



**POTENSI METABOLIT AKTIF DALAM SAYURAN CRUCIFEROUS UNTUK MENGHAMBAT PERTUMBUHAN SEL KANKER**

**Tesya Agustin**

Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung, Jl. Prof. DR. Ir. Sumatri Brojonegoro No.1, Gedong Meneng, Kec. Rajabasa, Kota Bandarlampung, Lampung, Indonesia 35145  
[agustintesya@gmail.com](mailto:agustintesya@gmail.com) (+628989167599)

**ABSTRAK**

Kanker merupakan penyakit keganasan akibat adanya pertumbuhan sel-sel abnormal pada jaringan tubuh yang tidak terkoordinasi. Kanker menjadi kasus yang paling banyak menyebabkan kematian di Indonesia. Beragam pendekatan terapeutik telah dikembangkan namun toksisitas dari efek pengobatan kanker berdampak negatif terhadap pasien. Para peneliti tengah gencar melakukan penelitian terhadap produk pangan yang mengandung manfaat kesehatan, salah satunya sayuran cruciferous. Sayuran cruciferous merupakan jenis makanan yang memiliki kandungan nutrisi tinggi dan memiliki manfaat terhadap kesehatan, baik pencegahan dan penanganan suatu penyakit. Senyawa yang terkandung di dalamnya mampu melawan sel kanker dengan efek samping yang minimal. Tujuan dari penulisan artikel ini adalah untuk mengetahui kandungan metabolit aktif dalam sayuran cruciferous yang dapat menghambat pertumbuhan sel kanker sehingga sayuran ini dapat dimanfaatkan dalam pencegahan dan penanganan kanker. Metode yang digunakan adalah *literature review* dengan kriteria inklusi jurnal ilmiah internasional sepuluh tahun terakhir (2011-2020) yang diakses melalui situs web terpercaya. Dari pencarian pada situs NCBI, Elsevier, Pubmed, dan situs lainnya, diperoleh 1225 artikel yang sesuai kata kunci pada rentang waktu 2011-2020 dan hanya sekitar 31 artikel yang dianggap relevan. Analisis dilakukan dengan metode *systematic literature review* dengan menelaah, mengidentifikasi, mengkaji, dan menyajikannya. Hasil yang didapatkan adalah metabolit aktif dalam sayuran cruciferous berupa sulforafan, erusin, dan indole-3-carbinol mempunyai pengaruh terhadap sel kanker. Senyawa metabolit aktif tersebut mampu melawan sel kanker dengan mekanisme aksinya yang efektif sehingga sayuran cruciferous berpotensi dalam menghambat pertumbuhan sel kanker.

*Kata kunci:* kanker; pencegahan; penanganan; sayuran cruciferous

***THE POTENTIAL OF ACTIVE METABOLITES IN CRUCIFEROUS VEGETABLES TO INHIBIT THE GROWTH OF CANCER CELLS***

***ABSTRACT***

*Cancer is a malignant disease caused by the uncoordinated abnormal cells growth in body tissues. Cancer is the most common cancer case that causes deaths in Indonesia. Various therapeutic approaches have been developed but the toxicity from the effects of cancer treatment has a negative impact to the patients. Researchers are intensively conducting research on food products that contain health benefits, one of them is cruciferous vegetables. Cruciferous vegetables are a type of food that have a high nutritional content and health benefits, both in preventing and treating a disease. The compounds contained in it are able to fight cancer cells with minimal side effects. The purpose of writing this article is to determine the role of cruciferous vegetables as an inhibitor of cancer cell growth in order to be used in prevention and treatment of cancer. The method used is a literature review with the inclusion criteria of international scientific journals in the last ten years (2011-2020) accessed through a trusted site. The search results on the NCBI, Elsevier, Pubmed, and other sites, 1225 articles*

*obtained that match keywords in the 2011-2020 period and only 31 articles were considered relevant. The analysis was carried out using the systematic literature review by identifying, examining, assessing, and presenting it. The results obtained were that the active metabolites in cruciferous vegetables in the form of sulforafan, erucine, and indole-3-carbinol had an effect on cancer cells. These active metabolites are able to fight cancer cells with their effective mechanism of action so that cruciferous vegetables have the potential to inhibit the growth of cancer cells.*

*Keywords: cancer; cruciferous vegetables; prevention; treatment*

## **PENDAHULUAN**

Kanker adalah penyakit keganasan yang terjadi pada jaringan tubuh dimana terdapat sel-sel abnormal yang tumbuh secara berlebihan dan tidak terkoordinasi. Maka dari itu, kanker menjadi salah satu masalah kesehatan dengan dampak kematian terbanyak di dunia. Data Globocan menerangkan bahwa terdapat 18,1 juta kasus baru dengan angka kematian 9,6 juta di tahun 2018, dimana 1 dari 5 pria dan 1 dari 6 wanita di dunia mengidap kanker (Kementrian Kesehatan RI, 2019).

Prevalensi kanker di Indonesia tertinggi untuk pria adalah kanker paru yakni sebesar 19,4 per 100.000 penduduk dengan rata-rata kematian 10,9 per 100.000 penduduk dan untuk wanita adalah kanker payudara yakni sebesar 42,1 per 100.000 penduduk dengan rata-rata kematian 17 per 100.000 penduduk. Berdasarkan data Riskesdas, prevalensi kanker di Indonesia menunjukkan adanya peningkatan dari tahun 2013 sebesar 1,4 per 100 penduduk menjadi 1,79 per 1000 penduduk di tahun 2018. Data yang dimaksud adalah semua jenis kanker yang didiagnosis oleh dokter (Kementerian Kesehatan RI, 2018).

Upaya pencegahan dan pengendalian terhadap kanker tengah gencar dilakukan oleh pemerintah. Berbagai upaya dan metode deteksi dini serta penatalaksanaan komprehensif telah disusun dan ditujukan pada orang-orang beresiko. Dalam rangka

mengoptimalkan upaya pencegahan dan pengendalian kanker di Indonesia, perlu adanya upaya masif dari seluruh pihak baik pemerintah maupun masyarakat dalam pencegahan dan pengendalian kanker (Kementrian Kesehatan RI, 2019).

Dalam dekade terakhir ini, penelitian terhadap berbagai upaya pencegahan tengah dilakukan. Para peneliti sedang memfokuskan diri pada efektivitas produk makanan natural yang mengandung nutrisi dan manfaat farmasi. Hasilnya bertujuan untuk mencegah dan mengendalikan kanker tanpa menimbulkan efek samping yang tidak diharapkan. Salah satu makanan yang menjadi fokus peneliti sebagai agen antikanker adalah sayuran cruciferous. Sayuran cruciferous merupakan kelompok sayuran dari family Brassicaceae yang diperkaya nutrisi, seperti carotenoid, citamin C, vitamin E, vitamin K, folat, dan mineral (AKG, 2018). Selain itu, kandungan fitokimianya tak kalah ampuh dengan antikanker yang lain sehingga menjadikan sayuran cruciferous sebagai bahan makanan yang dikonsumsi paling utama oleh penderita kanker atau pun yang beresiko. Jenis-jenis sayuran cruciferous diantaranya kubis, brokoli, lobak, pok coy, kembang kol, dan taoge (National Cancer Institue, 2012).

Sayuran cruciferous dikenal sebagai sayuran silangan dengan kandungan

serat tinggi dan bahan kimia berupa sekelompok zat yang disebut glukosinolat. Selama proses pengunyahan dan pencernaan makanan, glukosinolat dalam sayuran silangan dipecah untuk membentuk senyawa aktif secara biologis, seperti indoles, nitril, tiosianat, dan isotiosianat. Indole dan sulforafan (bentuk pecahan dari isotiosianat) menunjukkan penghambatan terhadap perkembangan kanker di beberapa organ pada hewan coba, termasuk kandung kemih, payudara, usus besar, hati, paru-paru, dan perut (Hayes et al., 2008).

Potensial aksi senyawa ini dalam mencegah kanker dilakukan melalui aktivitas perlindungan sel dari kerusakan DNA, penonaktifan karsinogen, efek antivirus dan antibakteri, efek anti-inflamasi, kematian sel (apoptosis), dan penghambatan pembentukan pembuluh darah tumor, serta migrasi sel tumor. Hal ini telah dibuktikan juga efektivitasnya pada manusia. Para peneliti telah menyelidiki kemungkinan adanya hubungan antara asupan sayuran silangan dan kanker. Oleh karena itu, konsumsi sayuran yang lebih tinggi secara umum dapat melindungi dari berbagai macam penyakit, termasuk beberapa jenis kanker (Royston et al., 2016).

Permasalahan utama pada kanker adalah kemampuan sel-selnya untuk menggunakan sifat epigenetic dalam pertumbuhan dan penyebaran sel abnormal yang berkelanjutan sehingga proliferasi sel tidak terkontrol. Pencegahan terhadap proliferasi seluler dan induksi apoptosis merupakan mekanisme yang dimiliki oleh metabolit aktif dalam sayuran cruciferous. Keberadaannya sekarang ini pun dinilai sangat menjanjikan untuk meningkatkan

remediasi kanker. Begitu pula dengan konsumsi molekul indol dan isotiosianat menunjukkan keberhasilan kemoterapi berbasis hormon dan non-hormon (Sakao & Singh, 2012; Suppipat et al., 2012).

Bidang pangan fungsional dengan kombinasi ke dalam regimen pengobatan modern pun memiliki potensi besar dalam pemeliharaan kesehatan. Kombinasi keduanya dimana konsumsi pangan natural menjadi kunci pencegahan kanker melalui modifikasi epigenetik pada histon. Sudah banyak penelitian menunjukkan bahwa sayuran silangan tidak hanya merupakan sumber nutrisi penting, tetapi juga berperan dalam penghapusan kanker sebagai penyakit yang mengancam nyawa (Suppipat et al., 2012). Salah satu contoh, studi khusus yang menunjukkan pengaruh sulforafan dalam kanker payudara karena memiliki efek pada reseptor estrogen menjadi terobosan baru dalam pemahaman yang lebih baik mengenai pengobatan kanker payudara. Hal ini menginisiasi terapi berbasis hormon melalui kombinasi brokoli dan sayuran cruciferous lainnya ke dalam makanan manusia (Li et al., 2013).

Berdasarkan pemaparan tersebut, terkait dengan ganasnya perkembangan sel kanker dan aktifnya kandungan sayuran cruciferous, maka disini penulis akan mengkaji hubungan antara konsumsi sayuran cruciferous terhadap pertumbuhan sel kanker, potensial aksinya, serta keefektivan mekanisme dalam melawan sel kanker itu sendiri. melalui berbagai literatur, penulis menganalisis bahwa banyak sekali jenis sayuran cruciferous dengan kandungan metabolit aktif yang tinggi dapat digunakan dalam berbagai jenis kanker yang berbeda.

## METODE

Metode yang digunakan adalah *literature review* dengan langkah analitis meringkas topik dari berbagai sumber pustaka dengan tujuan untuk menambah pemahaman topik yang dibahas. Pengumpulan sumber data yang digunakan dalam artikel ini terdiri dari sumber data primer berupa jurnal ilmiah, baik nasional maupun internasional sepuluh tahun terakhir (2011-2020) dan sumber tersier berupa situs web terpercaya. Penelusuran sumber data dilakukan melalui situs Pubmed, NCBI, Elsevier, dan situs lainnya. Kata kunci yang digunakan diantaranya *cruciferous vegetable*, *cancer prevention*, *cruciferous and cancer*, dan sebagainya. Kriteria inklusi pada jurnal ini yaitu artikel dan jurnal ilmiah yang membahas tentang sayuran cruciferous yang dapat digunakan sebagai pencegahan maupun terapi pada kanker dan jurnal yang termasuk dalam rentang waktu antara 2011 sampai 2020.

Melalui pencarian, diperoleh 1225 artikel yang sesuai kata kunci pada rentang waktu sepuluh tahun terakhir (2011-2020) dan hanya sekitar 31 artikel yang dianggap relevan. Analisis dilakukan dengan metode *systematic literature review* dengan menelaah, mengidentifikasi, mengkaji, dan menyajikannya. Sebelum proses penyajian, terlebih dahulu dilakukan penggabungan, pengkajian kembali materi yang diterangkan sebelumnya, dan bandingkan hasil yang disajikan artikel untuk selanjutnya penarikan kesimpulan yang sesuai.

## HASIL

Berbagai studi menunjukkan konsentrasi glukosinolat sebagai kandungan senyawa aktif dalam sayuran cruciferous dipaparkan dalam Tabel 1. Sementara itu, beberapa diantaranya menunjukkan bahwa sayuran cruciferous efektif dalam pencegahan dan pengendalian berbagai tipe kanker yang dirangkum dalam Tabel 2.

Tabel 1.

Konsentrasi glukosinolat dalam sediaan sayuran cruciferous (Royston et al., 2016)		
Sayuran cruciferous	Jumlah per Sediaan	Glukosinolat
Kubis Brussels	50 g	123 mg
Brokoli	50 mg	30,5 mg
Kubis	50 mg	54,5 mg
Bunga kol	50 g	31 mg

Tabel 2.

Sayuran Cruciferous yang dimanfaatkan dalam pencegahan dan pengendalian kanker				
Jenis Sayuran	Metabolit Aktif	Sasaran Kanker	Mekanisme	Referensi
Brokoli, kembang kol, kubis, kangkung	Sulforafan (Glukorafanin)	Kanker Prostat	Aktivitas penurunan proliferasi sel, peningkatan apoptosis, perubahan level protein regulator autofagi, dan penekanan biokimia epitel	(Vyas et al., 2014)
		Kanker kolon	Menghasilkan inhibitor dan menghentian siklus sel, diferensiasi, dan apoptosis sel kanker	(Rajendran et al., 2011)

Jenis Sayuran	Metabolit Aktif	Sasaran Kanker	Mekanisme	Referensi
		Kanker kandung kemih	Menginduksi apoptosis ekstrinsik dan intrinsik melalui aktivasi kaspase-8 dan kaspase-9	(Park et al., 2014)
		Kanker payudara	Menghambat proliferasi , apoptosis sel MCF-7, dan regulasi ekspresi reseptor endogen, menekan kompleks CDK4	(Meeran et al., 2012) (Burnett et al., 2017)
		Kanker ovarium	Meningkatkan sensitasi kemoterapi, mengurangi kapasitas proliferasi, menginduksi penghentian siklus sel, migrasi, invasi, dan apoptosis sel kanker	(Pastorek et al., 2015)
Arugula ( <i>Eruca sativa</i> )	Erusin (Glukoserusin)	Kanker pankreas	Mendorong pelepasan H2S yang dapat menghambat proliferasi sel kanker dan menghambat migrasi sel	(Citi et al., 2019)
		Kanker payudara	Menurunkan metastasis sel tumor	(Kaczyńska & Herman-Antosiewicz, 2017)
		Kanker hati (HCC)	Menghambat pertumbuhan sel tumor	(Lu et al., 2014)
Brokoli, kale, Brussel, dan bunga kol	Indole-3-carbinol (Glukobrasikin)	Kanker payudara	Menekan perkembangan kanker melalui regulator negative estrogen, menginduksi penghentian siklus sel, dan ekspresi sel MCF-7	(Caruso et al., 2014)
		Kanker pankreas	Menginduksi penurunan regulasi miRNA-21 dan mencegah resistensi kemoterapi	(Paik et al., 2013)
		Kanker kolo-rectal	Menghambat pensinyalan PI3K/AKT sehingga meningkatkan apoptosis, menurunkan pertumbuhan dan proliferasi sel kanker	(Danielsen, 2015)

## PEMBAHASAN

### Sayuran Cruciferous

Sayuran cruciferous adalah tanaman silangan yang termasuk ke dalam anggota tumbuhan berbunga. Kata “cruciferae” memiliki arti “pembawa silangan” yang berasal dari ciri khas

tanaman ini yang memiliki susunan empat kelopak bunga menyerupai tanda silang. Sayuran Cruciferous ditemukan pada semua zona iklim sedang hingga tropis dan mayoritas terdapat di kawasan Laut Tengah (Katz & Weaver, 2003).

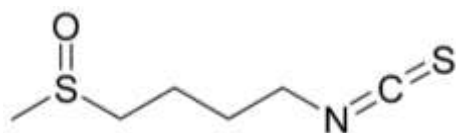
Sayuran cruciferous memiliki taksonomi sebagaimana makhluk hidup pada umumnya. Klasifikasinya ini berasal dari kingdom *Plantae* (tumbuhan), subkingdom *Tracheobionta* (tumbuhan berpembuluh), super divisi *Spermatophyta* (menghasilkan biji), divisi *Magnoliophyta* (tumbuhan berbunga), kelas *Magnoliopsida* (berkeping dua/dikotil), subkelas *Dilleniidae*, ordo *Capparales*, famili *Brassicaceae*, subfamili *Cruciferae*. Tanaman ini terdiri dari 350 marga dengan 3000 spesies (Katz & Weaver, 2003).

Sayuran cruciferous dibudidayakan secara luas sehingga terdiri dari banyak marga, spesies, dan kultivar yang ditumbuhkan untuk produksi pangan. Yang paling umum adalah spesies *Brassica oleracea*, termasuk didalamnya kangkung, kubis, kubis Brussel, kohlrabi, brokoli, dan kembang kol. Genus lain yang juga masih umum diantaranya sawi (*B. nigra*), sawi putih (*B. rapa*), dan minyak lobak (*B. napus*) (Katz & Weaver, 2003).

Sayuran cruciferous yang dicerna dalam tubuh akan menghasilkan glukosinolat yang dipecah menjadi sulforafan, indole-3-carbinol, nitrit, dan tiosaianat.

Senyawa sulforafan dikenal dengan kemampuannya menghambat perkembangan sel kanker. Sel kanker terjadi akibat adanya pertumbuhan sel abnormal yang tidak terkontrol dalam tubuh. Sel kanker sendiri memiliki molekul histone dimana aktivitasnya dapat menghambat pencegahan sel yang membelah secara tidak terkendali. Oleh karena itu, senyawa-senyawa dalam sayuran cruciferous memiliki kemampuan dalam menekan penghambatan tersebut (AKG, 2018).

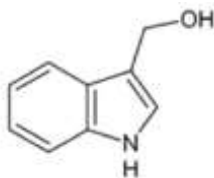
Gambar 1, Sayuran cruciferous mengandung molekul bioaktif yang dapat membunuh sel kanker dengan bioprekursornya berupa glukorafan. Glukorafan yang berasal dari brokoli, kol rabi, bunga kol, dan kubis, akan dicerna dalam tubuh dan menghasilkan sulforafan. Sulforafan memiliki kemampuan untuk megintervensi kaarsinogenesis berbagai stadium melalui modulasi ataupun regulasi mekanisme seluler dan membunuh sel kanker dengan merusak DNA. Penelitian terdahulu menunjukkan bahwa konsumsi brokoli berusia 3 hari yang kaya glukorafan dengan dosis 70 g/hari selama 2 bulan dapat mengurangi stres oksidatif dan memiliki aktivitas kemopreventif hewan percobaan dan manusia (Yanaka et al., 2009).



Gambar 1. Metabolit Aktif dalam Sayuran Cruciferous Sulforafan (Mandrich & Caputo, 2020).



Gambar 2. Erucin (Mandrich & Caputo, 2020)



Gambar 3. Indole-3-Carbinol (Mandrich & Caputo, 2020)

Mekanisme aksi sulforafan dalam melawan sel kanker adalah dengan menghambat enzim fase I yang berperan dalam aktivasi pro-karsinogen, seperti sitokrom P450 (CYP) yang berperan penting dalam proses transformasi dan bioaktivasi pro-karsinogen menjadi karsinogen. Selain itu, senyawa ini juga menginduksi enzim fase II yang bertanggung jawab dalam pengeliminasian mutagen dan berperan dalam proses detoksifikasi. Hal ini menjadikan sulforafan dikenal sebagai kemopreventif yang baik, dengan mengaktifkan apoptosis, menginduksi penghentian siklus sel, dan penghambatan jalur NF $\kappa$ B (Tortorella et al., 2015).

Sulforafan merupakan hasil cerna isotiosianat yang berasal dari glukosinolat precursor glukorafanin yang terdapat dalam sayuran cruciferous dan dikenal sebagai agen antikanker. Sulforafan menginduksi apoptosis melalui aktivitas jalur pro-apoptosis. Kematian sel terprogram atau apoptosis merupakan sebuah mekanisme yang penting dalam regulasi proliferasi sel, baik secara fisiologis maupun patologis. Konsumsi sulforafan dapat menginduksi perubahan Histone deasetilase (HDAC) pada sel kanker kolon manusia. HDAC inhibitor yang dihasilkan akan menginduksi penghentian siklus sel, diferensiasi, dan apoptosis sel kanker. Beberapa diantaranya memiliki aktivitas anti-inflamasi (Rajendran et al., 2011).

Sulforafan [1-isotiosianat-4-(metilsulfinil)-butana] merupakan suatu

molekul yang melakukan aktivitas pencegahan secara efektif terhadap kanker. Pada studi Vyas (2013), menunjukkan bahwa administrasi oral 6  $\mu$ mol sulforafan sebanyak tiga kali dalam seminggu dapat menghambat karsinogenesis prostat stadium awal secara signifikan tanpa menimbulkan efek samping. Mekanisme aksinya ditunjukkan melalui aktivitas penurunan proliferasi sel, peningkatan apoptosis, dan penekanan komponen biokimia pada transisi epitel mesenkim. Pemberantasan sel kanker yang tumbuh secara ganas oleh sel tubuh itu sendiri dilakukan melalui proses autofagi. Pada kanker prostat, sulforafan meningkatkan regulasi, proses, dan pengrekrutan ke autofagosom rantai ringan sehingga terjadi perubahan level protein pada regulator autofagi (Vyas et al., 2014).

Sulforafan terbukti memiliki kemampuan memodulasi jalur apoptosis ekstrinsik dan intrinsik, meningkatkan produksi ROS, dan pengaturan terhadap ekspresi gen (Tortorella et al., 2015). Pada kanker kandung kemih, induksi apoptosis dilakukan melalui aktivasi caspase-8 dan caspase-9, dimana keduanya berperan aktif dalam jalur apoptosis ekstrinsik dan intrinsik (Park et al., 2014), sama halnya dengan kanker payudara. Regulasi ekspresi reseptor endogen dalam sel kanker menjadi mekanisme kemopreventif lain dari sulforafan. Pada sel kanker payudara, sulforafan berpotensi menghambat proliferasi sel kanker akibat penyimpangan ekspresi reseptor

hormon ER dalam sel kanker MCF-7 (Meeran et al., 2012).

Studi yang dilakukan oleh Cao et al. (2018), terbukti bahwa estrogen dapat memicu metabolisme purin sehingga meningkatkan biogenesis DNA dan menjadi nutrisi yang penting bagi sel kanker payudara (MCF-7). Maka, peran sulforafan disini adalah mengurangi metabolisme purin sehingga menghambat pertumbuhan tumor (Cao et al., 2018). Studi sebelumnya menunjukkan bahwa konsumsi sulforafan dapat mengurangi ukuran tumor pada kanker payudara hewan pengerat. Hal ini berkaitan dengan peran sulforafan dalam menekan kompleks siklin-dependen kinase tipe D4 (CDK4) melalui penurunan regulasi ekspresi gen (Tortorella et al., 2015).

Efek antikanker dari sulforafan dan fitokimia bioaktif lainnya dari jenis nutrasetikal telah diteliti dalam kombinasi dengan terapi konvensional dapat mengobati kanker payudara (Burnett, 2017). Penelitian yang dilakukan Cao et al. (2018), menunjukkan bahwa kombinasi sulforafan (50 mg/kgBB setiap hari) dan docetaxel (10 mg/kgBB sekali per 7 hari) memicu penurunan volume tumor primer (pengurangan 92,5% dibandingkan kontrol) dan menghambat populasi sel induk kanker secara sinergis jika dibandingkan dengan konsumsi docetaxel saja (Aumeeruddy & Mahomoodally, 2019; Cao et al., 2018).

Jika diulas lebih dalam lagi, selain bermanfaat dalam mekanisme penghancuran dan penghambatan sel kanker, sulforafan juga berperan dalam penanganan pada pasien kanker itu sendiri. Untuk pasien kemoterapi, sulforafan dapat meningkatkan

kepekaan sel kanker yang semula resisten. Sebagai contoh, sulforafan dapat mengatasi resistensi adriamisin dan cisplatin pada kanker ovarium sehingga dosis senyawa kemoterapi dan efek samping dapat berkurang (Pastorek et al., 2015). Hal ini juga didukung dengan kemampuan sulforafan dalam mengurangi kapasitas proliferasi sel kanker ovarium manusia (SKOV3) dan tikus (C3 dan T3) dengan menurunkan regulasi siklin D1 dan siklin dependen kinase 4 dan 6 (CDK4 dan CDK 6). Oleh karenanya, sulforafan dapat menginduksi penghentian siklus sel, migrasi, invasi, dan apoptosis sel kanker ovarium (Cheng et al., 2019; Chuang et al., 2013).

Gambar 2, Erusin merupakan isothiocyanat yang berasal dari senyawa glukosinolat glukoserusin dan terkandung dalam jumlah tinggi dalam roket liar (*Eruca sativa*). Biotransformasi sulforafan menurunkan erusin melalui reduksi atom belerang dalam tubuh manusia dan dijelaskan sebagai senyawa pelepas Hidrogen Sulfida (H<sub>2</sub>S). H<sub>2</sub>S sendiri memiliki peran dalam regulasi pertumbuhan sel. Studi yang dilakukan Lee dkk. (2011), menjelaskan bahwa pada konsentrasi 400 – 800 µM H<sub>2</sub>S dapat menurunkan kelangsungan hidup sel kanker pada beberapa jenis sel kanker manusia berbeda (Lee et al., 2011; Paik et al., 2013)

Konsentrasi H<sub>2</sub>S yang rendah mampu memicu proliferasi sel sehingga meningkatkan pertumbuhan kanker. Sedangkan pada konsentrasi tinggi, H<sub>2</sub>S memiliki kemampuan dalam menghambat proliferasi sel, angiogenesis, dan migrasi pada beberapa jenis kanker manusia. Hal inilah yang menjadikan konsentrasi penting untuk diperhatikan. Pengobatan

jangka panjang dengan H<sub>2</sub>S konsentrasi tinggi dapat menghambat proliferasi sel tumor sehingga H<sub>2</sub>S efektif apabila digunakan sebagai terapi antikanker (Hellmich et al., 2015).

Penelitian terbaru menjelaskan bahwa erucin mampu mendorong pelepasan H<sub>2</sub>S di dalam sel adenokarsinoma pankreas yang paling agresif sekalipun, hanya saja tetap bergantung pada konsentrasi (Citi et al., 2019). Selain itu, Erusin yang dikombinasikan dengan lapatinib mampu menurunkan metastasis sel tumor payudara dan memiliki fenotip yang resistan terhadap obat (Kaczyńska & Herman-Antosiewicz, 2017) sehingga aktivitas kemopreventifnya cukup efektif terutama dalam menurunkan pertumbuhan sel kanker pada *Hepatocellular carcinoma* (HCC) (Lu et al., 2014).

Gambar 3, Indole-3-carbinol adalah senyawa yang berasal dari glukosinolat glukobrasikin dalam brokoli, kubis, bunga cauli, dan kangkung. Studi oleh Wang (2015), mencit yang diberi perlakuan selama 4 minggu dengan dosis 25 mg/kgBB Indole-3-Carbinol pada ukuran tumor yang mencapai 50 mm<sup>3</sup>, memiliki aktivitas antiproliferasi pada beberapa sel kanker. Percobaan difokuskan pada sel karsinoma hepatoseluler dan menunjukkan efek antiproliferasi dari Indole-3-carbinol. Kelangsungan hidup sel HCC secara signifikan berkurang tergantung dosis saat diobati dengan Indole-3-carbinol pada 50 dan 100µM. Penilaian kualitatif menunjukkan kematian sel melalui peningkatan apoptosis secara signifikan yang diinduksi oleh Indole-3-carbinol (Wang et al., 2015).

Indole-3-carbinol berfungsi sebagai antioksidan alami sehingga dapat

menekan perkembangan kanker. Hal ini didukung dengan fungsi dari Indole-3-carbinol ini sendiri yakni sebagai regulator negative estrogen dimana estrogen berperan penting dalam peningkatan ukuran tumor pada pasien kanker payudara. Molekul ini dapat menginduksi penghentian siklus sel dengan menekan ekspresi sel kanker payudara MCF-7 dan menyebabkan kematian sel melalui apoptosis Estrogen Reseptor (ER)-positif sel kanker payudara (Caruso et al., 2014).

Pada kanker pankreas, Indole-3-carbinol menginduksi penurunan regulasi miRNA-21 yang biasanya memiliki ekspresi berlebihan dalam sel kanker. Maka, dengan adanya penurunan regulasi ini, akan terjadi peningkatan sensitivitas dan sitotoksitas sel kanker dapat mencegah resistensi sel kanker terhadap kemoterapi. Dengan kata lain, indole-3-carbinol dapat menurunkan tingkat resistensi sel kanker terhadap kemoterapi dan meningkatkan sitotoksitas terhadap sel kanker itu sendiri (Paik et al., 2013).

Proteksi terhadap kerusakan sel akibat radikal bebas juga difasilitasi oleh Indole-3-carbinol. Mutasi dan penghapusan PTEN, serta ekspresi berlebih dari IGF2 terjadi pada kanker kolon ataupun kolorektal. Adanya penyimpangan genetik menyebabkan hiperaktivitas PI3K/AKT yang ditemukan pada 40% kasus tumor usus besar (kolon/kolorektal). Pensinyalan PI3K/AKT menyebabkan penurunan apoptosis, perangsangan pertumbuhan sel, dan peningkatan proliferasi sel kanker. Oleh karena itu, aktivitas proteksi yang dilakukan oleh Indole-3-carbinol dengan menghambat jalur ini sangat diperlukan dalam aktivitasnya sebagai antikanker (Danielsen, 2015).

### **Sayuran Cruciferous dan Kanker**

Banyak penelitian telah berkontribusi pada penambahan produk makanan sebagai bentuk remediasi kanker. Sayuran cruciferous kaya akan berbagai metabolit aktif yang memiliki efek negatif terhadap beberapa jalur perkembangan dan penyebaran sel kanker. Sayuran ini dipercaya memiliki sifat anti-proliferasi dan anti-tumorigenesis. Sayuran cruciferous dengan prekursor glukosinolat menghasilkan isotiosianat seperti sulforafan, erusin, dan indole-3-carbinol. Mayoritas kasus kanker ditandai dengan ekspresi HDAC yang berlebihan dan ekspresi miRNA yang salah. Proses ini pun dapat dihambat dan diatur kembali sedemikian rupa dengan molekul dalam sulforafan, erusin, dan indol-3-carbinol. Terlebih lagi, kombinasi dari senyawa ini mampu menurunkan pertumbuhan sel yang tidak terkontrol dan meningkatkan kematian sel terprogram (Hayes et al., 2008).

Pentingnya konsumsi sayuran cruciferous dijadikan pola makan keseharian dengan peranan glukosinolat di dalamnya mampu meningkatkan kesehatan. Namun, farmakokinetik dari senyawa bioaktif glukosinolat bergantung pada berbagai faktor lain, diantaranya, kandungan mirosinase aktif, sediaan, dan pola genetik manusia. Sifat kemopreventif sulforafan dan kombinasinya dengan terapi yang relevan diperlukan evaluasi secara klinis. Itulah alasan yang membuat FDA belum menyetujui kandungan bioaktif sayuran cruciferous sebagai pengobatan penyakit manusia, termasuk kanker (Tortorella et al., 2015).

Dalam pembahasan di atas, banyak dijelaskan efek antikanker yang diberikan oleh sayuran cruciferous terhadap berbagai jenis kanker yang

berbeda. Penelitian menunjukkan bahwa senyawa turunan glukosinolat mempunyai kemampuan dalam menekan karsinogenesis, perkembangan tumor, dan progresi sel. Selain itu, regulasi proliferasi sel, siklus sel, dan apoptosis juga berperan dalam aktivitas kemopreventif yang diinduksi senyawa bioaktif sayuran cruciferous. Proses ini diatur oleh mekanisme kompleks yang melibatkan jalur kaspase dan aktivitas mitokondria (Mastuo et al., 2020).

Korelasi antara nutrisi dan risiko kanker telah banyak dijelaskan oleh penelitian-penelitian sebelumnya. Dilaporkan bahwa tingginya intensitas mengonsumsi buah dan sayuran berkorelasi dengan hasil klinis yang lebih baik pada pasien kanker ovarium setelah operasi (Rinninella et al., 2019). Hal itu memperkuat sayuran cruciferous sebagai kemopreventif dan agen anti-kanker dengan potensi farmakologinya sebagai obat dalam terapi kanker. Glukosinolat menjadi bioaktif yang baik dan dapat dikembangkan sebagai strategi terapi yang efektif dengan efek samping yang minimal. Sejak 2007, studi epidemiologi mengenai hubungan antara konsumsi sayuran cruciferous dan risiko kanker telah dilakukan. Risiko kanker kolorektal, serviks, dan paru-paru ditemukan lebih rendah pada asupan tinggi sayuran cruciferous (Zhang et al., 2018).

Beragam penelitian memperkuat keberadaan sayuran cruciferous dalam tatanan manajemen terapi kanker karena sayuran ini dapat menjadi instrumen kunci dalam pencegahan kanker. Penelitian di masa depan kemungkinan akan diarahkan untuk menentukan lebih lanjut mekanisme aksi komponen bioaktif sayuran silangan dan signifikansinya, tidak hanya pada proses pencegahan kanker, tetapi juga banyak

proses biologi lainnya (Royston et al., 2016). Dengan demikian, pemaparan mengenai hubungan antara konsumsi sayuran cruciferous dan risiko kanker, baik pencegahan maupun terapi, sudah dijelaskan melalui uraian di atas. Meskipun sudah banyak penelitian yang dilakukan, penelitian lebih lanjut dirasa perlu untuk dapat menjadikan kandungan dalam sayuran cruciferous, termasuk di dalamnya sulforafan, erusin, dan indol-3-carbinol, dapat dijadikan pilihan terapi terhadap kanker.

### SIMPULAN

Sayuran cruciferous merupakan produk makanan yang memiliki kandungan nutrisi tinggi dan senyawa yang terkandung di dalamnya mampu melawan sel kanker dengan efek samping yang minimal. Berdasarkan pemaparan artikel ini, dapat disimpulkan bahwa sayuran cruciferous memiliki aktivitas antikanker dengan kandungan metabolit aktifnya berupa sulforafan, erusin, dan indole-3-carbinol. Konsumsi brokoli, kembang kol, kubis, dan sawi-sawian lainnya terbukti mampu menurunkan risiko perkembangan berbagai sel kanker, seperti kanker payudara, kanker prostat, adenoma pankreas, kanker ovarium, kanker kandung kemih, hepatoseluler karsinoma, dan kanker kolon. Oleh karena itu, sayuran cruciferous berpotensi menurunkan pertumbuhan sel kanker sehingga penggunaannya dengan tepat dapat mencegah dan menangani kanker.

### DAFTAR PUSTAKA

AKG. (2018). *Sayuran Cruciferous - Akg Fkm Ui*. AKG FKM UI. <https://akg.fkm.ui.ac.id/cruciferousveg/>

Aumeeruddy, M. Z., & Mahomoodally, M. F. (2019). Combating breast

cancer using combination therapy with 3 phytochemicals: Piperine, sulforaphane, and thymoquinone. *Cancer*, *125*(10), 1600–1611. <https://doi.org/10.1002/cncr.32022>

Burnett, J. P., Lim, G., Li, Y., Shah, R. B., Lim, R., Paholak, H. J., McDermott, S. P., Sun, L., Tsume, Y., Bai, S., Wicha, M. S., Sun, D., & Zhang, T. (2017). Sulforaphane enhances the anticancer activity of taxanes against triple negative breast cancer by killing cancer stem cells. *Cancer Letters*, *394*, 52–64. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2017.02.023>

Cao, S., Wang, L., Zhang, Z., Chen, F., Wu, Q., & Li, L. (2018). Sulforaphane induced metabolomic responses with epigenetic changes in estrogen receptor positive breast cancer cells. *FEBS Open Bio*, *8*(12), 2022–2034. <https://doi.org/10.1002/2211-5463.12543>

Caruso, J. A., Campana, R., Wei, C., Su, C. H., Hanks, A. M., Bornmann, W. G., & Keyomarsi, K. (2014). Indole-3-carbinol and its N-alkoxy derivatives preferentially target ER $\alpha$ -positive breast cancer cells. *Cell Cycle*, *13*(16), 2587–2599. <https://doi.org/10.4161/15384101.2015.942210>

Cheng, A. C., Shen, C. J., Hung, C. M., & Hsu, Y. C. (2019). Sulforaphane Decrease of SERTAD1 Expression Triggers G1/S Arrest in Breast Cancer Cells. *Journal of Medicinal Food*, *22*(5), 444–450.

- <https://doi.org/10.1089/jmf.2018.4195>
- Chuang, L. T., Nagarsheth, N., Hayes, M. P., Zakashansky, K., Gretz, H., & Nezhat, F. R. (2013). *Sulforaphane Induces Cell Cycle Arrest, Migration, Invasion, and Apoptosis in Epithelial Ovarian Cancer Cells*. *1*(1), 9–24.
- Citi, V., Piragine, E., Pagnotta, E., Ugolini, L., Di Cesare Mannelli, L., Testai, L., Ghelardini, C., Lazzeri, L., Calderone, V., & Martelli, A. (2019). Anticancer properties of erucin, an H(2) S-releasing isothiocyanate, on human pancreatic adenocarcinoma cells (AsPC-1). *Phytotherapy Research: PTR*, *33*(3), 845–855. <https://doi.org/10.1002/ptr.6278>
- Danielsen, S. A. P. W. E. A. N. T. G. E. L. R. A. L. (2015). Portrait of the PI3K/AKT pathway in colorectal cancer. *Biochimica et Biophysica Acta*, *1855*(1), 104–121. <https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2014.09.008>
- Hayes, J. D., Kelleher, M. O., & Eggleston, I. M. (2008). The cancer chemopreventive actions of phytochemicals derived from glucosinolates. *Europe Journal Nutrition*, *47*(2), 75–88. <https://doi.org/10.1007/s00394-008-2009-8>
- Hellmich, M. R., Coletta, C., Chao, C., & Szabo, C. (2015). The therapeutic potential of cystathionine  $\beta$ -Synthetase/hydrogen sulfide inhibition in cancer. *Antioxidants and Redox Signaling*, *22*(5), 424–448. <https://doi.org/10.1089/ars.2014.5>
- 933
- Kaczyńska, A., & Herman-Antosiewicz, A. (2017). Combination of lapatinib with isothiocyanates overcomes drug resistance and inhibits migration of HER2 positive breast cancer cells. *Breast Cancer*, *24*(2), 271–280. <https://doi.org/10.1007/s12282-016-0700-9>
- Katz, S. H., & Weaver, W. W. (2003). *Encyclopedia of food and culture*. Scribner.
- Kementerian Kesehatan RI. (2018). Riskesdas dalam Angka, Indonesia. In *Laporan Nasional Riskesdas 2018*. Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan. <https://doi.org/10.1017/CBO9781107415324.004>
- Kementrian Kesehatan RI. (2019). *Artikel Hari Kanker Sedunia 2019*. <https://www.depkes.go.id/article/view/19020100003/hari-kanker-sedunia-2019.html>
- Lee, Z. W., Zhou, J., Chen, C. S., Zhao, Y., Tan, C. H., Li, L., Moore, P. K., & Deng, L. W. (2011). The slow-releasing Hydrogen Sulfide donor, GYY4137, exhibits novel anti-cancer effects in vitro and in vivo. *PLoS ONE*, *6*(6), 5–11. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0021077>
- Li, Y., Meeran, S. M., & Chen, H. (2013). Epigenetic reactivation of estrogen receptor-  $\alpha$  ( ER  $\alpha$  ) by genistein enhances hormonal therapy sensitivity in ER  $\alpha$  -negative breast cancer. *Molecular Cancer*, *12*(9), 1–17. <https://doi.org/10.1186/1476-4598-12-9>

- Lu, S., Gao, Y., Huang, X., & Wang, X. (2014). Cantharidin exerts anti-Hepatocellular carcinoma by mir-214 modulating macrophage polarization. *International Journal of Biological Sciences*, *10*(4), 415–425. <https://doi.org/10.7150/ijbs.8002>
- Mandrigh, L., & Caputo, E. (2020). Brassicaceae -Derived Anticancer Agents: Towards a Green Approach to Beat Cancer. *Nutrients*, *12*(868), 1–15.
- Mastuo, T., Miyata, Y., Yuno, T., Mukae, Y., & Otsubo, A. (2020). Molecular Mechanisms of the Anti-Cancer Effects of Isothiocyanates from Cruciferous Vegetables in Bladder Cancer. *Molecules*, *25*(575), 1–22. <https://doi.org/10.3390/molecules25030575>
- Meeran, S. M., Patel, S. N., Li, Y., Shukla, S., & Tollefsbol, T. O. (2012). Bioactive dietary supplements reactivate ER expression in ER-negative breast cancer cells by active chromatin modifications. *PLoS ONE*, *7*(5), 1–14. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0037748>
- National Cancer Institue. (2012). *Cruciferous Vegetables and Cancer Prevention*. <https://www.cancer.gov/about-cancer/causes-prevention/risk/diet/cruciferous-vegetable-fact-sheet>
- Paik, W. H., Kim, H. R., Park, J. K., Song, B. J., Lee, S. H., & Hwang, J. H. (2013). Chemosensitivity induced by down-regulation of MicroRNA-21 in gemcitabine-resistant pancreatic cancer cells by indole-3-carbinol. *Anticancer Research*, *33*(4), 1473–1482.
- Park, H. S., Han, M. H., Kim, G. Y., Moon, S. K., Kim, W. J., Hwang, H. J., Park, K. Y., & Choi, Y. H. (2014). Sulforaphane induces reactive oxygen species-mediated mitotic arrest and subsequent apoptosis in human bladder cancer 5637 cells. *Food and Chemical Toxicology*, *64*, 157–165. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2013.11.034>
- Pastorek, M., Simko, V., Takacova, M., Barathova, M., Bartosova, M., Hunakova, L., Sedlakova, O., Hudecova, S., Krizanova, O., Dequiedt, F., Pastorekova, S., & Sedlak, J. (2015). Sulforaphane reduces molecular response to hypoxia in ovarian tumor cells independently of their resistance to chemotherapy. *International Journal of Oncology*, *47*(1), 51–60. <https://doi.org/10.3892/ijo.2015.2987>
- Rajendran, P., Delage, B., Dashwood, W. M., Yu, T. W., Wuth, B., Williams, D. E., Ho, E., & Dashwood, R. H. (2011). Histone deacetylase turnover and recovery in sulforaphane-treated colon cancer cells: Competing actions of 14-3-3 and Pin1 in HDAC3/SMRT corepressor complex dissociation/reassembly. *Molecular Cancer*, *10*(1), 1–18. <https://doi.org/10.1186/1476-4598-10-68>
- Rinninella, E., Fagotti, A., Cintoni, M., Raoul, P., Scaletta, G., Quagliozzi, L., Abele, G., Miggiano, D., Scambia, G., Gasbarrini, A., & Mele, M. C.

- (2019). Nutritional Interventions to Improve Clinical Outcomes in Ovarian Cancer: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *N, 11*(1404), 1–19.
- Royston, K. J., Tollefsbol, T. O., & South, A. (2016). The Epigenetic Impact of Cruciferous Vegetables on Cancer Prevention. *Curr Pharmacol Rep., 1*(1), 46–51. <https://doi.org/10.1007/s40495-014-0003-9>.The
- Sakao, K., & Singh, S. V. (2012). D,L-Sulforaphane-Induced Apoptosis in Human Breast Cancer Cells Is Regulated by the Adapter Protein p66Shc. *Journal Cell Biochemistry, 113*(2), 599–610. <https://doi.org/10.1002/jcb.23386>. D
- Suppipat, K., Park, C. S., Shen, Y., Zhu, X., & Lacorazza, H. D. (2012). Sulforaphane Induces Cell Cycle Arrest and Apoptosis in Acute Lymphoblastic Leukemia Cells. *PLoS ONE, 7*(12), 1–12. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0051251>
- Tortorella, S. M., Royce, S. G., Licciardi, P. V., & Karagiannis, T. C. (2015). Dietary Sulforaphane in Cancer Chemoprevention: The Role of Epigenetic Regulation and HDAC Inhibition. *Antioxidant & Redox Signaling, 22*(16), 1382–1424. <https://doi.org/10.1089/ars.2014.6097>
- Vyas, A. R., Arlotti, E.-R. H., A., J., Watkins, S., Stolz, D. B., Desai, D., Amin, S., & Singh, S. V. (2014). Chemoprevention of Prostate Cancer by D,L-Sulforaphane Is Augmented by Pharmacological Inhibition of Autophagy. *Cancer Res, 73*(19), 5985–5995. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-13-0755>.Chemoprevention
- Wang, X., He, H., Lu, Y., Ren, W., Teng, K., Chiang, C., Yang, Z., Yu, B., Hsu, S., Jacob, S. T., Ghoshal, K., & Lee, L. J. (2015). Indole-3-carbinol inhibits tumorigenicity of hepatocellular carcinoma cells via suppression of microRNA-21 and upregulation of phosphatase and tensin homolog. *Biochim Biophys Acta, 1853*(1), 244–253. <https://doi.org/10.1038/jid.2014.371>
- Yanaka, A., Fahey, J. W., Fukumoto, A., Nakayama, M., Inoue, S., & Zhang, S. (2009). Dietary Sulforaphane-Rich Broccoli Sprouts Reduce Colonization and Attenuate Gastritis in Helicobacter pylori-Infected Mice and Humans Dietary Sulforaphane-Rich Broccoli Sprouts Reduce Colonization and Attenuate Gastritis in Helicobacter pylori – Infected. *Cancer Prevention Research, 2*(4), 353–360. <https://doi.org/10.1158/1940-6207.CAPR-08-0192>
- Zhang, N.-Q., Ho, S. C., Mo, X.-F., Lin, F.-Y., Huang, W.-Q., Luo, H., Huang, J., & Zhang, C.-X. (2018). Glucosinolate and isothiocyanate intakes are inversely associated with breast cancer risk: a case–control study in China. *British Journal of Nutrition, 119*(8), 957–964. <https://doi.org/10.1017/S0007114518000600>