

Isoflavon Kedelai sebagai Antikanker

Oleh :

Made Astawan dan Andi Early Febrinda

RINGKASAN

Kedelai telah menjadi makanan sehari-hari penduduk Asia, termasuk Indonesia. Kedelai merupakan sumber utama isoflavon. Konsumsi isoflavon pada sebagian besar negara Asia adalah 25-45 mg/orang/hari. Jepang merupakan negara yang konsumsi isoflavonnya tertinggi di dunia, yaitu 200 mg/orang/hari. Di negara-negara Barat konsumsinya kurang dari 5 mg/orang/hari.

Beberapa tahun terakhir ini, muncul peringatan tentang bahaya konsumsi kedelai dan hasil olahannya, khususnya dalam literatur populer seperti artikel koran dan majalah, serta beberapa situs tidak resmi di internet. Informasi tersebut umumnya berasal dari penerjemahan yang salah atas hasil-hasil studi yang lemah dan kurang mendasar.

Sesungguhnya di dalam kedelai terkandung berbagai komponen yang mempunyai sifat antikanker, seperti: inhibitor protease, fitat, saponin, fitosterol, asam lemak omega-3, dan isoflavon. Isoflavon saat ini banyak diteliti karena potensinya dalam mencegah dan mengatasi berbagai gangguan kesehatan, khususnya kanker. Beberapa mekanisme dasar isoflavon sebagai antikanker adalah: anti-estrogen, penghambatan aktivitas enzim penyebab kanker, aktivitas antioksidan, dan peningkatan fungsi kekebalan sel.

Tulisan ini mengulas peranan isoflavon kedelai sebagai zat antikanker. Produk kedelai yang mengandung isoflavonoid berperan dalam pencegahan beberapa jenis kanker seperti kanker payudara, kanker prostat, kanker paru-paru, kanker kolon, dan kanker endometrial. Konsentrasi senyawa ini dalam plasma dapat dengan mudah mencapai level aktif secara biologis tanpa efek racun. Melalui efek penghambatan faktor pertumbuhan, tyrosin kinase dan angiogenesis, genistein dapat menjadi penghambat umum dalam pertumbuhan kanker. Melalui modulasi transport obat, genistein dapat menjadi *additive* yang baik untuk menyempurnakan terapi kanker. Efek biologis yang digambarkan dapat juga digunakan sebagai strategi pencegahan bagi penyakit lain seperti kardiovaskuler dan osteoporosis melalui efek estrogenik dan antioksidatif yang dimilikinya.

I. PENDAHULUAN

Kacang kedelai merupakan sumber protein dan minyak yang sangat potensial. Kacang kedelai dibersihkan, dipecahkan, dikupas kulitnya, dan digiling sehingga selnya pecah dan minyak dapat diekstrak. Minyak mentah kemudian dipisahkan menggunakan pelarut atau *screw press*. Setelah diproses lebih lanjut, minyak kedelai mumi siap untuk diolah menjadi berbagai produk, seperti margarin, minyak goreng, dan *salad dressing*.

Setelah minyak diekstrak, bungkil kedelai digiling untuk dijadikan tepung kedelai yang

sebagian besar digunakan sebagai komponen pakan berprotein tinggi. Sebagian dari bungkil juga diolah untuk konsumsi manusia, dalam bentuk tepung, konsentrat protein dan isolat protein, yang dimanfaatkan untuk berbagai macam produk pangan. Belakangan, diketahui bahwa isoflavon dan senyawa fitokimia lainnya yang ditemukan dalam tepung kedelai memiliki banyak manfaat untuk kesehatan, sehingga diekstrak dan dipasarkan sebagai *nutriceutical* dalam pangan fungsional.

Kulit kedelai dapat diproses menjadi serat pangan (*dietary fiber*) yang dapat ditambahkan

ke dalam roti, *breakfast cereal* dan aneka *snack*. Lecithin, yang diekstrak dari minyak kedelai dapat digunakan untuk kepentingan farmasi dan sebagai *protective coating*. Lecithin merupakan *emulsifier* dan pelumas alami, yang antara lain dapat digunakan untuk mencegah pemisahan antara *chocolate* dan *cocoa butter* dalam *candy bar*. Minyak kedelai juga merupakan sumber alami vitamin E (tokoferol).

Terdapat beberapa komponen dalam kedelai yang dipercaya sebagai antikanker, yaitu: inhibitor protease, fitat, saponin, fitosterol, asam lemak omega-3 dan isoflavon. Di antara senyawa antikanker tersebut, perhatian terbesar ditunjukkan kepada isoflavon. Mekanisme kerja isoflavon sebagai antikanker adalah melalui: aktivitas anti-estrogen, menghambat aktivitas enzim penyebab kanker, aktivitas antioksidan, dan meningkatkan fungsi kekebalan sel.

Kedelai telah menjadi makanan sehari-hari penduduk Asia. Pada sebagian besar negara Asia, konsumsi isoflavon diperkirakan 25-45 mg/orang/hari. Jepang merupakan negara yang konsumsi isoflavonnya tertinggi di dunia, yaitu 200 mg/orang/hari. Di negara-negara Barat, konsumsinya kurang dari 5 mg/orang/hari (Koswara 2006).

II. TUMOR DAN KANKER

Tumor atau neoplasma adalah pertumbuhan sel yang tidak terkontrol. Semua tumor muncul dari satu atau lebih sel yang kehilangan kontrol yang ketat atas reproduksi dan mulai bereproduksi secara tidak terkontrol, serta menghasilkan jaringan *hyperplasia*. Tumor dibagi menjadi dua subgrup yaitu tumor jinak dan tumor ganas (kanker). Pada tumor jinak (*benign tumor*) sel yang terlibat memiliki kemiripan dengan sel asal. Ketika *benign neoplasm* berkembang maka ekspansinya seragam ke segala arah dan terkotak dalam jaringan *fibrous*, sehingga penyembuhan dengan pengangkatan jaringan berpeluang besar untuk berhasil.

Pada kanker (*malign*), sel yang terlibat tidak memiliki kemiripan dengan sel asal, massa yang tumbuh ekspansinya tidak seragam dan tidak terkotak di dalam jaringan

fibrous, sehingga proses operasi pengangkatan jaringan menjadi rumit dan meningkatkan potensi untuk kambuh. Lebih jauh lagi, jaringan kanker berkembang ke dalam sistem vaskuler, dapat masuk ke dalam sirkulasi, berpindah ke bagian lain dari tubuh, dan berkembang dengan cepat.

Kanker merupakan istilah umum untuk 100-150 bentuk penyakit. Secara teori, semua sel yang memiliki nukleus berpotensi untuk menjadi tumor. Oleh karena itu setiap jaringan dalam tubuh manusia berpotensi untuk berkembang menjadi kanker, dan beberapa jaringan bahkan dapat menghasilkan beberapa jenis kanker. Aktivitas sel normal, termasuk reproduksi, memiliki regulasi yang ketat dan entah bagaimana sel tumor kehilangan regulasi ketat tersebut dan bereproduksi tanpa terkendali.

2.1. Faktor-Faktor Risiko Kanker

Tiga kontributor utama terjadinya kanker adalah faktor genetik, gaya hidup, dan pengaruh lingkungan. Meskipun sebagian besar kanker berhubungan dengan faktor gaya hidup dan lingkungan, namun sifat genetik yang diwariskan meningkatkan kerentanan terhadap faktor-faktor tersebut. Dilaporkan bahwa kejadian kanker yang disebabkan oleh risiko genetik adalah kurang dari 10%. Meskipun komponen genetik merupakan kontributor kecil, terdapat lebih dari 200 pola kanker hereditas yang membuat anggota keluarga menjadi rentan terhadap jenis kanker tertentu. Misalnya, seorang wanita yang memiliki ibu atau saudara perempuan yang didiagnosis menderita kanker payudara, maka risiko terkena kanker payudara menjadi dua kali lebih besar. Penting dicatat bahwa pola keluarga ini juga dapat merupakan hasil dari lingkungan yang buruk atau pola gaya hidup yang sama.

Rangsangan lain yang juga meningkatkan risiko individu terhadap kanker adalah merokok, kecanduan alkohol/obat-obatan, obesitas, terekspos polusi, diet rendah buah dan sayur, dan ekspos berlebihan oleh sinar matahari dalam waktu yang lama. Ada juga pengaruh hubungan antara konsumsi makanan alami dan perkembangan kanker tertentu, tetapi kelihatannya bukanlah sebuah kecenderungan.

2.2. Flavonoid Dan Fitoestrogen

Flavonoid merupakan kelompok luas senyawa alami yang banyak ditemukan pada tanaman, dan bukan merupakan steroid. Oleh karena senyawa ini memiliki potensi untuk berikatan dengan reseptor estrogen, maka dinamakan senyawa estrogenik. Fitoestrogen bukanlah molekul steroid sejati, tetapi geometri spasial dari bentuk molekulernya memiliki kemiripan dengan estrogen pada mamalia.

Fitoestrogen yang paling umum dalam diet manusia adalah isoflavon dan lignin. Isoflavon paling banyak ditemukan dalam kedelai dan legum lainnya, sedangkan lignin terdapat dalam berbagai makanan nabati, seperti biji-bijian, buah dan sayur. Isoflavon yang paling banyak memiliki sifat estrogenik adalah genistein dan daidzein, sedangkan lignin yang paling estrogenik adalah enterodiol dan enterolactone. Senyawa tersebut dikonsumsi dalam bentuk prekursor yang akan dikonversi menjadi bentuk aktif *heterocyclic fenol* oleh mikroba di saluran pencernaan.

Fitoestrogen mampu berasosiasi dengan lokasi pengikat estrogen karena memiliki karakter serupa estrogen, tetapi memiliki potensi jauh lebih kecil dari estrogen sintesis, yaitu sekitar 10^3 - 10^2 . Fitoestrogen juga dapat menghambat tyrosine kinase dan *epidermal growth factor* sebagaimana menghambat pertumbuhan sel dan angiogenesis, sehingga fitoestrogen menjadi kandidat ideal untuk senyawa profilaktik melawan kanker.

Percobaan pada manusia mengenai konsumsi fitoestrogen dan insiden kanker sangat jarang, tetapi terdapat bukti-bukti yang mendukung, baik dari epidemiologis maupun penelitian dengan hewan percobaan. Pada penelitian dengan hewan, diet kaya isoflavon menurunkan jumlah tumor *mammary* dan metastasis. Metastasis adalah tahapan dimana sebuah sel kanker mulai menginvasi sel lain. Studi *in vitro* terhadap kanker prostat dan kanker payudara manusia juga menekankan hal yang sama. Sel payudara yang jenuh dengan isoflavon menunjukkan aktivitas perlawanan yang dipengaruhi dosis. Sel kanker prostat juga dihambat oleh genistein dosis tinggi, walaupun levelnya lebih tinggi daripada yang dapat diperoleh secara alami dalam diet

manusia. Pada laporan studi kasus, sebuah spesimen *adenocarcinoma* yang diambil dari seseorang yang mengonsumsi 160 mg fitoestrogen selama 1 minggu, menunjukkan peningkatan level apoptosis sel kanker. Apoptosis adalah kejadian di mana sebuah sel melakukan bunuh diri.

III. ISOFLAVON KEDELAI

Isoflavon ditemukan pada legum (kacang-kacangan), tetapi secara khusus banyak ditemukan dalam kacang kedelai. Isoflavon kedelai terdiri dari daidzein, genestein, glythein, dan sedikit gormestrol (5 µg/100 g). Daidzein dan genestein merupakan isoflavon utama dalam kacang kedelai yang kandungannya mencapai 100-300 mg/100 g (Eldridge dan Kwolek 1983). Isoflavon tersebut dilaporkan dapat menghambat pertumbuhan sel kanker di laboratorium, termasuk sel kanker payudara.

Studi *in vitro* menunjukkan secara konsisten bahwa isoflavon adalah estrogenik yang lemah dan berikatan secara lemah dengan reseptor estrogen pada mamalia (Jordan dkk 1985, Martin dkk 1978, Shutt dan Coy 1972). Genistein memiliki afinitas ikatan terbesar, tetapi masih 100 kali lebih kecil dibandingkan estradiol, sedangkan Daidzein 1000 kali lebih kecil. Mekanisme bagaimana isoflavon menghambat perkembangan sel kanker, tidak sepenuhnya dipahami tetapi telah teramati adanya sifat antioksidan, penghambatan beberapa sistem enzim yang terlibat dalam transduksi sinyal (termasuk tyrosin kinase), penghambatan angiogenesis, dan peningkatan globulin pengikat hormon seks sebagaimana mekanisme antiestrogenik. Ratusan studi menunjukkan bahwa genistein menghambat pertumbuhan sel kanker yang dipengaruhi hormon dan juga yang tidak dipengaruhi hormon.

Genistein merupakan inhibitor protein tyrosine kinase kecuali p40 protein tyrosine kinase, *topoisomerase II* (Adlercreutz 1990) dan protein histidine kinase (Huang dkk 1992). Aktivitas protein tyrosine-kinase berhubungan dengan reseptor seluler untuk faktor pertumbuhan epidermal, insulin, faktor pertumbuhan *insulin-like I*, faktor pertumbuhan

turunan platelet, dan faktor pertumbuhan fagosit mononuclear. Tyrosine kinase menunjukkan peranan penting dalam proliferasi dan transformasi sel. Enzim ini berasosiasi dengan produk onkogen dari family gen *src retroviral* dan berkorelasi dengan kemampuan retrovirus untuk mentransformasi sel (Akiyama dkk 1989 dalam Herman dkk 1995). Aktivitas tyrosine kinase juga berasosiasi dengan ekspresi onkogen kanker payudara. Penghambatan aktivitas tyrosin kinase berarti menghambat perkembangan sel-sel kanker dan angiogenesis. Hal ini berarti tumor tidak dapat membuat pembuluh darah baru, sehingga tidak dapat tumbuh. Genistein juga menstimulasi diferensiasi sel leukemia dan sel malignan lainnya.

IV. PENGARUH ISOFLAVON TERHADAP BEBERAPA JENIS SEL KANKER

4.1. Kanker Payudara

Kanker payudara merupakan salah satu masalah kesehatan paling penting yang dihadapi wanita saat ini. Banyak bukti epidemiologis yang menunjukkan bahwa diet memegang peran dalam terjadinya kanker payudara. Wanita di Timur Tengah yang mengonsumsi sejumlah lemak dalam dietnya memiliki laju medium terhadap kanker payudara. Wanita di Eropa dan Amerika Utara dengan konsumsi lemak tertinggi, memiliki laju tertinggi terhadap kanker payudara.

Risiko kanker payudara juga telah dipelajari dengan mengamati efek isoflavon terhadap level hormon. Secara teori, penurunan level hormon dalam serum, siklus menstruasi yang panjang, dan perubahan metabolit yang kurang karsinogenik, dapat dihubungkan dengan risiko kanker payudara. Konsumsi produk kedelai kaya isoflavon meningkatkan panjang fase follikuler, sehingga siklus menstruasi menjadi lebih panjang sebagai akibat penurunan hormon lutealizing dan hormon perstimulan folikel.

Pasien kanker payudara memiliki siklus menstruasi yang lebih pendek daripada wanita sehat. Wanita Asia memiliki siklus menstruasi yang lebih panjang daripada wanita Barat yang memiliki tingkat kanker payudara yang tinggi. Wanita yang memiliki siklus menstruasi pendek

memiliki lebih banyak fase luteal dalam kehidupan reproduksinya. Tingkat mitosis untuk jaringan payudara hampir empat kali lebih besar sepanjang fase luteal daripada fase follikuler. Jika isoflavon kedelai dapat meningkatkan panjang fase follikuler maka kemungkinan juga dapat mengurangi risiko kanker payudara (Hudson 2001).

Isu lain adalah bagaimana isoflavon dapat meningkatkan metabolisme estrogen endogenous menjadi sebuah metabolit antikarsinogenik. Level tinggi dari 4 dan 16 alpha-hydroxyestrogen (metabolit karsinogenik) dan level rendah 2-hydroxyestrogen (metabolit antikarsinogenik) dihubungkan dengan risiko yang lebih besar terhadap kanker payudara. Ketika disuplementasi dengan susu kedelai kaya isoflavon versus susu kedelai bebas isoflavon, level yang tinggi dari antikarsinogenik 2-hydroxyestrogen ditemukan pada urin. Selain itu juga rasio 2-hydroxyestron terhadap 16-alpha-hydroxyestron (metabolit karsinogenik) lebih tinggi selama diet isoflavon dibandingkan selama diet bebas isoflavon.

Enam wanita sehat berumur 20 tahunan mengonsumsi 12 oz susu kedelai tiga kali sehari selama satu bulan. Konsumsi isoflavon harian sekitar 100 mg daidzein dan 100 mg genistein. Level estradiol dalam serum menurun 31% pada hari siklus 5-7, 12-14, dan 20-22. Level progesteron pada paruh kedua dari siklus menurun 35%. Panjang siklus menstruasi bertambah dari 28.3 hari menjadi 31.8 hari, selama konsumsi satu bulan kedelai. Hasil ini menunjukkan bahwa konsumsi diet kedelai yang mengandung fitoestrogen dapat mengurangi sirkulasi steroid ovarian dan meningkatkan panjang siklus menstruasi, dua efek yang dapat diperhitungkan dalam bagian dari berkurangnya risiko kanker payudara (Hudson 2001, Cassidy dkk 1993, Phipps dkk 1993 dan Orcheson dkk 1993).

Wanita premenopause memiliki kadar estrogen yang lebih tinggi daripada wanita postmenopaus yang tidak menjalani terapi sulih hormon. Pada wanita premenopause yang mengonsumsi diet atau suplemen kaya fitoestrogen, senyawa ini menstimulasi reseptor estrogen dan menampilkan fungsi yang sama seperti estrogen tubuh kita yang lebih kuat.

Sistem *messenger* kimia kemudian menyampaikan pesan bahwa tubuh kita telah memiliki cukup estrogen sehingga ovarium memproduksi sedikit estrogen. Dengan melakukan ini, laju produksi estrogen tubuh menurun dan pengaruh estrogen total terhadap tubuh juga menurun. Mekanisme ini merupakan bagian dari karakteristik estrogen yang dinamakan proestrogen dan antiestrogen.

Pada wanita postmenopause mekanismenya berbeda. Wanita menopause memproduksi sedikit estrogen dan level totalnya rendah. Mengonsumsi diet tinggi fitoestrogen atau suplemen kedelai akan meningkatkan level total estrogen, meskipun estrogen yang ini jauh lebih lemah. Oleh karena tubuh memiliki pengaruh total estrogen yang lebih tinggi maka akan mempengaruhi payudara secara berbeda, padahal payudara dipersiapkan untuk stimulasi estrogen yang lebih rendah pada masa usia seperti ini (Hudson 2001)

Xu X dkk (2000) mempelajari efek konsumsi kedelai pada wanita postmenopause, berkesimpulan bahwa isoflavon dan komponen kedelai lainnya dapat memberikan efek pencegahan kanker pada wanita postmenopause dengan cara mengubah metabolisme estrogen dari metabolit genotoksik menjadi metabolit inaktif. Isoflavon terlibat dalam memodulasi metabolisme estrogen sehingga tidak menghasilkan 16 α -(OH) estrone, 4-(OH) estrone, dan 4-(OH) estradiol, yang merupakan metabolit karsinogenik. Genistein menghambat ekspresi gen ER termasuk pS2 dan TGF- β dalam reseptor estrogen positif (ER+) dan penghambatan ini juga tergantung pada keberadaan estrogen. Genistein menghambat aktivitas estrogen-induced protein tyrosine kinase (PTK).

Genistein merupakan aktivator transkripsional yang lemah dan menurunkan level ERE-CAT yang diinduksi oleh 17- β estradiol pada ER+ lines. Dengan demikian Genistein merupakan 'good estrogen' pada ER+ carcinoma payudara (Shao dkk 2000). Genistein memiliki aksi sinergisme dengan *eicosapentanoic acid* (EPA) terhadap sel kanker payudara manusia (MCF-7). Kombinasi genistein dan EPA dalam konsumsi diet dapat

bermfaat untuk mengontrol kanker payudara (Nakagawa dkk 2000).

Genistein dan daidzein telah menunjukkan sebagai antiproliferasi terhadap sel kanker. Beberapa waktu lalu telah diketahui bahwa isoflavonoid berkompetisi dengan estrogen untuk berikatan dengan reseptor estrogen di dalam sel kanker payudara (Martin dkk 1978). Oleh karena genistein juga menghambat pertumbuhan reseptor negatif sel kanker payudara, mekanisme aksinya boleh jadi tidak berhubungan langsung dengan reseptor estrogen. Lebih jauh lagi bukti epidemiologi di Singapura menunjukkan bahwa konsumsi kedelai berhubungan dengan rendahnya risiko kanker payudara pada wanita (Lee dkk 1991). Terdapat hubungan negatif antara enterolaktone dalam ekskresi urin dan hormon luteinizing plasma pada wanita Finlandia (Adlercreutz 1990). Berbagai pengamatan ini menyatakan bahwa senyawa-senyawa ini mempengaruhi sistem hormonal melalui sistem *endokrin hypothalamus-hypophyseal* (Adlercreutz 1990). Belakangan diketahui bahwa enterolaktone (0.5 - 10 mmol/l) menstimulasi pertumbuhan sel MCF-7, namun keberadaan estradiol yang ditambahkan, baik dalam konsentrasi yang menstimulir pertumbuhan maupun dalam jumlah yang rendah, menunjukkan hasil bahwa pertumbuhan tidak berbeda dari kontrol atau cenderung agak berkurang sedikit (Mousavi dan Adlercreutz 1992).

4.2. Kanker Paru-paru

Schabath dkk (2005) mempelajari hubungan antara konsumsi fitoestrogen dan risiko kanker paru-paru dalam sebuah studi *case-control* terhadap 1674 pasien dengan kanker paru-paru dan 1735 individu sehat. Studi tersebut menunjukkan bahwa pengurangan risiko kanker paru-paru cenderung meningkat untuk setiap peningkatan konsumsi fitoestrogen. Grup yang mengonsumsi fitoestrogen dengan jumlah tertinggi memiliki risiko kanker paru-paru 46 persen lebih rendah. Lebih khusus lagi konsumsi yang tinggi *Ilgirin enterolactone* dan penggunaan terapi hormon, berasosiasi dengan pengurangan 50% risiko kanker paru-paru. Fitoestrogen melindungi dari

perkembangan kanker paru-paru melalui mekanisme pengikatan reseptor oestrogen yang terdapat pada jaringan paru-paru.

4.3. Kanker Prostat

Kelenjar prostat memproduksi cairan seminal dan sekresi yang lain yang membuat saluran uretra terjaga kelembabannya. Pada waktu lahir, kelenjar tersebut kecil dan tumbuh bersamaan dengan semakin tingginya produksi endrogen pada masa puber. Pada saat dewasa, kelenjar prostat masih stabil sampai umur 50 tahun, setelah itu mulai terjadi pembesaran. Pada beberapa laki-laki, pembesaran tersebut (disebut *prostatic hiperplasia*) dapat menyebabkan kerusakan saluran urin. Hal ini akan menekan uretra, memperkecil aliran urin dan menyebabkan kesulitan buang air kecil.

Kanker prostat adalah *malignancy* dari prostat yang dikarakterisasi melalui replikasi sel yang tidak terkontrol, menghasilkan tumor dan beberapa dari sel-sel tersebut menyebar ke lokasi lain (metastasis). Kanker prostat biasanya tumbuh pelan dan awalnya tidak memberikan gejala. Gejala yang muncul kemudian *overlapping* dengan gejala *hyperplasia prostatic*, dengan kondisi umum seperti frekuensi urin meningkat, sakit pada saat mengeluarkan urin, aliran urin melemah, gemetar setelah membuang urin dan sensasi buang urin yang tidak tuntas. Sebagai tambahan bisa timbul darah dalam urin. Karena lak satupun gejala tersebut spesifik untuk kanker prostat, maka diagnosanya membutuhkan bantuan dokter. Tahap lanjut dari penyakit ini berhubungan dengan kehilangan berat badan yang parah, anemia yang menginduksi kelelahan yang tak terobati dan kematian.

Pengobatan yang dilakukan adalah pengurangan hormon laki-laki yaitu endrogen dan menghambat efek hormon potensial dari hormon wanita yaitu estrogen, yang juga terdapat pada laki-laki. Diduga bahwa kedelai yang kaya akan isoflavan mampu untuk menggunakan sifatnya sebagai estrogen lemah untuk memblokir reseptor estrogen dalam prostat terhadap estrogen. Jika estrogen yang kuat ini sampai menstimulasi reseptor dalam

prostat, dapat menyebabkan pembesaran prostat. Studi demografik menunjukkan adanya insiden penyakit prostat yang sangat kecil pada laki-laki Jepang atau Asia yang banyak mengonsumsi makanan dari kedelai. Isoflavan kedelai yaitu genistein dan daidzein, lampaknya secara langsung mempengaruhi metabolisme testosteron.

Kedelai diketahui memiliki efek protektif melawan *prostatic dysplasia* pada tikus. Genistein dan biochanin A (prekursor genistein) menghambat pertumbuhan sel kanker prostat dalam kultur sel, baik yang bergantung kepada androgen ataupun tidak (Peterson dan Barnes 1991). Efek ini bukan disebabkan penghambatan oleh tyrosine kinase yang berhubungan dengan reseptor faktor pertumbuhan epidermal. Efek terapeutik estrogen dalam kanker prostat menyatakan bahwa fitoestrogen bisa menghambat pertumbuhan sel kanker prostat selama fase promosi penyakit atau bisa mempengaruhi diferensiasi sebagaimana genistein mempengaruhi sel leukemia dan sel kanker lain. Menurut Davis dkk (1998), genistein menghambat pertumbuhan sel kanker prostat, membunuh sel, dan juga diketahui memiliki aksi antikanker lainnya berdasarkan hasil studi *in vitro* (Barnes dkk 1995). Penelitian Jacobson dkk (1998) menunjukkan lelaki yang mengonsumsi susu kedelai lebih dari sekali perhari dilaporkan memiliki risiko kanker prostat yang signifikan lebih rendah dibandingkan lelaki lainnya. Beberapa peneliti kini menyatakan bahwa genistein menunjukkan potensi untuk mengobati kanker prostat (Geller dkk 1998), sementara peneliti yang lain hanya menyatakan bahwa ada cukup bukti untuk merekomendasikan pemakaian genistein untuk pencegahan kanker prostat (Moyad 1997). Studi epidemiologi dan juga eksperimen hewan percobaan dan kultur sel, memberikan bukti bahwa isoflavanoid dan fitoestrogen lain seperti lignin, memberikan efek proteksi dan menurunkan risiko kanker prostat selama fase promosi dari penyakit ini (Herman dkk 1995).

Dalam sebuah *case-control study* terhadap 200 pria Jepang penderita kanker prostat dari berbagai stadium dibandingkan dengan 200 pria Jepang yang sehat, diketahui

bahwa peningkatan konsumsi isoflavon genistein, daidzein, dan aglycone, secara signifikan menurunkan risiko kanker prostat. Konsumsi rata-rata tertinggi isoflavon (89.9 mg/hari) menurunkan 58% risiko, dibandingkan dengan konsumsi terendah (30.5 mg/hari). Konsumsi isoflavon juga berhubungan dengan magnesium, omega 3, dan omega 6 (Nagata dkk 2007).

4.4. Kanker Kolon

Bukti epidemiologis yang diperoleh di Jepang (Watanabe dan Koessel 1993) menunjukkan insiden kanker kolon lebih kecil pada daerah dengan konsumsi tahu tinggi. Diet mengandung 5% linseed yang kaya lignin, menunjukkan proteksi terhadap kanker kolon pada tikus. Genistein dan biochanin A menghambat proliferasi kanker kolon, kanker esophagus dan kanker gastric (Serraino dan Thompson 1992).

Studi *case control* kanker kolorektal dan adenomas di Amerika Serikat menunjukkan bahwa kedelai merupakan proteksi terhadap karsinogenesis kolorektal, namun diperlukan studi epidemiologi lebih jauh lagi untuk menjelaskan peranan kedelai dalam karsinogenesis kolorektal (Toyomura dan Kono 2002). Makanan kedelai hasil fermentasi mengandung isoflavon dalam bentuk aglycone. Aglycone menunjukkan efek inhibitor yang lebih potensial dalam perkembangan ACF, sehingga disimpulkan bahwa makanan fermentasi kedelai lebih penting daripada non-fermentasi dalam pencegahan kanker kolorektal (Toyomura 2002).

4.5. Kanker Endometriosis

Genistein sintesis dan ekstrak urin manusia yang mengandung genistein menunjukkan penghambatan pertumbuhan sel dari tumor pediatric solid, seperti neuroblastomas, rhabdomyosarcomas dan Ewings sarcomas (Schweigerer dkk 1992). Genistein sintesis menghambat proliferasi sel endothelial yang distimulasi bFGF (*bovine-brain-derived capillary endothelial cells*) dan angiogenesis *in vitro*. Genistein mengurangi produksi aktivator plasminogen dan *plasminogen activator inhibitor-1* dalam sel endothelial mikrovaskuler

bovine hasil cloning dari korteks adrenal (Fotsis dkk 1993). Genistein juga menghambat pertumbuhan sel kanker gastric (Matsukawa dkk 1983) dan menstimulasi diferensiasi dalam sel malignan, termasuk sel melanoma (Kiguchi dkk 1990).

Dr. Pamela L. Horn-Ross dan kolega dari Northern California Cancer Center di Union City, US mengevaluasi hubungan antara konsumsi diet tujuh senyawa spesifik yang mewakili tiga kelas fitoestrogen (isoflavon, coumestan dan lignan) dan risiko kanker endometrial dalam sebuah *case-control study* terhadap wanita berusia 35-79 tahun di wilayah San Fransisco. Hasilnya menunjukkan bahwa konsumsi isoflavon dan lignin menurunkan risiko kanker endometrial, khususnya pada wanita *postmenopause*. Wanita *postmenopause* dengan obesitas yang mengonsumsi rendah fitoestrogen memiliki risiko paling tinggi terhadap kanker endometrial, namun interaksi antara obesitas dan konsumsi fitoestrogen secara statistik tidak signifikan (Nutra ingredients 2003).

Penelitian pada tahun 1997-2001 yang dilakukan terhadap 832 wanita Shanghai usia 30 - 69 tahun penderita kanker endometrial dan 846 wanita sehat dengan kisaran umur yang sama sebagai grup control, menunjukkan bahwa wanita yang mengonsumsi protein kedelai dengan jumlah tertinggi memiliki risiko kanker endometrial 23% lebih rendah dari grup dengan konsumsi protein kedelai terendah. Terindikasi juga bahwa wanita dengan indeks massa tubuh atau rasio pinggang : pinggul yang tinggi mendapatkan manfaat dari meningkatnya kedelai yang dikonsumsi, namun indikasi ini memerlukan studi lebih lanjut untuk diverifikasi (Nutra ingredients 2004).

4.6. Isoflavon Kedelai dan Penyakit Degeneratif Lainnya

Isoflavon kedelai juga dilaporkan lebih efektif menurunkan *hot-flash* selama menopause dibandingkan dengan *placobo*, tetapi tidak seefektif terapi sulih hormon. Pengaruh isoflavon terhadap gejala menopause dipengaruhi oleh dosis, dan efektivitas yang lebih tinggi dapat diperoleh

dengan pemakaian dosis yang lebih tinggi (60-80 mg per hari). *Isoflavone*, obat yang dimetabolisme menjadi daidzein telah terbukti dapat menghambat kehilangan kalsium melalui urin pada wanita *postmenopause*. Konsumsi protein kedelai dengan isoflavon telah terbukti dapat mencegah kerapuhan tulang pada tikus yang digunakan sebagai model untuk penelitian osteoporosis. Studi yang lain menunjukkan hasil yang sama pada saat menggunakan genistein saja.

Isoflavon kedelai dapat menurunkan risiko penyakit jantung dengan membantu menurunkan kadar kolesterol darah. Protein kedelai telah terbukti mempunyai efek menurunkan kolesterol, yang dipercaya karena adanya isoflavon di dalam protein tersebut.

V. JENIS MAKANAN DAN KANDUNGAN ISOFLAVON KEDELAJ

Kedelai mentah memiliki total isoflavon sekitar 150 mg per 100 gram, dan tepung kedelai bisa memiliki sebanyak 200 mg isoflavon per 100 gram. Produk olahan kedelai seperti tahu hanya menyediakan sekitar 20-50 mg isoflavon per 100 gram. Kecap dan minyak kedelai tidak mengandung isoflavon. Produk kedelai yang digunakan sebagai bahan tambahan pangan, seperti isolat dan konsentrat protein kedelai, mempunyai kandungan isoflavon yang bervariasi, tergantung bagaimana proses pengolahannya.

Selama dekade lalu, sejumlah produk kedelai telah dirancang agar memiliki kuantitas isoflavon yang tinggi atau lebih tinggi dari produk pangan olahan kedelai biasanya, beberapa sebanding dengan produk tepung kedelai yang memiliki kandungan isoflavon alami tertinggi. Produk-produk baru ini telah dihilangkan kandungan lemak dan karbohidratnya.

Kemampuan memproduksi produk kedelai dalam bentuk yang diinginkan dengan tingkat isoflavon yang tinggi telah dimungkinkan oleh teknologi komersial yang memungkinkan isolasi isoflavon, yang kemudian ditambahkan ke dalam produk kedelai (seperti tepung protein kedelai) atau dimasukkan ke dalam kapsul dan tablet. Studi klinis menggunakan isoflavon kedelai dengan kisaran dosis 60-80 mg hingga

jumlah tertinggi mencapai 200 mg, menunjukkan bahwa senyawa ini berguna. Jumlah ini dapat dipenuhi oleh mereka yang menggemari produk kedelai seperti tahu, tempe, susu kedelai, dan produk pengganti daging berbasis kedelai, tetapi tidak untuk mereka yang hanya memakan produk kedelai pada waktu-waktu tertentu saja atau dalam jumlah yang kecil.

VI. PENUTUP

Produk kedelai yang mengandung isoflavonoid berperan dalam pencegahan beberapa jenis kanker seperti kanker payudara, kanker prostat, kanker paru-paru, kanker kolon, dan kanker endometrial. Konsentrasi senyawa ini dalam plasma dapat dengan mudah mencapai level aktif secara biologis tanpa efek racun. Melalui efek penghambatan faktor pertumbuhan, tirosin kinase dan angiogenesis, genistein dapat menjadi penghambat umum dalam pertumbuhan kanker. Melalui modulasi transport obat, genistein dapat menjadi *additive* yang baik untuk menyempurnakan terapi kanker. Efek biologis yang digambarkan dapat juga digunakan sebagai strategi pencegahan bagi penyakit lain seperti kardiovaskuler dan osteoporosis melalui efek estrogenik dan antioksidatif yang dimilikinya.

DAFTAR PUSTAKA

- Adlercreutz, H. 1990. Western diet and Western diseases: some hormonal and biochemical mechanisms and associations. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 50(Suppl 201):3-23.
- Barnes S, Peterson TG, Coward L. 1995. Rationale for the use of genistein-containing soy matrices in chemoprevention trials for breast and prostate cancer. *J Cell Biochem Suppl* 1995;22:181-7.
- Cassidy A, Bingham S, Carlson J, dan Setchell KDR. 1993. Biological effects of plant estrogens in premenopausal women. *FASEB J.* 7(3 Pt II): 5000(abstr.).
- Davis JN, Singh B, Bhuiyan M, Sarker FH. 1998. Genistein-induced upregulation of p21WAF1, downregulation of cyclin B, and induction of apoptosis in prostate cancer cells. *Nutr Cancer* 1998;32:123-31.
- Eldridge, A, dan Kwolek, W.F. 1983. Soybean Isoflavones: effect of environment and variety on composition. *J. Agric. Food Chem.* 31:394-396

- Fotsis T, Peeper M, Adlercreutz H, Fleischmann G, Hase T, Montesano R, dan Schweigerer L. 1993. Genistein, A Dietary-Derived Inhibitor of In Vitro Angiogenesis. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90: 2690-2694.
- Geller J, Sionit L, Partido C, dkk. 1998. Genistein inhibits the growth of human-patient BPH and prostate cancer in histocultures. *Prostate* 1998;34:75-9.
- Hernan C, dkk. 1995. Soybean isoflavones and cancer risk. *J. Nutr.* 125:757S-770S.
- Hudson, T. 2001. Soy isoflavon in the management of breast cancer survivors : a judgment call. High Beam Research. www.highbeam.com
- Jacobsen BK, Knutsen SF, Fraser GE. 1998. Does high soy milk intake reduce prostate cancer incidence? The Adventist Health Study (United States). *Cancer Causes Control* 1998;9: 553-7.
- Jordan VC, Koch R, and Bain RR. 1985. Prolactin synthesis by cultured rat pituitary cells : an assay to study estrogens, antiestrogens and their metabolites in vitro. In : *Estrogen in the environment II. Influences on Development.* (McLachlan, J.A.ed.). pp 221-234. Elsevier. New York.
- Kiguchi K, Constantinou AI, and Huberman E. 1990. Genistein induced cell differentiation and protein-linked DNA strand breakage in human melanoma cells. *Cancer Commun.* 2:271-278.
- Kuswara, S. 2006. Isoflavon, senyawa multi manfaat dalam kedelai. www.ebookpangan.com
- Lee HP, Gourley LD, Estave SW, Lee J, and Day NE. 1991. Dietary effects on breast cancer risk in Singapore. *Lancet* 337: 1197-2000.
- Martin PM, Horwitz KB, Ruyan DS, & McGuire WL. 1978. Phytoestrogen interaction with estrogen receptors in human breast cancer cells. *Endocrinology* 103:1860-1867.
- Moyad MA. Soy, disease prevention, and prostate cancer (1997). *Semin Urol Oncol* 1999; 17:97-102.
- Nagata Y et al. (2007). Dietary isoflavones may protect against prostate cancer in Japanese men. *Journal of Nutrition.* Vol. 137:1974-1979. www.nutraingredients.com
- Nakagawa H, Yamamoto D, Kiyozuka Y, Tsuta K, Uemura Y, Hioki K, Tsutsui Y, Tsubura A. 2000. Effect of genistein and synergistic action in combination with eicosapentaenoic acid on growth of breast cancer cell lines. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology* 2000; 126(8):48-454. www.itnonline.org.
- Nutraingredients. 2003. Isoflavones, lignans linked to reduced risk of endometrial cancer. *Decisionnewsmedia.* www.nutraingredients.com
- Nutraingredients. 2004. Hormone link to colon cancer, new benefit from soy protein. *Decisionnewsmedia.* www.nutraingredients.com
- Nutraingredients. 2004. Soyfoods appear to cut risk of endometrial cancer. *Decisionnewsmedia.* www.nutraingredients.com
- Orcheson et al. (1993). Estrus cycle and organ changes in rats fed flaxseed, its mammalian lignin precursor or tamoxifen. *FASEB J.* 7(3 Pt. II): 1686 (abstr.).
- Peterson, G dan Barnes, S. 1991. Genistein inhibition of the growth of human breast cancer cells. Independence from estrogen receptors and the multi-drug resistance gene. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 179:661-667.
- Phipps WR, Marini MC, Lampe JW, Slavin JL, and Kurzer MS. (1993). Effect of flax seed ingestion on the menstrual cycle. *J. Clin Endocrinol. Metab.* 77:1215-1219.
- S. Schabath MB, Hernandez LM, Xifeng Wu, Pillow PC dan Spitz MR. 2005. Dietary phytoestrogens and lung cancer risk. *Journal of the American Medical Association* 294 (12). 1493-1504.
- Shao ZM, Shen ZZ, Fontana JA, Barsky SH. 2000. Genistein's "ER-dependent and independent" actions are mediated through ER pathways in ER-positive breast carcinoma cell lines. *Anticancer Research* 2000 Jul-Aug; 20(4): 2409-16.
- Schweigerer L et al. 1992. Identification in human urine of a natural growth inhibitor for cells derived from solid paediatric tumours. *Eur. J. Clin. Invest.* 22: 260-264.
- Serrano M.R., and Thompson L. U. 1992. The effect of flaxseed supplementation on the initiation and promotional stages of mammary tumorigenesis. *Nutr. Cancer* 1992; 17: 153-159. Shutt, DA and Coy RI. 1972. Steroid and phytoestrogen binding to sheep uterine receptors in vitro. *J. Endocrinol.* 52:299-310.
- Toyamura K and Kono S. 2002. Soybeans, soy foods, isoflavones and risk of colorectal cancer: a review of experimental and epidemiological data. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention.* Vol.3. 125-132.
- Watanabe S. and Koessler S. 1993. Colon cancer: an approach from molecular epidemiology. *J. Epidemiol.* 1993; 3:47-61
- Xu X, Duncan AM, Wangen KE, and Kurzer MS. 2000. Soy consumption alter endogenous estrogen metabolism in postmenopausal women. *Cancer Epidemiology Biomarker.* 2000; 9(6):781-786.

BIODATA PENULIS :

Made Astawan adalah Staf Pengajar Departemen Ilmu dan Teknologi Pangan, Fakultas Teknologi Pertanian-IPB. S3 (Ph.D) dari Tokyo University of Agriculture, Japan.

Andi Early Febrinda adalah Staf Pengajar PS Teknologi Hasil Perkebunan, Politeknik Pertanian Negeri Samarinda Mahasiswa S3 Program Studi Ilmu Pangan, Sekolah Pasca Sarjana, Institut Pertanian Bogor