

Antioksidan dalam Diet dan Karsinogenesis

Jansen Silalahi

Jurusan Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Sumatera Utara, Medan, Indonesia

ABSTRAK

Pada keadaan normal pergantian dan peremajaan sel akan terjadi sesuai kebutuhan melalui proliferasi sel dan apoptosis (kematian sel terprogram) di bawah pengaruh proto-onkogen dan gen supresor tumor. Perubahan DNA yang terjadi di dalam proto-onkogen dan gen supresor tumor akan mengubah kecepatan proliferasi dan apoptosis. Keadaan demikian dapat menyebabkan proliferasi tanpa terkendali dan berakhir menjadi kanker. Kerusakan oksidatif pada DNA akibat radiasi, radikal bebas dan senyawa oksigen reaktif yang bersifat oksidatif merupakan penyebab penting kanker. Radikal bebas yang dibentuk di dalam tubuh akan menginduksi proses apoptosis yang menyebabkan kematian sel termasuk sel tumor dan berarti menghambat karsinogenesis. Antioksidan adalah peredam radikal bebas, dan secara epidemiologis antioksidan dalam makanan terutama sayur dan buah bersifat protektif terhadap kanker. Akan tetapi hasil penelitian eksperimental tentang hubungan antara antioksidan dan karsinogenesis tidak konsisten. Pendapat yang menyatakan bahwa antioksidan bersifat antikanker masih memerlukan penelitian yang lebih rinci. Fakta yang telah ada menunjukkan bahwa konsumsi suplemen antioksidan tunggal dosis tinggi secara sembarangan perlu dihindari.

PENDAHULUAN

Berdasarkan data epidemiologis, ada hubungan antara meningkatnya konsumsi antioksidan dalam diet dan menurunnya insidensi kanker. Data ini didukung oleh percobaan eksperimental pada sel kultur dan hewan. Dalam hal ini ditemukan bahwa karsinogenesis erat kaitannya dengan kerusakan oksidatif DNA⁽¹⁾. Oleh karena itu adalah rasional jika ada anjuran mengkonsumsi suplemen antioksidan dalam diet untuk mencegah kanker. Walaupun penelitian tentang peran antioksidan pada pencegahan penyakit degeneratif terutama kanker belum tuntas, dan masih terus berlangsung, dewasa ini banyak ditawarkan produk suplemen antioksidan untuk mencegah proses penuaan dan kanker. Survei menunjukkan bahwa konsumsi suplemen antioksidan oleh masyarakat Amerika meningkat tajam; hampir 50% menggunakannya dengan komponen utama vitamin C, vitamin E dan karotenoida. Pada umumnya yang mengkonsumsi suplemen antioksidan adalah individu yang memiliki kepedulian terhadap kesehatan khususnya mereka yang telah

didiagnosis menderita kanker^(1,2). Oleh karena itu perlu ditelusuri peran antioksidan terhadap kesehatan khususnya kanker. Lagipula hasil penelitian eksperimental mengenai sifat protektif antioksidan pada insidensi kanker tidak konsisten. Berikut ini diuraikan peran antioksidan dalam karsinogenesis berdasarkan informasi dan hasil penelitian .

MUTASI GEN DAN KANKER

Kanker dianggap suatu kelompok penyakit seluler dan genetik karena dimulai dari satu sel yang telah mengalami mutasi DNA sebagai komponen dasar gen. Sel-sel yang mengalami kerusakan genetik tidak peka lagi terhadap mekanisme regulasi siklus sel normal sehingga akan terus melakukan proliferasi tanpa kontrol. Mutasi yang terjadi pada DNA di dalam gen yang meregulasi siklus sel (pertumbuhan, kematian dan pemeliharaan sel) akan menyebabkan penyimpangan siklus sel, dan salah satu akibatnya adalah pembentukan kanker atau karsinogenesis. Ada tiga cara atau

faktor penting dalam proses terjadinya mutasi gen yaitu; (1) faktor lingkungan yang meliputi nutrisi, agen infektor, gaya hidup; (2) faktor kebetulan, dan (3) faktor keturunan atau bawaan^(3,4).

Faktor lingkungan seperti gaya hidup dan pola makan berkorelasi dengan insiden kanker; misalnya paparan sinar ultraviolet dengan kanker kulit, merokok dengan kanker paru-paru. Tetapi tidak semua perokok akan mengidap kanker paru-paru atau berjemur akan selalu menderita kanker kulit; berarti ada faktor lain di luar faktor lingkungan yakni kesalahan replikasi DNA dan bawaan^(3,5,6,7).

Adanya faktor kebetulan dapat diterangkan sebagai berikut. Tubuh mengadakan replikasi DNA secara akurat, tetapi masih terjadi kesalahan satu kali dari 10 juta pasangan basa. Kemudian 99,9% dari yang salah dalam replikasi, dikoreksi dan diperbaiki, berarti replikasi DNA yang salah masih ada tersisa. Di samping itu, proses metabolisme normal dalam tubuh menghasilkan radikal bebas yang reaktif dan menimbulkan kerusakan oksidatif terhadap DNA secara terus-menerus. Kanker dapat terjadi akibat akumulasi DNA termutasi dalam gen terutama yang mengatur proses siklus dan pertumbuhan sel. Mekanisme ke tiga cara terjadinya mutasi DNA adalah melalui faktor keturunan atau bawaan, yang menyebabkan 5-10% kanker. Mutasi yang terjadi pada DNA di dalam gen yang meregulasi siklus sel akan mengakibatkan penyimpangan, dan salah satu dampak negatifnya adalah pembentukan kanker atau karsinogenesis^(3,4).

Ada tiga kelompok utama gen yang terlibat dalam regulasi pertumbuhan sel yaitu proto-onkogen, gen penekan tumor (*tumor suppressor gene* = TSG) dan gen *gatekeeper*. Proto-onkogen menstimulasi dan meregulasi pertumbuhan dan pembelahan sel. Gen penekan tumor biasanya menghambat pertumbuhan sel atau menginduksi apoptosis (kematian sel terprogram). Kelompok gen ini dikenal sebagai anti-onkogen, karena berfungsi melakukan kontrol negatif (penekanan) pada pertumbuhan sel. Gen p53 merupakan salah satu dari TSG yang menyandi protein dengan berat molekul 53 kDa. Gen p53 juga berfungsi mendeteksi kerusakan DNA, menginduksi reparasi DNA. Gen *gatekeeper* berfungsi mempertahankan integritas genomik dengan mendeteksi kesalahan pada genom dan memperbaikinya. Mutasi pada gen-gen ini karena berbagai faktor membuka peluang terbentuknya kanker^(3,4).

Pada keadaan normal, pertumbuhan sel akan terjadi sesuai dengan kebutuhan melalui siklus sel normal yang dikendalikan secara terpadu oleh fungsi ketiga gen: proto-onkogen, gen *tumor suppressor* dan gen *gatekeeper* secara seimbang. Jika terjadi ketidakseimbangan fungsi ketiga gen ini, atau salah satu tidak berfungsi dengan baik karena mutasi, maka keadaan ini akan menyebabkan penyimpangan siklus sel. Pertumbuhan sel tidak normal pada proses terbentuknya kanker dapat terjadi melalui tiga mekanisme, yaitu perpendekan waktu siklus sel, sehingga akan menghasilkan lebih banyak sel dalam satuan waktu, penurunan jumlah kematian sel akibat gangguan proses apoptosis, dan masuknya kembali populasi sel yang tidak aktif berproliferasi ke dalam siklus proliferasi. Misalnya, pada kondisi TSG kurang aktif atau proto-onkogen terlalu aktif. Gabungan mutasi dari ketiga kelompok gen ini akan

menyebabkan kelainan siklus sel, yang sering terjadi adalah mutasi gen yang berperan dalam mekanisme kontrol sehingga tidak berfungsi baik, akibatnya sel akan berkembang tanpa kontrol (yang sering terjadi pada manusia adalah mutasi gen p53). Akhirnya akan terjadi pertumbuhan sel yang tidak diperlukan, tanpa kendali dan karsinogenesis dimulai^(3,4,8).

Karsinogenesis berlangsung lama dan dibagi tiga tahap yakni inisiasi, promosi dan perkembangan.

Pada tahap inisiasi sudah terjadi perubahan permanen di dalam genom sel akibat kerusakan DNA yang berakhir pada mutagenesis. Sel yang telah berubah ini tumbuh lebih cepat dibandingkan dengan sel normal di sekitarnya. Pada tahap ini proses mutasi akan mengaktifkan atau menghambat proto-onkogen⁽⁹⁾. Yang mengubah fungsi proto-onkogen dan *tumor suppressor gene* antara lain adalah karsinogen yang mengubah struktur DNA, radiasi yang memicu pembentukan spesies kimia reaktif dan radikal bebas, dan virus. Tahap inisiasi berlangsung dalam satu sampai beberapa hari.

Tahap promosi berlangsung lama bisa lebih dari sepuluh tahun. Suatu proses panjang yang disebabkan oleh kerusakan yang melekat dalam materi genetik di dalam sel. Melalui mekanisme epigenetik akan terjadi ekspansi sel-sel rusak membentuk premalignansi dari populasi multiseluler tumor yang melakukan proliferasi⁽¹⁰⁾. Senyawa-senyawa yang merangsang pembelahan sel disebut promotor atau epigenetik karsinogen.

Pada tahap perkembangan (*progression*), terjadi instabilitas genetik yang menyebabkan perubahan-perubahan mutagenik dan epigenetik. Proses ini akan menghasilkan klon baru sel-sel tumor yang memiliki aktivitas proliferasi, bersifat invasif (menyerang) dan potensi metastatiknya meningkat. Selama tahapan ini, sel-sel maligna berkembang biak menyerbu jaringan sekitar, menyebar ke tempat lain. Jika tidak ada yang menghalangi pertumbuhannya, akan terbentuk dalam jumlah yang cukup besar untuk mempengaruhi fungsi tubuh, dan gejala-gejala kanker muncul. Tahap terakhir ini berlangsung selama lebih dari satu tahun, sehingga seluruh karsinogenesis dapat berlangsung selama dua puluh tahun^(3,9-12).

Insiden kanker pada orang yang lebih tua lebih tinggi daripada orang muda, karena perubahan DNA akibat paparan lingkungan berisiko dan kesempatan akumulasi yang lebih besar seiring dengan bertambahnya usia, oleh karena itu jika timbul kanker pada usia muda patut diselidiki adanya faktor keturunan. Pengenalan lebih dini risiko kanker pada satu keluarga sangat penting untuk manajemen pencegahan dan terapi⁽¹¹⁾. Kemajuan di bidang genetik tidak hanya meningkatkan pemahaman tentang keterkaitan gen dengan penyakit tetapi juga membuka kesempatan yang lebih luas untuk meneliti kerentanan genetik. Tes genetik meliputi analisis DNA, RNA, kromosom, protein, dan metabolit dapat meramalkan atau mendeteksi penyakit. Tes ini biasanya dilakukan terhadap DNA dan kromosom yang diisolasi dari sampel darah atau sel tumor⁽¹³⁾. Tes ini biasanya bermanfaat untuk meramalkan kerentanan terhadap suatu penyakit; juga sangat bermanfaat dalam mengevaluasi risiko penyakit di kalangan keluarga yang salah satu anggotanya mengalami kelainan genetik sehingga jika mungkin dapat diambil langkah-

langkah preventif. Tes genetik juga bermanfaat untuk mengetahui respon seseorang terhadap proses terapi farmakogenetik dan nutrisi di dalam makanan sehari-hari. Nutrien yang berinteraksi di dalam makanan dan interaksi nutrien dengan gen dapat menyebabkan perubahan gen dan selanjutnya menyebabkan perubahan ekspresi gen sehingga respon terhadap nutrisi juga dapat berubah^(8,13).

FAKTOR DIET SEBAGAI PEMICU KANKER

Kanker disebabkan oleh berbagai faktor, tetapi dari aspek lingkungan ada tiga penyebab utama karsinogenesis pada manusia yakni makanan, merokok, dan infeksi. Diet menyebabkan 35% kanker pada manusia dan makanan adalah penyebab utama kematian akibat kanker di Amerika^(10,14). Faktor makanan sebagai penyebab kanker dikelompokkan menjadi dua golongan. Golongan pertama adalah mikrokomponen genotoksik yang menyebabkan kerusakan DNA, dalam golongan ini termasuk senyawa amin heterosiklik yang terbentuk selama memanggang dan menggoreng daging. Paparan nitrosamin dalam daging yang diolah menggunakan natrium nitrit meningkatkan insidensi kanker kolorektal. Kontaminasi Aflatoksin B dalam makanan dapat menimbulkan kanker termasuk kanker hati^(7,10,15).

Golongan ke dua adalah makrokomponen yang jika dikonsumsi dalam jumlah berlebihan akan memicu promosi karsinogenesis. Konsumsi lemak di atas 30% total kebutuhan kalori dapat memicu kanker, sedangkan asupan 20 % justru akan mengurangi risiko kanker. Perbandingan antara asam lemak jenuh dengan lemak tak jenuh juga berperan dalam karsinogenesis; terlalu banyak lemak jenuh atau terlalu banyak lemak tak jenuh ganda (*polyunsaturated fats*) dapat memicu karsinogenesis⁽¹⁰⁾. Walaupun masih memerlukan penelitian yang lebih rinci, kesimpulan sementara berdasarkan *review* atas sejumlah penelitian eksperimental dan beberapa penelitian klinis mengindikasikan bahwa konsumsi suplemen asam lemak omega-3 khususnya *eicosapentaenoic acid* (EPA) dan *docosahexaenoic acid* (DHA) bermanfaat selama terapi kanker. Minuman beralkohol juga dapat memicu terjadinya kanker saluran cerna terutama kanker kolorektal^(7,16).

ANTIOKSIDAN DAN KANKER

Masyarakat yang mengkonsumsi banyak sayur dan buah lebih sehat dengan risiko penyakit degeneratif termasuk kanker yang rendah. Sifat protektif ini diyakini karena kandungan berbagai jenis antioksidan yang terdapat di dalam sayur dan buah^(10,17). Fakta ini sesuai dengan hasil penelitian pada kultur dan hewan percobaan yang menunjukkan bahwa kerusakan oksidatif DNA merupakan bagian dari karsinogenesis. Oleh karena itu adalah logis jika dianjurkan untuk mengkonsumsi antioksidan dalam diet sebagai bagian dari pencegahan kanker. Akan tetapi, sebaliknya di dalam tubuh, diproduksi senyawa oksigen reaktif termasuk radikal bebas (komponen oksidan atau pengoksidasi) untuk menginduksi apoptosis (kematian sel terprogram) yang juga bertujuan terutama untuk membunuh sel-sel kanker. Proses apoptosis ini adalah faktor kritis dalam

mekanisme pengobatan kemoterapi dan radiasi. Barangkali, sebelum pasien kanker mengkonsumsi suplemen antioksidan, hambatan atau inhibisi terhadap apoptosis oleh antioksidan perlu diperhitungkan^(1,2).

Apoptosis terjadi jika *monitor* internal mendeteksi adanya kerusakan atau disfungsi dan memberi signal untuk memulai serangkaian proses (*cascade*) yang akhirnya mengaktifkan *caspases* dan *endonucleases* untuk membunuh sel kanker. Regulasi apoptosis adalah untuk mempertahankan homeostasis normal, menjaga keseimbangan proliferasi dan kematian sel di dalam organ multiseluler. Salah satu fungsi apoptosis adalah mencegah kanker dengan cara mengeliminasi sel-sel preneoplastik dan neoplastik (pertambahan baru yang tak normal)^(1,10). Pada hampir semua proses kematian sel, signal *cascade* terjadi melalui bantuan senyawa oksigen reaktif sebagai molekul pembawa isyarat atau berita (*messenger*). Antioksidan bersifat meredam atau menetralkan radikal bebas dan senyawa oksigen reaktif, dengan demikian antioksidan bersifat menghambat apoptosis. Antioksidan seperti α -tokoferol yang terdapat di dalam kompartemen lipida sel, atau N-asetilsistein, suatu peredam radikal bebas yang berada di dalam fase air sitosol, dapat memperlambat atau menghambat apoptosis, akibatnya akan memicu pertumbuhan kanker. Sebaliknya diperkirakan dengan meniadakan antioksidan dalam makanan mungkin akan menginduksi apoptosis, dengan demikian secara logis akan menekan pertumbuhan kanker^(1,18).

Hasil penelitian Zeisel (2004)⁽¹⁾ menunjukkan bahwa pemberian diet tanpa antioksidan mengurangi ukuran dan jumlah tumor otak pada tikus karena adanya peningkatan apoptosis di dalam tumor. Dengan menggunakan model tikus transgenik yang mengalami karsinogenesis payudara, juga diperoleh kesan bahwa diet tanpa antioksidan menghambat pertumbuhan tumor dan mengurangi metastasis. Dibandingkan dengan tikus kontrol yang diberikan diet standar, tikus dengan diet tanpa antioksidan menunjukkan peningkatan apoptosis lima kali lipat, dan persentase sel-sel tumor yang mengalami mitosis menurun dua kali lipat.

Antioksidan, dengan mencegah kerusakan oksidatif oleh pengaruh oksidan terhadap target (DNA, RNA, protein dan lipida), akan bersifat protektif pada individu yang tidak memiliki sel kanker; akan tetapi dengan menghambat apoptosis, antioksidan akan bersifat memicu terjadinya kanker pada pasien atau seseorang yang menderita kanker karena kerusakan atau perubahan DNA. Inhibisi apoptosis oleh antioksidan dapat menjelaskan mengapa sebagian penelitian yang dilakukan pada perokok berat, antioksidan vitamin E dan β -karoten justru memicu karsinogenesis di paru-paru (diduga sudah terjadi proses awal karsinogenesis akibat merokok sebelum pemberian antioksidan), tetapi menurunkan karsinogenesis di prostat (diduga belum terjadi tumor sebelum diberi antioksidan). Oleh karena itu, walaupun pemberian lebih awal antioksidan mungkin mencegah inisiasi dan perkembangan kanker dengan meredam aktivitas sifat mutagenik radikal bebas, mungkin juga akan meredam radikal bebas yang berperan penting pada peningkatan apoptosis. Ketidakseimbangan ini memungkinkan kecepatan proliferasi dalam tumor melebihi kemampuan untuk apoptosis yang berakhir dengan karsinogenesis^(1,10).

KESIMPULAN

Peranan ganda antioksidan pada proses karsinogenesis belum diketahui dengan jelas. Walaupun penelitian eksperimental tentang hubungan antara suplemen antioksidan tunggal dosis tinggi dan karsinogenesis menunjukkan hasil yang tidak konsisten, data epidemiologis masih memperlihatkan manfaat makanan sehari-hari khususnya sayur dan buah yang kaya antioksidan dalam mengurangi risiko kanker. Hasil ini mungkin disebabkan efek kombinasi dari berbagai jenis antioksidan dalam sayur dan buah dengan dosis rendah tanpa efek samping dari masing-masing antioksidan dibandingkan dengan antioksidan tunggal dosis tinggi. Tampaknya sangat beralasan untuk mempertimbangkan potensi risiko atau manfaat antioksidan dosis tinggi secara kasus per kasus, dan konsumsi sembarangan suplemen antioksidan tunggal dosis tinggi harus dihindari.

KEPUSTAKAAN

1. Zeisel SH. Antioxidants Suppress Apoptosis. *J Nutr.* 2004;134(11): 3179S-3180S.
2. Rock CL, Newman VA., Nuehouser,ML, Major J, Barnett MJ. Antioxidant Supplement Use in Cancer Survivor and the General Population. *J Nutr.* 2004; 134 (11): 3194S-3195S.
3. McKelvey KD, Evans JP. Cancer Genetics in Primary Care. *J Nutr.* 2003; 133 (11S-I): 3767S-3772S.
4. Gondhwarjo S. Proliferasi Sel dan Keganasan. *Maj. Kedokt. Indon.* 2004; 54(7): 289-299.
5. Milner JA. Molecular Targets for Bioactive Food Components. *J Nutr.* 2004. 134(9): 2492S-2498S.
6. Go VW, Butrum RR, Wong DA. Diet, Nutrition, and Cancer Prevention: The Postgenomic Era. *J Nutr.* 2003. 133 (11S-I): 3830S-3836S.
7. Nowell SA, Ahn J, Ambrosone CB. Gene-Nutrient Interaction in Cancer Etiology. *Nutr. Rev.* 2004; 62 (11): 427-434.
8. Walker WA, Blackburn G. Symposium Introduction: Nutrition and Gene Regulation. *J Nutr.* 2004; 134(9): 2434S-2436S.
9. McKee T, McKee JR. Biochemistry. *The Molecular Basis of Life.* 3rd ed. Singapore: McGrawHill. 2003: 656-657.
10. Lee KW, Lee HJ, Lee CY. Vitamins, Phytochemicals, Diets and Their Implementation in Cancer Chemoprevention. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* 2004; 44: 437-447.
11. Wardlaw GM, Kessel MW. *Perspective in Nutrition.* 5th ed. Singapore: McGrawHill. 2002: 412-415.
12. Silalahi J, Tambunan ML. Zat Bersifat Antikanker di Dalam Makanan. *Medika;* 2003; 39 (7): 440-446.
13. Keku TO, Burris TR, Millikan R. Gene Testing: What the Health Professional Needs to Know. *J Nutr.* 2003; 133 (11S-I): 3754S-3757S.
14. Kritchevsky D. Diet and Cancer: What's Next? *J Nutr.* 2003; 133 (11S): 3827S-3829S.
15. Cassens RG. Use of Sodium Nitrite in Cured Meats Today. *Food Technol.* 1995. July: 72-80.
16. Hardman WE. (n-3) Fatty Acids and Cancer Therapy. *J Nutr.* 2004; 134 (12S): 3427S-3430S.
17. Wargovich MJ, Cunningham JE. Diet, Individual Responsiveness and Cancer Prevention. *J Nutr.* 2003; 133 (7S): 2400S-2403S.
18. Borek C. Antioxidants and Radiation Therapy. *J Nutr.* 2004; 134(11): 3207S-3209

Don't fly till your wings are fledged