Potensi Fitokimia Naringenin Dalam Pengobatan Pada Pasien Kanker Payudara

Fahruli Fatma Hastiti*[1], Dominikus Raditya Atmaka[2]
Fakultas Kesehatan Masyarakat, Universitas Airlangga[1]
Fakultas Kesehatan Masyarakat, Universitas Airlangga[2]
*e-mail: fahruli.fatma.hastiti-2021@fkm.unair.ac.id

ABSTRAK
Kanker merupakan kondisi kondisi sel-sel dalam tubuh yang berkembang secara abnormal. Jenis kanker yang biasa kita temukan adalah kanker payudara, kanker serviks, kanker prostat, kanker kulit, dan lain-lain. Banyak pengobatan dan terapi yang diberikan kepada pasien kanker untuk meringankan gejala yang dirasakan oleh pasien. Dalam beberapa penelitian ditemukan bahwa zat fitokimia yang ditemukan dalam buah jeruk yaitu Naringenin salah satunya yang bisa menjadi produk alami yang berpotensi untuk pengobatan berbagai jenis kanker. Penelitian ini bertujuan melihat potensi salah satu jenis fitokimia yaitu naringenin, dalam terapi atau pengobatan pada pasien kanker, terutama pada pasien kanker payudara. Penelitian ini menggunakan metode penelitian *literature review* dengan mengumpulkan literatur pada makalah yang diterbitkan dalam bahasa Inggris dalam kurun waktu 10 tahun terakhir (2014-2024) menggunakan database elektronik yang bisa diakses. Berdasarkan *literature review* yang dilaksanakan menggunakan tiga literatur hasilnya menunjukkan adanya potensi naringenin sebagai alternatif pengobatan kanker payudara.

Kata kunci : *Kanker; Kanker Payudara; Naringenin; Terapi Kanker*

ABSTRACT
Cancer is a condition in which cells in the body develop abnormally. The types of cancer that we commonly find are breast cancer, cervical cancer, prostate cancer, skin cancer, and others. Many treatments and therapies are given to cancer patients to relieve the symptoms felt by the patient. In several studies, it was found that the phytochemical substance found in citrus fruits, namely Naringenin, is one of them that can be a natural product that has the potential to treat various types of cancer. This study aims to see the potential of one type of phytochemical, namely naringenin, in therapy or treatment for cancer patients, especially breast cancer patients. This study uses a literature review research method by collecting literature on papers published in English in the last 10 years (2014-2024) using an electronic database that can be accessed. Based on the literature review carried out using three literatures, the results show the potential of naringenin as an alternative treatment for breast cancer.

Keywords : Cancer; Breast Cancer; Naringenin; Cancer Therapy

PENDAHULUAN

Kanker merupakan salah satu penyakit parah dan mematikan, serta merupakan penyebab utama kematian paling besar di seluruh dunia. Diperkirakan jumlah kasus baru terkait kanker akan terus meningkat di dunia terutama di Masyarakat yang berpenghasilan rendah maupun menengah (Torre et al. 2016). Hal ini sangat penting diperhatikan terutama di beberapa negara yang memiliki pendapatan rendah dan menengah ketika mereka sedang transisi ekonomi. Selain itu akibat faktor risiko gaya hidup, seperti kebiasaan merokok, kurangnya aktivitas fisik, kelebihan berat badan, dan pergaulan reproduksi yang sudah umum terjadi di era modernisasi ini.

Dari banyaknya jenis kanker, kanker payudara paling sering terjadi baik wanita maupun pria, walaupun memang masih jarang kasus kanker payudara terjadi pada pria. Berdasarkan data *Global Cancer Observatory* pada tahun 2018 kasus kanker payudara paling banyak terjadi di Indonesia dengan jumlah 58.256 kasus atau setara dengan 16,7% dari total 348.809 kasus kanker yang dicatat dari *World Health Organization (WHO,2019).* Berdasarkan Riset data yang dilakukan Kemenkes, di Indonesia kasus kanker payudara mencapai 42,1 orang dari 100 ribu penduduk Indonesia. Jumlah kasus kanker payudara tersebut lebih tinggi apabila disandingkan dengan kasus kanker serviks yang terjadi di Indonesia mencapai 23,4 orang dari 100 ribu penduduk (Kemenkes RI, 2018).

Banyak penelitian yang menemukan bahwa wanita lebih rentan terserang kanker payudara dan kanker serviks dengan usia di atas 30 tahun. Tetapi,

banyak penelitian kini yang menemukan kasus tersebut di rentang usia di bawah 30 tahun, sehingga hal ini harus menjadi perhatian bagi remaja putri, terlebih penyebab kanker ini masih abu-abu dikarenakan belum diketahui secara tepat penyebab pastinya. Namun, sering mengonsumsi minuman beralkohol, makanan tinggi lemak, dan melahirkan di atas usia 30 tahun bisa menjadi salah satu faktor penyebab kanker pada wanita (Widyastuti, 2019).

Naringenin merupakan salah satu zat fitokimia yang memiliki efek bioaktif pada kesehatan manusia yang masuk ke golongan flavanon alami (flavonoid). Senyawa ini biasanya ditemukan dalam buah seperti jeruk, grapefruits dan tomat (Carresi et al. 2022). Naringenin ini masuk ke senyawa yang hampir tidak larut dalam air tetapi larut dalam pelarut organik, seperti alkohol. Naringenin sendiri juga berfungsi dalam berbagai aktivitas biologi seperti, antidepresan, antidiabetes, imunomodulator, anti-inflamasi, antitumor dan antioksidan. Bioflavonoid ini biasanya sulit untuk diserap tubuh bila dikonsumsi secara oral, kemungkinan hanya sekitar 15% naringenin yang akan bisa dicerna kemudian diserap ke dalam saluran pencernaan manusia (Rao et al. 2017).

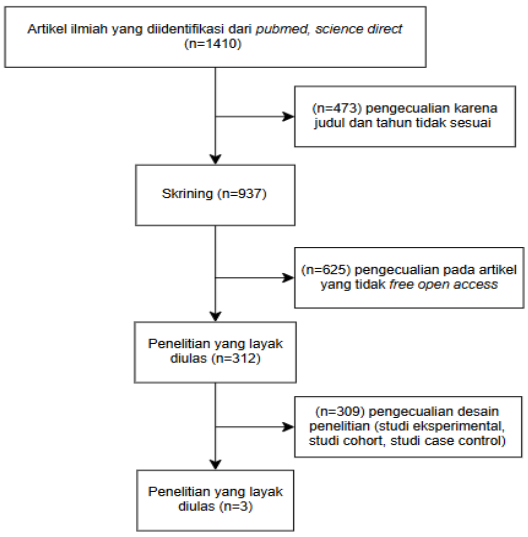
Ada banyak penelitian yang menunjukkan bahwa naringenin beserta turunannya memiliki sifat farmakologis yang penting, termasuk aktivitas mirip estrogen atau efek antikanker dengan menonaktifkan karsinogen dan penghentian siklus sel seperti yang baru-baru ini diteliti oleh Rauf et al (Rauf et al. 2022). Selain itu, naringenin juga banyak ditemukan sebagai agen antidiabetik melalui peningkatan regulasi AMPK (*adenosine monophosphateactivated protein kinase)*, dan menghambat proses gluconeogenesis. Selain itu di penelitian Arafah et al, naringenin menunjukkan aktivitas antimikroba, hepatoprotektif, neuroprotektif, kardioprotektif, dan nefroprotektif, pencegahan kerusakan sel dan efek antioksidan dengan memodulasi tingkat ROS dan meningkatkan *Dismutase Superoksida* (SOD) pada keganasan, penyakit kronis dan metabolik (Arafah et al. 2020)

Penelitian ini diselenggarakan dengan tujuan melihat potensi salah satu jenis fitokimia yaitu naringenin, dalam terapi atau pengobatan pada pasien kanker, terutama pada pasien kanker payudara. Oleh karena itu, penelitian ini meninjau literatur yang merangkum potensi naringenin bagi terapi yang dijalankan pada pasien kanker.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini menggunakan desain penelitian *literature review.* Dengan mencari artikel ilmiah yang diterbitkan dalam sepuluh tahun terakhir (2014-2024). Gambar 1 menunjukkan secara garis besar proses pencarian literatur yang sesuai dengan topik yang dipilih yaitu naringenin terhadap pengobatan pasien kanker. Pencarian literatur dilakukan dengan bantuan *database* elektronik yaitu. PubMed dan Science Direct. Literatur dicari dengan kata kunci "kanker" atau "terapi kanker" atau "naringenin" dan "kanker payudara".

Artikel ilmiah yang ditemukan akan dilakukan seleksi berdasarkan kriteria inklusi yang menunjukkan potemsi naringenin pada pasien terapi kanker. Subjek penelitian yang termasuk dalam penelitian adalah pasien kanker yang saat ini menjalankan terapi kanker. Artikel ilmiah ditemukan dari *database elektronik* sejumlah 24 jurnal. Namun, setelah dilakukan penyaringan dengan proses *screening* hanya didapat 3 artikel ilmiah yang bisa ditinjau atau diulas.



Gambar 1. Tata cara pemilihan ekslusi & inklusi artikel ilmiah

Tabel 1. Efek Naringenin pada Pasien Kanker Payudar

Desain Studi	Metode	Dosis	Durasi	Hasil	Referensi
Studi Eksperimental Subjek: (n=14) a. Tikus tumor 4T1/TGF -β1 b. Tikus tumor 4T1/RFP	Setiap kelompok dibagi menjadi kelompok kontrol, kelompok naringenin, dan kelompok 1D11 (antibiotik)	200 mg/kg/BB	30 hari (1 bulan)	Pengobatan Naringenin mengakibatkan penurunan sekresi TGF-β1 (dalam sel 4T1/RFP, perbedaan 0,64 kali lipat,P =0,04; dalam sel 4T1/TGF-β1, perbedaan 0,69 kali lipat,P =0,05) dan invasi sel pada sel 4T1/RFP dan 4T1/TGF β1. Peneliti menemukan bahwa Naringenin menjadi salah satu kandidat terapi kanker yang mencegah metastatis kanker payudara utamanya.	(Zhang et al. 2016)
Studi Eksperimental Subjek: (n=12) Tikus Wistar betina dibagi menjadi 5 kelompok a. Kelompok kontrol normal b. Kelompok DMBA (7,12-dimethylbenza antracena) c. Kelompok DMBA + Naringenin (2,5 mg/kg BB) d. Kelompok DMBA + Naringenin (5 mg/kg BB) e. Kelompok DMBA + Naringenin (10 mg/kg BB)	Tikus-tikus tersebut diaklimatisasi selama 14 hari sebelum penelitian eksperimental, dan menerima makanan dan air standar ad libitum	2,5-10 mg/kg BB	20 minggu	Pengobatan dengan naringenin menunjukkan kejadian tumor sebesar 81,82, 60 dan beban tumor sebesar 78,7, 35,4, dan 1,2 g serta pengobatan dengan naringenin secara signifikan mengurangi volume tumor (17,56, 12,45, dan 3,64 cm2 pada dosis masing-masing 2,5, 5, dan 10 mg/kg). Peneliti menemukan Naringenin mampu mengurangi metastatis sel kanker. Hal ini disebabkan perubahan siklus sel dan apoptosis seluler oleh induksi Naringenin	(Zhao et al. 2019)
Studi Eksperimental Subjek: (n=3) Sel diambil dari gen kanker yang berbeda *(in vitro)*	Sel diperlakukan dengan naringenin 0, 40 atau 80 µg/ml, dan apoptosis diukur menggunakan kit Deteksi Apoptosis Annexin V-FITC (BD Biosciences, San Jose, CA, USA). Sel-sel dengan kepadatan 3x106sel / sumur	40 µg/ml atau 80 µg/ml	1-2 hari	Pengobatan naringenin juga menghasilkan peningkatan aktivitas caspase-3 dan caspase-9 yang signifikan (P<0,001). Secara keseluruhan, hasil penelitian ini menunjukkan bahwa naringenin menyebabkan efek penghambatan pada	(Wang et al. 2019)

	dalam pelat 6 sumur diinkubasi pada 48 jam dengan naringenin atau dengan dimetil sulfoksida sebagai kontrol. Kemudian sel-sel diperlakukan dengan hidrogen peroksida (3%) untuk menginduksi stres oksidatif dalam inkubator pada suhu 37˚C di bawah 5% CO2suasana. Sel-sel kemudian dicuci tiga kali dengan PBS dingin dan diolah dengan 100 µl buffer pengikat. Inkubasi sel selama 20 menit kemudian dilakukan dengan 3 µl Annexin V-FITC dan 10 µl PI (keduanya dari BD Biosciences).	sel MDA-MB 231 melalui induksi apoptosis dan penghambatan caspase-3 dan caspase-9

HASIL DAN DISKUSI

Terapi kanker yang dijalankan oleh pasien kanker payudara tidak hanya menjadi salah satu faktor pendukung penyembuhan kanker payudara. Butuh asupan makanan yang bisa membantu mengoptimalkan terapi kanker yang dijalankan oleh pasien, dan bisa didapatkan dari zat fitokimia atau zat-zat kimia yang secara alami terdapat di tumbuhan atau tanaman yang mempunyai efek baik untuk kesehatan tubuh manusia.

Pada jurnal pertama, peneliti menemukan bahwa Naringenin menjadi salah satu kandidat terapi kanker yang mencegah metastatis kanker payudara utamanya. Hal ini sejalan dengan penelitian yang menemukan *TGF-β1 blocking antibodies, inhibitors of TGF-β1, short hairpin RNA of TGF-β1,* dan *inhibitors of TGF-β1* terbukti mencegah perkembangan tumor dan metastasis (Biswas et al. 2007).

Pada jurnal kedua,peneliti menemukan bahwa Naringenin mampu mengurangi metastatis sel kanker. Hal ini disebabkan perubahan siklus sel dan apoptosis seluler oleh induksi Naringenin. Hal ini sejalan dengan penelitian yang ditemukan Cragg yang menemukan bahwa konstituen fito yang diisolasi dari tanaman menunjukkan efek antikanker melalui berbagai mekanisme, termasuk induksi apoptosis dengan beberapa jalur seluler dan pengaturan siklus sel dan invasi seluler (Cragg,1997).

Pada jurnal ketiga, peneliti menemukan bahwa bahwa naringenin menyebabkan efek penghambatan pada sel MDA-MB 231 melalui induksi apoptosis dan penghambatan caspase-3 dan caspase-9 (sel-sel yang ditemukan di kanker payudara. Sehingga dari hasil ketiga jurnal ini pada intinya sama-sama memberikan hasil yaitu Naringenin sebagai fitokimia yang mampu mencegah sel kanker untuk bermetastasis.

Penelitian ini terdapat batasan penelitian. Penelitian ini hanya terdiri dari 3 artikel ilmiah yang selaras sesuai topik. Karena penelitian tentang Naringenin ini masih sedikit yang meneliti dalam 10 tahun terakhir, sehingga perlu dilakukan lebih lanjut terkait Naringenin sebagai terapi kanker terutama pada kanker payudara.

KESIMPULAN DAN SARAN

Berdasarkan hasil review ketiga jurnal penelitian tersebut, ditemukan bahwa Naringenin berpotensi untuk menghambat terjadinya proses metastasis sel kanker pada pasien kanker yang menjalani terapi kanker. Dan dengan adanya Naringenin ini juga mendukung kerja dari terapi kanker yang dijalankan agar lebih optimal dalam membunuh sel kanker yang ada di dalam tubuh pasien.

REFERENSI

Arafah, MU Rehman, TM Mir, AF Wali, R. Ali, W. Qamar, R. Khan, A. Ahmad, SS Aga, S. Alqahtani, Potensi multiterapi naringenin (4', 5, 7 Trihydroxyflavonone): bukti dan mekanisme eksperimental, Tanaman 9 (12) (2020) 1784.

Biswas S, Guix M, Rinehart C, Dugger TC, Chytil A, Moses HL, et al. Inhibition of TGF-beta with neutralizing antibodies prevents radiation induced acceleration of metastatic cancer progression. J Clin Invest. 2007;117:1305–13.

Carresi, C., Gliozzi, M., Musolino, V., Scicchitano, M., Scarano, F., Bosco, F., Nucera, S., Maiuolo, J., Macrì, R., Ruga, S., Oppedisano, F., Zito, M.C., Guarnieri, L., Mollace, R., Tavernese, A., Palma, E., Bombardelli, E., Fini, M., Mollace, V., 2020. The effect of natural antioxidants in the development of metabolic syndrome: focus on bergamot polyphenolic fraction. Nutrients 12, 1504. https://doi.org/10.3390/nu12051504.

Cragg G (1997) Produk alami dalam penemuan dan pengembangan obat. J Nat Prod https://doi.org/10.1021/np9604893

Kemenkes RI. Infodatin: Bulan Peduli Kanker Payudara. Jakarta: Kemenkes RI; 2018

Rao, Heng, Luciana C. Schmidt, Julien Bonin, and Marc Robert. 2017. "Visible-Light-Driven Methane Formation from CO2 with a Molecular Iron Catalyst." *Nature* 548(7665): 74–77. http://dx.doi.org/10.1038/nature23016

Rauf, MA Syariati, M. Imran, K. Bashir, SA Khan, S. Mitra, TB Emran, K. Badalova, M. Uddin, MS Mubarak, Review komprehensif tentang naringenin dan polifenol naringin sebagai agem antikanker yang ampuh, Environ. Sains. Polusi. Res. (2022). 1-17.

Torre, Lindsey A., Rebecca L. Siegel, Elizabeth M. Ward, and Ahmedin Jemal. 2016. "Global Cancer Incidence and Mortality Rates and Trends - An Update." *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention* 25(1): 16–27.

Wang, Rui et al. 2019. "Naringenin Has a Chemoprotective Effect in MDA-MB-231 Breast Cancer Cells via Inhibition of Caspase-3 and -9 Activities." *Oncology Letters* 17(1): 1217–22.

WHO, 2019. Global Cancer Observatory. World Health Organization. 2018.

Widyastuti. 2019. ASI, Menyusui & SADARI. Yogyakarta. Medical Book.

Zhang, Fayun et al. 2016. "Naringenin Prevents TGF-B1 Secretion from Breast Cancer and Suppresses Pulmonary Metastasis by Inhibiting PKC Activation." *Breast Cancer Research* 18(1): 1–16. http://dx.doi.org/10.1186/s13058-016-0698-0

Zhao, Zhenjiang, Guoguo Jin, Yinghui Ge, and Zhiping Guo. 2019. "Naringenin Inhibits Migration of Breast Cancer Cells via Inflammatory and Apoptosis Cell Signaling Pathways." *Inflammopharmacology* 27(5): 1021–36. https://doi.org/10.1007/s10787-018-00556-3