanker payudara yang diinduksi oleh kondisi hormonal. Konsumsi susu kedelai juga telah dikaitkan dengan penurunan risiko kanker prostat. Perubahan

metabolit sekunder utama kedelai adalah isoflavon adalah genistein, juga disebut sebagai 4, 5, 7- trihydroxyisoflavone.^{4,7}

Genistein merupakan metabolit sekunder bagian dari isoflavon, yang memiliki aktivitas biologis pleiotropik sehingga besar kemungkinan untuk aplikasi dalam terapi dan pencegahan pada kanker. Meskipun genistein dan turunan sintesis isoflavon belum dilakukan uji klinis akan tetapi studi sebelumnya telah menunjukkan bahwa genistein dapat menghambat pertumbuhan berbagai sel kanker dan memblokir atau membalikkan karsinogenesis pada level *in vitro* dan *in vivo*. Sebuah studi secara *in vivo* menunjukkan bahwa Genistein memiliki aktivitas antikanker untuk kanker leukemia, limfoma, prostat, payudara dan leher. Genistein memiliki aktivitas penghambat protein tirosin kinase dan sebagai fitoestrogen yang mampu mengikat reseptor estrogen.^{10,13}

Aktivitas Penghambatan Sel Kanker Oleh Isoflavon

Genistein telah diidentifikasi sebagai *inhibitor* protein tirosin kinase. Protein tirosin kinase diketahui memainkan peran kunci dalam karsinogenesis, pertumbuhan sel dan apoptosis.¹⁵

Penelitian secara eksperimental mempelajari efek genistein pada pertumbuhan sel berbagai sel kanker, termasuk MDA-MB-231, MDA-MB-435 dan sel kanker payudara MCF-7 yang ER positif atau negatif; PC3 dan LNCaP sel kanker prostat yang AR negatif dan positif, masing-masing; H460 dan H322 sel kanker paru bukan sel kecil dengan tipe liar atau p53 mutan, dan sel HN4 kepala dan leher squamous carcinoma. Sel-sel ini ketika diobati dengan 5-50 μM genistein untuk jangka waktu 24-72 jam menunjukkan penghambatan pertumbuhan sel, terlepas dari status ER, AR dan p53. Penghambatan proliferasi sel juga ditemukan tergantung dosis dan waktu. Efek-efek dari genistein ini jelas menunjukkan bahwa itu bisa sangat berguna untuk menghambat pertumbuhan sel tumor berbagai sel yang memiliki tanda tangan molekul heterogen, ciri khas dari tumor padat.¹⁸

Hasil penelitian secara *in vitro* dan *in vivo*. Hasilnya menunjukkan bahwa genistein

memiliki aktivitas menonaktifkan regulasi NF- κ B, bersama-sama dengan efek seluler lain dari genistein berkontribusi pada peningkatan penghambatan pertumbuhan sel dan apoptosis dengan dosis docetaxel atau cisplatin yang sesuai pada pasien kanker payudara.^{14,18}

Menurut penelitian Hwang et al juga melaporkan bahwa kombinasi genistein dengan 5-fluorouracil akan menginduksi apoptosis secara sinergis dalam sel kanker usus dan sel kanker payudara tahan chemoresistant atau tidak merespon terapi kemoterapi sesuai pedoman internasional. Peneliti lain juga menemukan bahwa genistein dalam kombinasi dengan vitamin D dapat meningkatkan aktivitas anti-tumor melalui aksi sinergis atau kompensasi dari sifat terbalik, menunjukkan bahwa pemberian agen kombinasi dengan mekanisme molekuler yang berbeda dapat menjadi faktor yang lebih efektif untuk kanker.

Jalur nuklear faktor- κ B (NF- κ B) memiliki peran penting dalam kontrol pertumbuhan sel, diferensiasi, apoptosis, dan respons stres. Sedangkan jalur sinyal akt merupakan jalur transduksi penting lainnya dalam sel. Akt, juga disebut sebagai *protein kinase B* (PKB), memainkan peran penting dalam mengendalikan keseimbangan antara kelangsungan hidup sel dan apoptosis.⁵

Jalur Akt berfungsi untuk meningkatkan kelangsungan hidup sel dengan menghambat apoptosis dengan kemampuannya untuk memfosforilasi dan menonaktifkan beberapa target termasuk; faktor transkripsi Forkhead dan *caspase-9*, yang semuanya terlibat dalam apoptosis sel. Genistein menginduksi perubahan potensial membran mitokondria, aktivasi *caspase-3* dan pembelahan *PARP*. Dari hasil ini, disimpulkan bahwa penghambatan jalur pensinyalan Akt dan induksi apoptosis oleh genistein dapat digunakan sebagai modalitas pengobatan baru untuk pencegahan kanker.^{5,13}

Proses angiogenesis digunakan untuk pengembangan dan proses perbaikan luka. Namun, angiogenesis pada tumor padat diyakini meningkatkan proliferasi, invasi, dan metastase sel kanker. Telah ditemukan bahwa genistein menghambat proliferasi sel endotel pembuluh darah dan *angiogenesis in vitro* pada setengah konsentrasi maksimal 5 dan 150 μ M, masing-

masing, menunjukkan bahwa genistein adalah inhibitor kuat vascularisasi dan pertumbuhan sel kanker. *Transforming growth factor- β* (*TGF- β*) adalah faktor utama yang diketahui untuk mengatur proliferasi sel, pensinyalan *TGF- β* adalah fitur kebajikan dalam regulasi angiogenesis. Genistein diketahui menghambat angiogenesis melalui pensinyalan *TGF- β* . Kami berhipotesis bahwa genistein adalah agen anti-angiogenik yang kuat dan penerapannya pada terapi tumor menunggu penyelidikan lebih lanjut.^{5,13}

Ringkasan

Isoflavon Genistein dapat dijadikan sebagai terapi suportif imunonutrisi pada pasien kanker payudara dikarenakan memiliki efek untuk memodulasi *receptor hormonal* selain hal tersebut genistein dapat juga menghentikan proses *angiogenesis* dan proses metabolisme sel kanker melalui beberapa jalur.

Simpulan

Kanker payudara adalah salah satu kanker paling umum di Asia. Kejadiannya lebih tinggi di negara-negara yang lebih maju dan kematiannya lebih tinggi di negara-negara yang kurang berkembang. Genistein telah terbukti mengurangi potensi kanker angiogenik dan *metastasis*. Genistein memiliki efek inhibisi pertumbuhan sel kanker dan mengatur transkripsi dan terjemahan gen yang terlibat secara kritis dalam invasi sel tumor dan metastasis *in vitro* dan *in vivo*. Peneliti lain juga menemukan bahwa isoflavon menghambat metastasis tulang sel kanker payudara manusia dalam model tikus, *metastasis* tumor prostat manusia *androgen* yang sensitif. Meskipun genistein dapat menginduksi efek pleiotropik pada sel kanker; Tampaknya genistein itu sendiri mungkin bukan agen yang menarik untuk pengobatan kanker. Untuk mengatasi masalah ini, turunan sintesis isoflavon dengan aktivitas biologis yang kuat harus diselidiki. Singkatnya, genistein memberikan efek penghambatannya pada karsinogenesis, pertumbuhan sel kanker, dan perkembangan kanker. Efek genistein ini diketahui dimediasi oleh mekanisme molekuler melalui regulasi

siklus sel, apoptosis, jalur pensinyalan sel dan faktor transkripsi.

Daftar Pustaka

1. Ghoncheh M, MahdaviFar N, Darvishi E, Salehiniya H. Epidemiology, incidence and mortality of breast cancer in Asia. *Asian Pacific J Cancer Prev.* 2016;17:47-52.
2. Tzou KS. An Introduction to Breast Cancer: Biology, Pathology, and the Latest in Screening and Diagnostic Tools. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2012;5(3):5-6.
3. Kautzky-Willer A, Harreiter J, Pacini G. Sex and gender differences in risk, pathophysiology and complications of type 2 diabetes mellitus. *Endocr Rev.* 2016;37(3):278-316.
4. Kuligowski M, Pawłowska K, Jasińska-Kuligowska I, Nowak J. Isoflavone composition, polyphenols content and antioxidative activity of soybean seeds during tempeh fermentation. *CYTA - J Food.* 2017;15(1):27-33.
5. H.-Q. Li, Y. Luo, C.-H. Qiao. The Mechanisms of Anticancer Agents by Genistein and Synthetic Derivatives of Isoflavone. *Mini-Reviews Med Chem.* 2012;12(4):350-362.
6. Roche company. Breast cancer A guide for journalists on. 2018.
7. Chandrasekharan AA. Pharmacokinetics of Dietary Isoflavones. *J Steroids Horm Sci.* 2013;s12(01):4-11.
8. Anjani SI, Farishal A, Nisa K. Potensi Isoflavon Kedelai sebagai Terapi Tambahan Diare Akut pada Anak Potential of Soy Isoflavones as an Additional Therapy for Acute Diarrhea in Children. 2019;6:394-399.
9. Dimidi E, Cox SR, Rossi M, Whelan K. Fermented Foods: Definitions and Characteristics, Gastrointestinal Health and Disease. *Nutrients.* 2019;11(1806).
10. Fawwaz M, Natalisnawati A, Baits M. Determination of Isoflavon Aglicone in Extract of Soymilk and Tempeh. *Ind J Teknol dan Manaj Agroindustri.* 2017;6(3):152-158.
11. Sarkar F, Adsule S, Padhye S, Kulkarni S, Li Y. The Role of Genistein and Synthetic Derivatives of Isoflavone in Cancer Prevention and Therapy. *Mini-Reviews Med Chem.* 2006;6(4):401-407.
12. Bondesson M, Gustafsson JA. Does consuming isoflavones reduce or increase breast cancer risk? *Genome Med.* 2010;2(12):12-16.
13. Ravindranath MH, Muthugounder S, Presser N, Viswanathan S. Anticancer Therapeutic Potential of Soy Isoflavone, Genistein. 2014;(310).
14. Varinska L, Gal P, MojzisoVA G, Mirossay L, Mojzis J. Soy and breast cancer: Focus on angiogenesis. *Int J Mol Sci.* 2015;16(5):11728-11749.
15. Paul B, Royston KJ, Li Y, et al. Impact of genistein on the gut microbiome of humanized mice and its role in breast tumor inhibition. *PLoS One.* 2017;12(12):1-20.
16. Hadibrata E, Farishal A, Ali Z, Danarto R. Tamsulosin And Sodium Diclofenac as An Effective Therapy To Reduce Pain After Ureteral Stent Removal: A Prospective, Double Blinded Randomized Placebo Controlled Trial Study. *J Iran Urol.* 2020:1-16.
17. Paul B, Li Y, Tollefsbol TO. The effects of combinatorial genistein and sulforaphane in breast tumor inhibition: Role in epigenetic regulation. *Int J Mol Sci.* 2018;19(6).
18. Uifălean A, Schneider S, Ionescu C, Lalk M, Iuga CA. Soy Isoflavones and Breast Cancer Cell Lines: Molecular Mechanisms and Future Perspectives. *Molecules.* 2015;21(1):E13.