

Efek Lignan Terhadap Risiko Kanker Mammae

Meilani Kumala
Bagian Ilmu Gizi FK. UNTAR

ABSTRAK

Lignan merupakan metabolit sekunder dari tumbuh-tumbuhan dan termasuk kelompok fitoestrogen. Secoisolariciresinol (SECO) dan Matairesinol (MAT) merupakan prekursor *mammalian* lignan yang utama dan pertama diidentifikasi. Kedua prekursor tersebut banyak terdapat pada bahan makanan asal tumbuh-tumbuhan terutama yang kaya akan serat seperti biji-bijian, padi-padian, sayuran dan buah-buahan. *Flaxseed* merupakan bahan makanan sumber yang mempunyai kandungan lignan paling tinggi. Dalam saluran cerna kedua prekursor tersebut mengalami serangkaian metabolisme dan dengan bantuan mikroflora dikonversi menghasilkan *mammalian* lignan yang mempunyai struktur menyerupai estrogen endrogen. Enterolignan mempunyai berbagai aktivitas biologik meliputi menghambat ikatan estrogen dengan reseptornya, menstimulasi produksi *sex hormone-binding globulin*, menghambat pembentukan enzim aromatase dan meningkatkan rasio 2-OHE1:16 α -OHE1. Penelitian pada hewan dan manusia menunjukkan enterolignan mempunyai efek protektif terhadap kanker mammae. Aktivitas biologik enterolignan diduga berperan dalam mekanisme protektif terhadap risiko kanker mammae.

Kata kunci: lignan, *mammalian* lignan, enterolignan, enterolakton, enterodiol, kanker mammae

ABSTRACT

Lignans are secondary plant metabolites and member of phytoestrogen. Secoisolariciresinol (SECO) and Matairesinol (MAT) are considered to be the major and the first identified as mammalian lignans precursors. These precursors are widely distributed in plant food sources especially in fiber-rich food such as seeds, cereals, vegetables and fruits. Flaxseed is the richest food source of lignans. In intestinal tract, those precursors are converted to mammalian lignan through a series of metabolism and by intestinal microflora. The structure of mammalian lignan is similar to endogenous estrogen. Enterolignan has biological activities including inhibit estrogen binding to estrogen receptor, stimulates sex hormone-binding globulin synthesis, inhibit aromatase enzyme production and to increase the ratio of 2-OHE1:16 α -OHE1. Those biological activities of enterolignan are supposed to play a role in protective mechanism of breast cancer risk.

Key word: lignan, *mammalian* lignan, enterolignan, enterolakton, enterodiol, cancer mammae

PENDAHULUAN

Kanker mammae merupakan kanker yang paling banyak dialami wanita di seluruh dunia¹ dan menduduki urutan kedua penyebab kanker serta kematian pada wanita.² Berbagai faktor penyebab kanker mammae telah dikemukakan. Lebih dari separuh kasus kanker mammae disebabkan faktor hormonal dan reproduksi di samping faktor lainnya seperti usia, kehamilan pertama di usia yang tinggi, riwayat keluarga, dan obesitas.³⁻⁵ Penelitian epidemiologi dan hewan menunjukkan ada hubungan antara paparan estrogen endogen ataupun eksogen dengan tingginya kanker mammae. Selain itu juga didapatkan hubungan positif antara kadar estrogen plasma dengan risiko kanker mammae.^{6,7} Metabolit estrogen, 16 α -hidroksiestron (16 α -OHE1) dan 2 hidroksiestron (2-OHE1) mempunyai peran penting dalam terjadinya kanker. Perbandingan kedua metabolit tersebut dapat menggambarkan risiko kanker mammae.

Rasio 16 α -OHE1:2-OHE1 yang tinggi meningkatkan risiko kanker, sebaliknya rasio 16 α -OHE : 2-OHE1 yang rendah menurunkan maka risiko kanker mammae.⁸

Upaya menurunkan risiko kanker mammae telah banyak dilakukan, namun sebagian besar faktor penyebab kanker tersebut merupakan faktor yang sulit dimodifikasi (seperti usia, riwayat keluarga). Oleh karena itu, dewasa ini faktor asupan nutrisi dengan terjadinya kanker banyak mendapat perhatian para pakar. Keadaan ini ditunjang dengan hasil-hasil penelitian yang menunjukkan semakin jelas peran nutrisi terhadap terjadinya kanker. *The American Institute for cancer research and the world cancer research fund* mengemukakan bahwa 30-40% kanker dapat dicegah dengan nutrisi yang baik, aktivitas fisik dan mempertahankan berat badan yang sesuai.⁹

Dewasa ini, banyak dilakukan penelitian mengenai efek lignan berkaitan dengan terjadinya kanker mammae. Penelitian epidemiologi, *case control* dan penelitian pada hewan menunjukkan terdapat hubungan terbalik

KORESPONDENSI

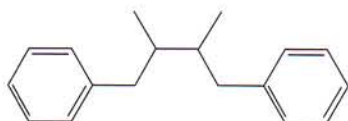
DR. dr. Meilani Kumala MS,SpGK
Bagian Ilmu Gizi FK. UNTAR
Email : melkum@centrin.net.id

antara asupan lignan dengan risiko kanker mammae.^{10,11} Dalam makalah ini akan diuraikan mengenai struktur lignan makanan dan lignan dalam tubuh manusia, bahan makanan sumber, metabolisme lignan, aktivitas biologik, serta mekanisme lignan pada kanker mammae.

STRUKTUR DAN KLASIFIKASI

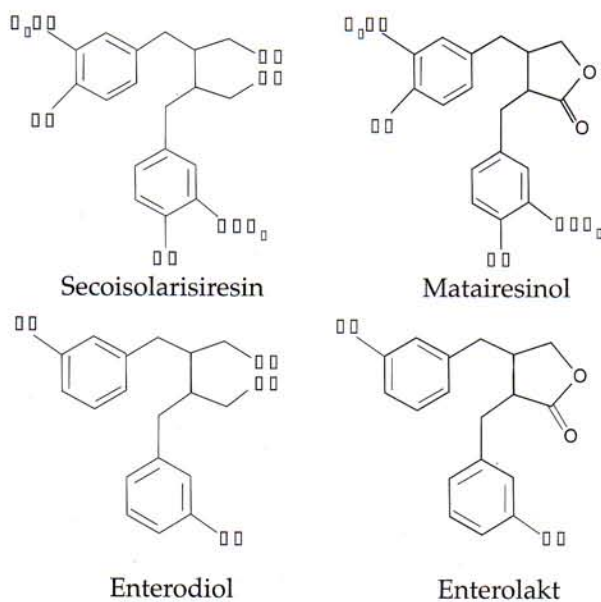
Lignan merupakan metabolit sekunder dari tumbuh-tumbuhan dan termasuk kelompok fitoestrogen. Lignan mulai terdeteksi pada manusia sejak tahun 1979 dan selanjutnya diidentifikasi oleh dua kelompok peneliti yang berbeda namun dilaporkan pada waktu yang bersamaan.¹² Berbagai penelitian menunjukkan bahwa asupan lignan bermanfaat untuk meningkatkan kadar enterolakton dalam darah yang mempunyai peran penting bagi kesehatan.¹³

Lignan mempunyai struktur dasar dibenzylbutane yang dibentuk dengan dimerisasi oksidatif residu dua cinnamic acid. Hampir 500 lignan alamiah telah diidentifikasi dalam tanaman dan bagiannya seperti batang, daun, biji dan buah.¹⁴



Gambar 1. Struktur dasar lignan
Sumber Kilkkinen A, 2004⁵

Lignan secara spesifik dibedakan dalam dua kelompok yaitu lignan tumbuh-tumbuhan merupakan lignan dalam bahan makanan sumber dan *mammalian* lignan (ML). Secoisolariciresinol (SECO) dan Matairesinol (MAT) merupakan prekursor lignan tumbuh-tumbuhan atau prekursor ML yang utama dan pertama diidentifikasi.¹⁵ *Mammalian* lignan yang dikenal juga sebagai enterolignan, terdiri dari enterodiol (END) dan enterolakton (ENL). Kedua enterolignan tersebut dibentuk dari lignan tumbuhan dalam instestin manusia oleh mikroflora instestin.⁵

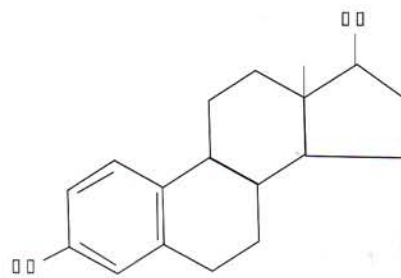


Secoisolariciresinol

Matairesinol

Enterodiol

Enterolakton



Estradiol

Gambar 2. Struktur prekursor *mammalian* lignan, enterolignan dan estradiol

Sumber : Kilkkinen A, 2004⁵

BAHAN MAKANAN SUMBER LIGNAN

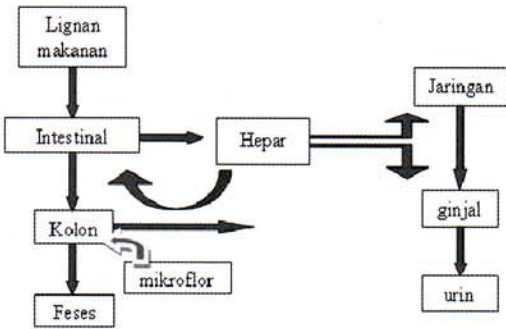
Kedua prekursor SECO dan MAT banyak terdapat pada bahan makanan asal tumbuh-tumbuhan terutama yang kaya akan serat seperti tumbuhan polong, biji-bijian, padi-padian, kacang-kacangan dan juga didapatkan pada sayuran, buah-buahan. *Flaxseed* merupakan biji-bijian yang mempunyai kandungan lignan paling tinggi, mencapai 75–800 kali lebih tinggi dibandingkan dengan bahan makanan sumber lainnya.¹⁶

Dewasa ini telah diidentifikasi prekursor *mammalian* lignan baru yaitu lariciresinol, pinosresinol, siringaresinol, isolariciresinol, artigenin dan hidroksimatairesinol selain kedua prekursor tersebut di atas.¹⁷ Padi-padian merupakan bahan makanan sumber untuk lariciresinol, pinosresinol, dan siringaresinol.¹⁸ Lariciresinol dan pinosresinol mempunyai kontribusi sebesar 75% dari asupan lignan dalam makanan sehari-hari, sedangkan SECO dan MAT hanya 25%.¹⁹

METABOLISME LIGNAN PADA MANUSIA

Secoisolariciresinol dan MAT tumbuh-tumbuhan dalam bentuk konjugat glikosida pada saluran cerna manusia akan mengalami hidrolisis oleh asam hidroklorida dan beta glukosidase instestinal. Sebagian kecil hasil hidrolisis diabsorpsi di instestinum, dan sebagian lainnya diteruskan ke kolon.²⁰⁻²² Di kolon substansi tersebut mengalami dekonjugasi dan dikonversi menjadi enterolignan oleh serangkaian reaksi metabolisme dengan bantuan mikroflora instestinalis.¹⁸

Enterolignan yang terbentuk mengalami konjugasi menjadi glukuronida, sulfo-glukuronida, monosulfat dan disulfat di instestinum atau hati.²² dan selanjutnya masuk ke dalam plasma. Setelah 8-9 jam mengonsumsi lignan, konsentrasi enterolignan dalam plasma akan meningkat dan terus meningkat sampai 24 jam. Sedangkan konsentrasi di urin dapat tetap bertahan sampai dengan 35-36 jam.²³ Selanjutnya enterolignan akan ditransportasi ke berbagai jaringan seperti prostat, semen, cairan amnion. Sebagian lainnya mengalami ekskresi ke dalam saluran cerna dan diekskresi melalui feses serta urin (Gambar 3).



Gambar 3. Jalur konsumsi polifenol pada manusia
Sumber : Scalbert dan Williamson, 2000.²⁴ (modifikasi)

AKTIVITAS BIOLOGIK

Berbagai aktivitas biologik enterolignan telah banyak dikemukakan dalam dua dekade terakhir. Enterolignan atau *mammalian* lignan merupakan metabolit lignan makanan yang berperan aktif pada manusia. Berdasarkan strukturnya diketahui enterolignan mempunyai aktivitas antioksidan dan aktivitas hormonal.

AKTIVITAS ANTIOKSIDAN

Penelitian yang telah dilakukan menunjukkan SECO diglukosida, ENL dan END mempunyai aktivitas antioksidan. SECO dan END merupakan metabolit SDG yang mempunyai aktivitas antioksidan yang paling tinggi.²⁵ Enterolignan mempunyai struktur yang tersusun dari dua cincin phenol *biphenolic* yang merupakan struktur yang bersifat antioksidan kuat. Kemampuan antioksidan dari enterolignan diidentifikasi pada penelitian di mana didapatkan rendahnya kadar ENL serum mempunyai hubungan langsung dengan peroksidasi lipid yang tinggi.²⁶

AKTIVITAS HORMONAL

Enterolakton merupakan salah satu fitoestrogen, ENL mempunyai struktur kimia menyerupai estrogen endogen.²⁷ Enterolakton mempunyai aktivitas agonis estrogen atau anti estrogen yang aktivitasnya tergantung dari konsentrasi estrogen endogen.

Kesamaan struktur enterolakton dengan estrogen menyebabkan enterolakton dapat berikatan dengan reseptor α dan β estrogen, namun dengan afinitas yang lebih rendah dibandingkan estrogen endogen.¹²

Enterolakton dapat mempengaruhi enzim yang berperan dalam pembentukan hormon estrogen. Enterolakton menghambat pembentukan enzim aromatase yang merupakan enzim berperan mengkonversi testosteron dan androsteron menjadi 17β -estradiol dan estron.^{28,29} Enterolakton juga menghambat produksi enzim 5α -reduktase dan 17β -hidroksisteroid dehidrogenase.³⁰ Enzim 5α -reduktase berperan mengkatalisis sintesis 5α -dihidrotestosteron dari testosteron, dan 17β -hidroksisteroid dehidrogenase mengkonversi testosteron menjadi androstenedion. Di samping itu, ENL juga dapat menstimulasi produksi *sex hormone-binding globulin* (SHBG).²⁸ Dampak aktivitas enterolakton dalam fungsi hormonal mengakibatkan

persentase estrogen bebas dan paparan reseptor estrogen terhadap estrogen menurun serta persentase testosteron bebas menurun.¹²

Enterolakton selain beraktivitas mempengaruhi produksi estrogen, ENL juga berperan dalam metabolisme estrogen. Pada metabolisme estrogen, pertama-tama estradiol akan mengalami oksidasi di hepar membentuk estron yang selanjutnya mengalami hidroksilasi pada posisi C2 dan C16a oleh enzim sitokrom P450 2 hidroksilase atau 16α -hidroksilase.³¹ Proses tersebut menghasilkan dua metabolit estradiol utama yaitu 2 hidroksiestron (2OHE1) dan 16α -hidroksiestron (16α OHE1) yang keduanya mempunyai aktivitas biologik yang berlawanan satu dengan yang lainnya. 2 hidroksiestron mempunyai aktivitas antiestrogenik sedangkan 16α -OHE1 merupakan agonis estrogen.^{31,32}

LIGNAN DAN RISIKO KANKER MAMMAE

PENELITIAN PADA HEWAN

Penelitian efek asupan lignan atau bahan makanan sumber lignan terhadap kanker mammae pada hewan telah banyak dilakukan. Pada umumnya hasil penelitian menunjukkan lignan mempunyai efek protektif terhadap risiko kanker mammae.^{12,33-35} Pemberian lignan pada tikus masa prepubertas memberikan efek yang bermanfaat dalam menurunkan risiko kanker mammae. Lignan dapat mempengaruhi perkembangan struktur kelenjar mammae dengan meningkatkan diferensiasi *alveolar bud* dan lobul-lobul, dan terjadi atrofi struktur *terminal end bud*. Keadaan ini diduga mempunyai peran protektif terhadap kanker mammae.^{33,34}

PENELITIAN PADA MANUSIA

Penelitian epidemiologi peran lignan terhadap risiko kanker mammae telah banyak dilakukan baik dengan metode prospektif ataupun kasus kontrol. Sebagian besar hasil penelitian menunjukkan terdapat hubungan terbalik antara konsentrasi lignan dalam plasma atau dalam urin dengan risiko kanker mammae, akan tetapi tidak semuanya hubungan tersebut bermakna secara statistik.¹⁰⁻¹²

Di samping penelitian epidemiologi, penelitian eksperimen pada manusia juga sudah dilakukan, walaupun tidak sebanyak penelitian epidemiologi. Thompson dkk (2005) melaporkan dari hasil penelitian eksperimen acak didapatkan asupan bahan makanan kaya lignan sebanyak 25g secara bermakna menurunkan proliferasi sel, meningkatkan apoptosis dan menurunkan ekspresi sel kanker.³⁶

MEKANISME PROTEKTIF LIGNAN TERHADAP KANKER MAMMAE

Efek protektif lignan terhadap kanker mammae telah banyak diteliti dan diduga melalui berbagai mekanisme. Olsen dkk. (2004) mengemukakan bahwa mekanisme protektif utama adalah efek anti estrogen dari lignan yaitu kemampuan enterolakton berkompetisi dengan estrogen endogen untuk berikatan dengan reseptor estrogen. Dengan demikian, ENL menghambat metabolisme dan efek biologis estrogen serta menghambat aktivitas estrogen menstimulasi pertumbuhan tumor.^{10,37} Enterolakton juga menstimulasi produksi *sex hormone-binding globulin* (SHBG) yang mampu mengikat estrogen mengakibatkan jumlah estrogen dalam sirkulasi menurun. Keadaan ini juga menghambat aktivitas estrogen menstimulasi pertumbuhan tumor.³⁷

Mekanisme protektif lain dari lignan yang diduga berperan dalam mempengaruhi risiko kanker mammary adalah kemampuan ENL menghambat enzim biosintesis estrogen yaitu enzim aromatasase dan 17 β -hidroksisteroid dehidrogenase. Mekanisme protektif ini dapat mengakibatkan rendahnya konsentrasi dalam estrogen sirkulasi sehingga juga dapat menghambat aktivitas estrogen menstimulasi pertumbuhan tumor.³⁷

Di samping mekanisme tersebut di atas, mekanisme protektif lignan lainnya adalah sifat kemoprotektif dengan meningkatkan produksi 2-OHE1 yang mempunyai aktivitas proteksi terhadap kanker. Meningkatnya produksi 2-OHE1 akan meningkatkan rasio 2-OHE1: 16 α -OHE1. 31,33 16 α -OHE1 merupakan metabolit estrogen yang menstimulasi proliferasi sel dan kerusakan DNA sel mamma pada mencit dan berkorelasi positif dengan pertumbuhan tumor. Dengan efek meningkatkan rasio 2-OHE1:16 α -OHE1, ENL dapat menurunkan risiko kanker mammary.

KESIMPULAN

Sebagian besar penelitian pada hewan dan manusia menunjukkan enterolignan mempunyai efek protektif terhadap risiko kanker mammary. Enterolignan mempunyai beberapa aktivitas biologik yang diduga berperan dalam mekanisme protektif terhadap kanker mammary. Walaupun pada umumnya hasil penelitian menunjukkan enterolignan mempunyai efek protektif terhadap kanker mammary, masih perlu dilakukan penelitian lebih lanjut untuk mendapatkan efek protektif yang lebih jelas, mengetahui efek samping dan jumlah asupan yang diperlukan.

KEPUSTAKAAN

1. Parkin DM, Pisani P, Ferlay J. Estimates of the worldwide incidence of 25 major cancer in 1990. *Int J Cancer* 1999;80:827-41
2. Cohen DA. Neoplastic Disease. dalam: Nelms M, Sucher K, Long S, penyunting. Nutrition therapy and pathophysiology. Edisi I, Thomson Brooks, USA. 2007. Hal.752
3. Kelsey JL, Gammon MD, John EM. Reproductive factors and breast cancer. *Epidemiol Rev.*1993; 15:36-47
4. Hankin JH. Role of nutrition in women's health: diet and breast cancer. *J Am Diet Assoc.*1993;93:994-9
5. Kilkkinen A. Serum enterolactone. Determinants and associations with breast and prostate cancers. (Disertasi). National Public Health Institute, Helsinki and Department of Public Health, University of Helsinki, Finland, 2004
6. Colditz GA. Relationship between estrogen levels, use of hormone replacement therapy, and breast cancer. *J Natl Cancer Inst.*1998;90:814-23
7. Hankinson SE, Willet WC, Manson JE, dkk. Plasma sex steroid hormone levels and risk of breast cancer in postmenopausal women. *J Natl Cancer Inst.*1998;90:1292-99
8. Hall DC. Nutritional influences on estrogen metabolism. *Appl Nutr Science Reports* 2001;1-8
9. Donaldson MS. Nutrition and cancer: A review of the evidence for an anti-cancer diet. *Nutrition Journal.*2004;3:19. Published 20 Oktober 2004. Diakses November 2007, dari HYPERLINK

- "http://www.nutritionj.com/content" http://www.nutritionj.com/content
10. Olsen A, Knudsen KEB, Thomsen BL, dkk. Plasma enterolactone and breast cancer incidence by estrogen receptor status. *Cancer Epidemiol Biomarker Prev.* 2004; 13:2084-9
 11. Touillaud MS, Thiebaut ACM, Fournier A, Niravong M, Boutron-Ruault MC, Clavel-Chapelon F. Dietary lignan intake and postmenopausal breast cancer risk by estrogen and progesterone receptor status. *J Natl Cancer Inst.* 2007;99: 475-86
 12. Adlercreutz H. Lignan and Human health. *Crit Rev Clin Lab Sci.*2007;44:483-525
 13. Kilkkinen A, Valsta LM, Virtamo J. dkk. Intake of lignans is associated with serum enterolactone concentration in finnish men and women. *J Nutr.*2003; 133:1830-1833
 14. Ward RS. Lignans, neolignans and related compounds. *Nat Prod Rep.* 1993;10: 1-28
 15. Milder IE, Arts ICW, van de Putte B, Venema DP, dan Hollman PCH. Lignan contents of Dutch plant foods: a database including lariciresinol, pinoresinol, secoisolariciresinol and matairesinol. *Br J Nutr.*2005;93:393-402
 16. Thompson L, Robb P, Serraino M, Cheung F. Mammalian lignan production from various foods. *Nutr Cancer* 1991;16:43-52
 17. Wang LQ, Meselhy MR, Li Y, Qin GW, Hattori M. Human intestinal bacteria capable of transforming secoisolariciresinol diglucoside to mammalian lignans, enterodiol and enterolactone. *Chem Pharm Bull.*2000;48:1606-10
 18. Heinonen S, Nurmi T, Liukkonen K. dkk. In vitro metabolism of plant lignans: new precursors of mammalian lignans enterolactone and enterodiol. *J Agric Food Chem.* 2001;49:3178-86
 19. Milder IE, Feskens EJ, Arts IC, de Mesquita HB, Hollman PC, Kromhout D. Intake of the plant lignans secoisolariciresinol, matairesinol, lariciresinol, and pinoresinol in Dutch men and women. *J Nutr.* 2005;135(5):1202-1207
 20. Kelly GE, Nelson C, Waring MA, Joannou GE, Reeder AY. Metabolites of dietary (soya) isoflavones in human urine. *Clin Chem Acta* 1993;223:9-22
 21. Xu X, Harris KS, Wang HJ, Murphy PA, Hendrich S. Bioavailability of soybean isoflavones depends upon gut microflora in women. *J Nutr* 125: 2307-2315, 1995.
 22. Lampe JW. Isoflavonoid and lignan phytoestrogens as dietary biomarkers *J Nutr.* 2003;133: 956S-64S.
 23. Mazur WM, Uehara M, Wahala K, Adlercreutz H. Phytoestrogen content of berries and plasma concentrations and urinary excretion of enterolactone after a single strawberry-meal in human subjects. *Br J Nutr.* 2000;83:381-87
 24. Scalbert A, Williamson G. Dietary intake and bioavailability of polyphenols. *J Nutr.* 2000;130:2073S-85S
 25. Prasad K. Antioxidant Activity of Secoisolariciresinol Diglucoside-derived Metabolites, Secoisolariciresinol, Enterodiol, and Enterolactone. *Int J Angiol* 2000;9:220(Abstrak)
 26. Vanharanta M, Voutilainen S, Nurmi T, dkk. Association between low serum enterolactone and increased plasma F2-isoprostanes, a measure of lipid peroxidation. *Atherosclerosis* 2002;160:465-9
 27. Kurzer MS, Xu X. Dietary phytoestrogens. *Annu Rev Nutr* 1997;17:353-81

28. Adlercreutz H, Mousavi Y, Clark J dkk. Dietary phytoestrogens and cancer In vitro and in vivo studies. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 1992;41:331 (Abstrak)
29. Wang CF, Makela T, Hase T, Adlercreutz H, Kurzer MS. Lignans and flavonoids inhibit aromatase enzyme in human preadipocytes. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 1994;50:205 (Abstrak)
30. Evans BAJ, Griffiths K, Morton MS. Inhibition of 5 alpha-reductase in genital skin fibroblasts and prostate tissue by dietary lignans and isoflavonoids. *J Endocrinol.* 1995;147:69-76
31. Brooks JD, Ward WE, Lewis JE.dkk. Supplemental with flaxseed alters estrogen metabolism in postmenopausal women to a greater extent than does supplementation with an equal amount of soy. *Am J Clin Nutr.*2004;79:318-25.
32. Haggans CJ, Travelli EJ, Thomas W, Martini MC, Slavin JL. The effect of flaxseed and wheat branconsumption on urinary estrogen metabolites in premenopausal women. *Cancer Epidemiol Biomarker Prev.* 2000;9:719-25
33. Tou JCL, Thompson LU. Exposure to flaxseed or its lignan component during different developmental stages influences rat mammary gland structures. *Carcinogenesis.* 1999; 20:1831-5
34. Tan KP, Chen J, Ward WE, Thompson LU. Mammary gland morphogenesis is enhanced by exposure to flaxseed or its major lignan during suckling in rats. *Exp Biol Med.* 2004;229:147-57.
35. Webb AL McCullough ML. Dietary lignans: potential role in cancer prevention. *Nutr Cancer.* 2005;51(2): 117-31.(Abstrak)
36. Thompson LU, Chen JM, Li T, Strasser-Weippl K, Goss PE. Dietary flaxseed alters tumour biological markers in postmenopausal breast cancer. *Clin Cancer Res.* 2005; 11:3828-35
37. Andlauer W, dan Fürst P. Does cereal reduce the risk of cancer? *Cereal Foods World* 1999;44:76-8