

Hubungan Asupan dan Kadar Serum β -karoten, Aktivitas SOD, TNF- α dan 8-Isoprostan Serum dengan Ukuran Tumor Payudara

Correlation between β -carotene Intake and Serum Levels, SOD activity, TNF- α and 8-isoprostane Serum with Breast Tumor Size

Angga Rizqiawan*¹, Sri Anna Marliyati², Rimbawan Rimbawan²

ABSTRAK

Latar Belakang: Kanker payudara dapat disebabkan oleh berkembangnya Reactive Oxygen Species (ROS) di dalam sel yang memicu stres oksidatif dan oksidasi pada DNA. DNA akan kehilangan kemampuannya untuk memperbaiki diri dan terjadi mutasi. Mutasi dapat menyebabkan pertumbuhan dan perkembangan sel tumor. Asupan antioksidan seperti β -karoten pada penderita tumor dimungkinkan dapat menurunkan stres oksidatif dan risiko berkembangnya kanker.

Tujuan: Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis hubungan asupan dan kadar serum β -karoten, aktivitas SOD, TNF- α dan 8-isoprostan serum dengan ukuran tumor payudara.

Metode: Penelitian ini menggunakan desain cross-sectional. Data yang digunakan adalah data baseline dari penelitian utama yang diambil pada bulan November-Desember 2018. Sebanyak 15 orang wanita yang terindikasi tumor payudara dan memenuhi kriteria inklusi serta eksklusi diikutsertakan dalam penelitian ini. Data dianalisis menggunakan uji korelasi Pearson dan spearman.

Hasil: Usia subjek berkisar antara 22-52 tahun dengan rata-rata usia 36 tahun. Hasil penelitian menunjukkan asupan β -karoten per hari masih kurang. Terdapat hubungan antara asupan β -karoten dengan aktivitas SOD ($p=0,025$; $r=0,408$) dan aktivitas SOD dengan ukuran tumor payudara ($p=0,018$; $r=-0,430$). Hal ini menunjukkan bahwa terdapat hubungan tidak langsung antara asupan β -karoten dengan ukuran tumor payudara. Kadar serum β -karoten, TNF- α dan 8-isoprostan serum tidak berhubungan signifikan dengan ukuran tumor payudara ($p=0,107$; $r=-0,430$ | $p=0,061$; $r=0,347$ | $p=0,217$; $r=0,232$).

Kesimpulan: Terdapat hubungan antara asupan β -karoten dengan aktivitas SOD dan aktivitas SOD dengan ukuran tumor payudara.

Kata kunci: antioksidan, β -karoten, stres oksidatif, tumor payudara

ABSTRACT

Background: Breast cancer can be caused by the development of Reactive Oxygen Species (ROS) in cells that lead to oxidative stress and DNA oxidation. This can cause mutation that trigger growth and development of tumor cells. Antioxidants intake such as β -carotene in tumor patients may reduce oxidative stress and the risk of developing cancer.

Objectives: The aim of this study was to analyze the correlation between β -carotene intake and serum level, SOD activity, TNF- α , and 8-isoprostane serum with breast tumor size

Methods: This study using cross-sectional study design. The data were obtained from baseline data from the main study taken in November - December 2018. A total of 15 woman who indicated breast tumor and met the inclusion and exclusion criteria were included in this study. Data were analyzed using Pearson and spearman correlation test.

Results: The age of the subjects ranged from 22-52 years old with an average age of 36 years old. The results showed that β -carotene intake per-day was still lacking. There was a relationship between β -carotene intake with SOD activity ($p=0.025$; $r=0.408$) and SOD activity with breast tumor size ($p=0.018$; $r=-0.430$). These results showed that there was an indirect relationship between β -carotene intake and breast tumor size. There was no correlation between β -carotene serum levels, TNF- α levels and 8-isoprostane serum with breast tumor size ($p=0.107$; $r=-0.430$ | $p=0.061$; $r=0.347$ | $p=0.217$; $r=0.232$).

Conclusions: There was correlation between β -carotene intake with SOD activity and SOD activity with breast tumor size.

Keywords: antioxidant, β -carotene, oxidative stress, breast tumor

*Korespondensi:

anggarizqiawan20@gmail.com *

Angga Rizqiawan *

¹Universitas Binawan, Indonesia*

²Institut Pertanian Bogor, Indonesia

³Institut Pertanian Bogor, Indonesia



©2021. Rizqiawan, et al. Open access under CC BY – SA license.

Received:18-11-2019, Accepted: 23-10-2020, Published online:19-03-2021

doi: 10.20473/ amnt.v5i1.2021. 59-67. Jointly Published by IAGIKMI & Universitas Airlangga

PENDAHULUAN

Pola penyakit telah mengalami pergeseran dari penyakit menular menjadi penyakit tidak menular atau penyakit degeneratif dalam beberapa dekade terakhir. Kanker merupakan salah satu penyakit degeneratif berupa pertumbuhan abnormal sel atau jaringan yang tidak terkontrol. Data estimasi jumlah kasus baru dan jumlah kematian akibat kanker di RS Kanker Dharmais tahun 2010 – 2013 menunjukkan bahwa penyakit kanker terbanyak adalah kanker payudara, serviks dan paru-paru dengan jumlah kasus baru serta jumlah kematian akibat kanker tersebut terus mengalami peningkatan. Data ini juga didukung oleh data terbaru dari *Global Cancer Observatory* (GLOBOCAN) tahun 2018 yang menunjukkan bahwa kanker payudara menduduki peringkat kedua setelah kanker paru-paru dengan persentase 11.6%¹. Data profil kesehatan Indonesia tahun 2018 juga menunjukkan bahwa kanker payudara dan kanker leher rahim merupakan kanker yang paling banyak diderita oleh perempuan di Indonesia².

Lebih dari 30% kematian yang disebabkan oleh kanker erat kaitannya dengan faktor risiko perilaku dan pola makan seperti, indeks massa tubuh (IMT) lebih, kurang konsumsi sayur dan buah, aktivitas fisik rendah, merokok dan konsumsi alkohol yang tinggi. Hal tersebut memicu terjadinya pembentukan radikal bebas dan stres oksidatif. Kanker payudara dapat disebabkan oleh adanya inflamasi (peradangan), pematatan jaringan payudara, kista maupun neoplasma. Wanita penderita tumor jinak payudara memiliki peningkatan risiko berkembangnya kanker payudara³. Beberapa penelitian epidemiologi di Australia Barat menunjukkan bahwa puncak tingkat kejadian tumor jinak payudara terjadi pada 15 – 20 tahun sebelum terjadinya kanker payudara⁴.

Paparan radiasi, zat karsinogen yang berasal dari lingkungan maupun makanan, adanya inflamasi dan hipoksia dapat menjadi faktor berkembangnya Reactive Oxygen Species (ROS) atau radikal bebas di dalam sel. Radikal bebas merupakan molekul yang sangat reaktif karena kehilangan satu elektron dari pasangan elektron bebasnya. Tingginya pembentukan ROS dapat menyebabkan terjadi stres oksidatif di dalam tubuh. Pada tingkat yang tinggi, ROS dapat menyebabkan oksidasi pada DNA dan menyebabkan kehilangan kemampuannya untuk memperbaiki DNA sehingga terjadilah mutasi pada DNA⁵. Sel dalam kondisi normal memiliki gen-gen yang berfungsi untuk menentukan pertumbuhan, perkembangan atau perbaikan pada tubuh. Apabila terjadi mutasi DNA, maka kontrol fungsi-fungsi tersebut terganggu dan menyebabkan abnormalitas sel⁶.

Peningkatan stres oksidatif juga dapat mengaktifkan berbagai faktor transkripsi seperti, NF- κ B (nuclear factor- κ B), AP-1 (activator protein-1), p53 (tumor suppressor protein atau sering dikenal sebagai tumor protein 53), HIF-1 α (hypoxia-inducible factor-1 α), PPAR- γ (peroxisome proliferator activated receptor- γ), β -catenin/Wnt dan Nrf2 (nuclear factor E2-related factor 2). Teraktivasinya faktor transkripsi tersebut dapat mempengaruhi ekspresi lebih dari 500 gen, termasuk gen yang mengatur *growth factor*, *inflammatory cytokines*,

chemokines, *cell cycle regulator molecules* dan *anti-inflammatory molecules*. Ekspresi gen-gen tersebut dapat memicu berkembangnya kanker⁷. Hal tersebut menunjukkan bahwa pencegahan kanker mungkin dapat dilakukan dengan menurunkan stres oksidatif yang terjadi.

Peningkatan kapasitas antioksidan pada penderita tumor dimungkinkan dapat mencegah berkembangnya kanker⁸. Antioksidan merupakan senyawa yang dapat menangkal radikal bebas dengan menstabilkannya. Antioksidan dapat menyumbangkan satu atau lebih elektronnya kepada radikal bebas, sehingga menjadi stabil sebelum menyerang sel tubuh⁹. Penelitian yang dilakukan pada pasien kista payudara di Rumah Sakit Dharmais menunjukkan bahwa pemberian minuman tinggi antioksidan dari tomat dan bekatul dapat menurunkan ukuran kista payudara¹⁰. Penelitian lain juga menunjukkan bahwa antioksidan dapat mencegah terjadinya kerusakan pada komponen sel akibat radikal bebas yang dapat menyebabkan berbagai penyakit, termasuk kanker¹¹. Hal tersebut dimungkinkan karena kemampuan antioksidan untuk menetralkan radikal bebas, sehingga menurunkan stres oksidatif dan mencegah berkembangnya kanker.

Senyawa β -karoten merupakan salah satu bentuk karotenoid yang dapat berperan sebagai antioksidan di dalam tubuh¹². Beberapa penelitian terkait pemberian β -karoten pada penderita kanker menunjukkan fungsi protektif namun beberapa penelitian lainnya ada yang menunjukkan efek berbahaya dari pemberian β -karoten. Namun lebih banyak penelitian yang menunjukkan tidak adanya efek merugikan dari pemberian β -karoten pada penderita kanker payudara¹³. Hal ini membuat peneliti tertarik untuk menganalisis hubungan asupan dan kadar serum β -karoten, aktivitas sod, TNF- α dan 8-isoprostan serum dengan ukuran tumor payudara.

METODE

Penelitian ini merupakan bagian dari penelitian utama yang berjudul "Efikasi pemberian pangan fungsional kue kering yang disubstitusi *red palm oil* untuk menurunkan risiko penyakit kanker payudara" yang diketuai oleh Dr Rimbawan dan mendapatkan dana hibah dari Kemenristekdikti. Penelitian utama merupakan penelitian *Randomized Controlled Trial (RCT) double blind pre-post study* yang melibatkan 15 orang sampel. Data yang digunakan untuk penelitian ini adalah data *baseline* dari penelitian utama. Pengambilan data dilakukan pada bulan November - Desember 2018 di Kabupaten Sukabumi, Jawa Barat. Pengukuran ukuran tumor menggunakan USG dilakukan di Klinik Terapi dr Marina Sukabumi, pengambilan darah dilakukan di Rumah Sakit Bhakti Medicare Sukabumi, analisis aktivitas SOD, TNF- α , dan 8-isoprostan serum dilakukan di Laboratorium Ilmu Faal Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya, dan analisis serum β -karoten dilakukan di Laboratorium SEAMEO REFCON Universitas Indonesia.

Skrining awal pada penelitian ini dilakukan pada 110 wanita dewasa di Kabupaten Sukabumi yang memiliki keluhan pada payudaranya. Skrining ini menggunakan metode *Clinical Breast Examination* yang dilakukan oleh



tenaga kesehatan. Subjek yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi kemudian diikutsertakan dalam penelitian ini. ² *Informed consistent*. Proses rekrutmen subjek dapat

dilihat pada Gambar 1.



Gambar 1. Hasil USG tumor payudara subjek dengan asupan betakaroten terendah

Subjek diwawancara menggunakan kuesioner terkait karakteristik individu subjek meliputi identitas diri, frekuensi olahraga, serta dilakukan pengukuran antropometri untuk menilai status gizi subjek. Pengukuran antropometri subjek yang dilakukan meliputi pengukuran tinggi badan dan berat badan. Tinggi badan subjek diukur menggunakan *stature meter* merek Seca 206 dengan ketelitian 0,1 cm, sedangkan berat badan diukur dengan menggunakan timbangan digital merek Camry EB9003 dengan ketelitian 0,1 Kg. Pengukuran tinggi badan dan berat badan ini dilakukan sebanyak tiga kali untuk meningkatkan ketelitian hasil.

Subjek diwawancara terkait kebiasaan konsumsi pangan menggunakan *Food Frequency Questionnaire* (FFQ). Kemudian subjek juga diwawancara menggunakan kuesioner *Recall 2x24 jam* untuk mengukur konsumsi pangan dan asupan gizinya. Perhitungan asupan gizi menggunakan database dari Tabel Komposisi Pangan Indonesia (TKPI) dan Australian Food Composition Database. Asupan zat gizi yang dihitung meliputi energi, protein, lemak, karbohidrat, dan β -karotein. Selanjutnya sampel darah subjek diambil sekitar 10 ml untuk dilakukan pengujian biomarker stres oksidatif dan aktivitas antioksidan yang berkaitan dengan progres pembentukan sel kanker. Sebelum sampel darah diambil, subjek diminta untuk berpuasa selama 10 – 12 jam. Pengambilan sampel darah dilakukan oleh tenaga kesehatan di Rumah Sakit Bhakti Medicare Sukabumi. Sampel darah yang telah diambil kemudian diproses menjadi serum darah. Serum darah kemudian digunakan untuk pengujian biomarker. Biomarker yang akan diuji meliputi aktivitas SOD menggunakan enzim xanthine oxidase, serum β -karoten menggunakan metode *High Performance Liquid Chromatography* (HPLC) dan 8-isoprostan serum serta TNF- α menggunakan ELISA kit merek BT Lab (E4805Hu dan E0082Hu). Selanjutnya dilakukan juga pengukuran ukuran tumor pada payudara subjek menggunakan USG.

Pengolahan data dilakukan melalui beberapa tahapan yaitu, pengeditan, pengkodean, pemasukan data, pengecekan ulang, dan analisis data. Pengolahan data dilakukan menggunakan program komputer *Microsoft Excel 2016* dan *Stastical Program for Social*

Sciences (SPSS) versi 16.0. Analisis data yang dilakukan meliputi analisis deskripsif, uji normalitas, uji korelasi *Pearson* untuk data normal dan *Spearman* untuk data tidak normal.

Penelitian ini telah mendapatkan persetujuan etik dari Komisi Etik Penelitian yang Melibatkan Subyek Manusia Institut Pertanian Bogor dengan nomor: 126/IT3.KEPMSM-IPB/SK/2018. *Informed consent* diperoleh setelah subjek memahami dan bersedia secara sukarela untuk mengikuti penelitian ini. Subjek diminta untuk menandatangani *informed consent* yang telah dipersiapkan.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Karakteristik Subjek

Subjek dalam penelitian ini memiliki rentang usia antara 22 – 52 tahun dengan rata-rata usia subjek adalah 36 tahun. Umur merupakan salah satu faktor risiko yang tidak bisa dikendalikan⁶. Kejadian kanker payudara meningkat seiring bertambahnya usia. Kanker payudara jarang ditemukan pada usia sebelum 25 tahun, kemudian meningkat pada usia 30 – 49 tahun dan terus meningkat pada usia di atas 50 tahun. *American Cancer Society* juga menyebutkan bahwa semakin tua maka risiko kanker payudara juga meningkat dan kebanyakan kanker payudara ditemukan pada wanita usia 55 tahun atau lebih¹⁴. Pengikutsertaan subjek rentang usia di atas sudah tepat mengingat subjek yang diikutsertakan adalah wanita yang baru terindikasi ada benjolan berupa tumor jinak payudara. Hal ini didukung oleh penelitian-penelitian epidemiologi yang dilakukan di Australia Barat juga menunjukkan bahwa puncak tingkat kejadian tumor jinak payudara terjadi pada 15 – 20 tahun sebelum terjadinya kanker payudara⁴.

Selanjutnya, karakteristik subjek yang diamati adalah status gizi menggunakan indeks massa tubuh (IMT). Sebanyak 73,3% subjek memiliki status gizi normal dan 26,7% lainnya memiliki status gizi *overweight*. *National Breast and Ovarian Cancer Centre* (NBOCC) menyebutkan bahwa beberapa penelitian yang dilakukan di Australia menunjukkan bahwa berat badan dan IMT memiliki hubungan terbalik dengan risiko kanker

payudara pada wanita dewasa yang belum mengalami menopause, dimana wanita dewasa yang belum mengalami menopause dengan berat badan dan IMT yang lebih besar memiliki faktor risiko kanker payudara yang lebih besar. Akan tetapi, hubungan ini akan menjadi positif pada wanita yang sudah mengalami menopause, dimana faktor risikonya akan meningkat jika berat badan dan IMTnya lebih besar⁶. Subjek penelitian pada penelitian ini adalah wanita yang belum menopause sehingga pengikutsertaan subjek dengan status gizi normal dan *overweight* sudah tepat. Adanya bukti bahwa berat badan dan IMT yang memiliki hubungan terbalik dengan risiko terjadinya kanker payudara bukan berarti berat badan atau IMT yang tinggi lebih baik dalam mencegah terjadinya kanker payudara. Hal tersebut dikarenakan peningkatan berat badan sebelum menopause akan meningkatkan risiko terjadinya kanker payudara setelah memasuki masa menopause.

Semua subjek pada penelitian ini melakukan

olahraga kurang dari tiga kali dalam seminggu dan hampir separuhnya (46,7%) subjek tidak pernah olahraga sama sekali. *Review* dari beberapa studi yang dilakukan oleh NBOCC menunjukkan bahwa aktivitas fisik menjadi faktor protektif terjadinya kanker payudara pada wanita dewasa yang belum menopause dan sudah menopause⁶. Kurangnya aktivitas fisik pada subjek penelitian dan terindikasi adanya benjolan abnormal pada payudara meningkatkan faktor risiko terjadinya kanker payudara pada subjek penelitian. Pedoman Gizi Seimbang tahun 2014 telah menganjurkan untuk melakukan latihan fisik atau olahraga minimal 3 – 5 kali dalam seminggu dengan durasi 30 menit setiap kalinya untuk menurunkan risiko terjadinya penyakit tidak menular seperti penyakit jantung, stroke, kanker, diabetes tipe 2, dan lain-lain¹⁵. Secara lengkap karakteristik subjek berupa umur, status gizi dan frekuensi olahraga disajikan pada Tabel 1.

Tabel 1. Karakteristik subjek penelitian

Variabel	Jumlah	Persentase
	n	%
Usia (th)		
20-40	10	66,7
40-60	5	33,3
Total	15	100
Rata-rata ± SD	36 ± 8.6	
Olahraga		
Tidak	7	46,7
Ya		
Tidak teratur (<3 kali/minggu)	8	53,3
Teratur (≥3 kali/minggu)	0	0
Total	15	100
Status Gizi		
Kurus (<18.5)	0	0
Normal (≥18.5-25)	11	73,3
<i>Overweight</i> (>25-27)	4	26,7
Total	15	100

Frekuensi Konsumsi Pangan

Nilai rata-rata frekuensi konsumsi kelompok

pangan subjek terlihat pada Tabel 2 berikut.

Tabel 2. Nilai rata-rata frekuensi konsumsi kelompok pangan subjek

No	Jenis Pangan	Frekuensi/hari
1	Lauk hewani	2.3
2	Lauk Nabati dan kacang-kacangan	1.5
3	Buah-buahan	1.9
4	Sayuran	2.9
5	Pangan olahan	3.8

Hasil menunjukkan bahwa rata-rata subjek mengonsumsi lauk hewani sebanyak 2,3 kali setiap hari. Konsumsi pangan hewani terutama yang berlemak dalam beberapa penelitian masih menunjukkan hasil yang tidak konsisten terhadap risiko terjadinya kanker payudara⁶, namun studi meta analisis terkait diet lemak dan kanker payudara invasif pada wanita yang telah mengalami menopause menunjukkan bahwa ada peningkatan risiko terjadinya kanker payudara pada wanita yang

mengonsumsi daging dalam jumlah yang tinggi¹⁶. Berdasarkan hasil FFQ pada subjek secara keseluruhan, lauk hewani yang sering dikonsumsi adalah ayam dan ikan, sehingga peningkatan risiko kanker payudara dari kebiasaan konsumsi lauk hewani pada subjek kecil kemungkinannya. Hal ini sesuai dengan hasil penelitian lain yang menunjukkan bahwa tidak terdapat hubungan antara konsumsi ikan dan unggas dengan risiko terjadinya kanker payudara¹⁷.



Rata-rata frekuensi konsumsi subjek untuk sayuran adalah sebanyak 2,9 kali per-hari dan buah-buahan 1,9 kali per-hari. Sayuran dan buah-buahan mengandung antioksidan dan *phytochemical* yang bermanfaat bagi kesehatan. Konsumsi sayur dan buah perlu menjadi perhatian dan perlu ditingkatkan untuk menurunkan risiko terjadinya kanker payudara, mengingat subjek sudah terindikasi adanya benjolan abnormal pada payudaranya yang meningkatkan faktor risiko terjadinya kanker payudara. Hal ini sesuai dengan hasil penelitian terkait konsumsi sayur dan buah yang menunjukkan bahwa konsumsi sayur dan buah secara signifikan berhubungan terbalik dengan risiko kanker payudara¹⁸. Penelitian lain terkait konsumsi sayur dan buah dengan kejadian kanker payudara juga mendukung hal tersebut. Penelitian tersebut menyatakan bahwa konsumsi sayur dan buah yang lebih tinggi dapat menurunkan risiko terjadinya kanker payudara¹⁹. Penelitian lainnya di Afrika Selatan juga menunjukkan bahwa konsumsi buah yang lebih tinggi berhubungan signifikan dengan penurunan risiko kanker payudara²⁰.

Frekuensi konsumsi pangan olahan subjek berdasarkan hasil pengukuran dengan FFQ tergolong tinggi dengan rata-rata frekuensi sebesar 3,8 kali per-hari. Pangan olahan meliputi makanan-makanan yang diproses dengan dibekukan, dikalengkan, dipanggang dan dikeringkan seperti, sereal, sayuran kaleng, roti, *savoury food*, produk daging, minuman kemasan, dan lain sebagainya. Tidak semua pangan olahan berdampak

buruk bagi kesehatan, namun makanan olahan yang kebanyakan mengandung garam, gula dan lemak yang tinggi karena penambahan pada saat pemrosesan. Hasil penilaian frekuensi konsumsi makanan olahan pada subjek yang tergolong tinggi sebaiknya juga menjadi perhatian, karena konsumsi makanan olahan terutama jenis *savoury food* yang memiliki rasa gurih dapat meningkatkan risiko kanker payudara. Hal ini ditunjukkan oleh hasil penelitian lain bahwa konsumsi *savoury food* meningkatkan risiko kanker payudara²⁰. Oleh karena itu penting memilih pangan olahan yang memiliki kandungan gizi yang baik untuk mencegah peningkatan risiko kanker payudara.

Asupan dan Tingkat Kecukupan Gizi

Asupan zat gizi subjek diperoleh dengan melakukan konversi data konsumsi pangan ke dalam kandungan gizinya. Konsumsi pangan subjek diukur menggunakan metode *Recall 2x24h*. Asupan zat gizi yang dihitung meliputi energi, protein, lemak, karbohidrat dan β -karoten. Kebutuhan energi tiap subjek selanjutnya dihitung dengan menghitung Energi Metabolisme Basal (EMB)²¹ dikalikan dengan faktor aktivitas dan stres.

Data asupan zat gizi dapat digunakan untuk menghitung tingkat kecukupan gizi dengan membandingkannya dengan kebutuhan gizi setiap subjek. Tabel 3 menyajikan data tingkat kecukupan gizi subjek.

Tabel 3. Nilai rata-rata asupan dan tingkat kecukupan zat gizi subjek

No	Zat Gizi	Rata-Rata Asupan	Rata-Rata Tingkat Kecukupan	Kategori
1	Energi	1508 kkal	85,3 %	Defisit ringan
2	Protein	47,3 gram	89,6 %	Defisit ringan
3	Lemak	44,2 gram	22,6 %	Cukup
4	Karbohidrat	236,1 gram	53,4 %	Cukup
5	β -karoten	2655,36 μ g		

Hasil perhitungan tingkat kecukupan gizi menunjukkan bahwa rata-rata persentase tingkat kecukupan energi subjek berada pada kategori defisit ringan (80 – 89% kebutuhan energi). Tingkat kecukupan energi yang masih kurang ini disebabkan oleh banyaknya subjek yang makan dengan porsi yang kecil dan makan kurang dari tiga kali sehari.

Seperti halnya pada tingkat kecukupan energi, rata-rata tingkat kecukupan protein subjek berada pada kategori defisit ringan (80 – 79 % kebutuhan protein). Kurangnya tingkat kecukupan protein dimungkinkan karena kurangnya porsi dan jenis lauk hewani atau nabati yang dikonsumsi. Berbeda dengan tingkat kecukupan energi dan protein yang masih kurang, rata-rata tingkat kecukupan lemak dan karbohidrat subjek sudah tergolong cukup.

Hasil *recall* juga menunjukkan bahwa rata-rata

asupan β -karoten subjek setiap harinya dari makanan yang dikonsumsi adalah 2655,36 μ g. Institute of Medicine (IOM) menyatakan bahwa asupan β -karoten sebanyak 3 – 6 mg per-hari dapat menjaga kadar serum β -karoten yang cukup dan berhubungan dengan penurunan risiko penyakit kronis seperti kanker dan penyakit jantung²². Hal tersebut menunjukkan bahwa rata-rata asupan β -karoten subjek masih kurang untuk menurunkan risiko penyakit kanker. Adanya indikasi tumor jinak payudara pada subjek pada penelitian ini meningkatkan lagi risiko kanker, sehingga perlu peningkatan asupan β -karoten untuk menurunkan risikonya.

Hubungan Antar Variabel

Senyawa β -karoten diketahui memiliki manfaat menurunkan kejadian macam-macam kanker. Studi epidemiologi yang dilakukan di beberapa negara



menunjukkan bahwa konsumsi buah dan sayur yang kaya akan karotenoid atau β -karoten dapat menurunkan risiko berbagai macam kanker termasuk kanker payudara^{18,19,20,23,24}. Beberapa hasil penelitian melaporkan bahwa β -karoten dapat bertindak sebagai antioksidan yang melindungi tubuh dari stres oksidatif, sehingga mengurangi kerusakan yang diakibatkan oleh radikal bebas^{25,9}.

Hasil uji hubungan pada Tabel 4 menunjukkan bahwa tidak terdapat hubungan yang signifikan antara asupan β -karoten dengan kadar serum β -karoten, namun ada kecenderungan hubungan yang positif ($p=0,159$; $r=0,264$).

Tabel 4. Hubungan antar variabel

No	Variabel	Asupan β -karoten	Serum β -karoten	SOD	TNF- α	8-isopros tan serum	Ukuran tumor
1	Asupan β -karoten		0,159 (0,264)	0,025* (0,408)	0,711 (-0,071)	0,377 (-0,167)	0,705 (-0,072)
2	Serum β -karoten	0,159 (0,264)		0,025* (-0,408)	0,831 (0,041)	0,811 (-0,046)	0,107 (0,300)
3	SOD	0,025* (0,408)	0,025* (-0,408)		0,136 (-0,279)	0,298 (-0,196)	0,018* (-0,430)
4	TNF- α	0,711 (-0,071)	0,831 (0,041)	0,136 (-0,279)		0,000* (0,872)	0,061 (0,347)
5	8-isopros tan serum	0,377 (-0,167)	0,811 (-0,046)	0,298 (-0,196)	0,000* (0,872)		0,217 (0,232)
6	Ukuran tumor	0,705 (-0,072)	0,107 (0,300)	0,018* (-0,430)	0,061 (0,347)	0,217 (0,232)	

* *p-value* dan *r* dari hasil uji korelasi signifikan pada $p < 0,05$

Sementara itu, terdapat hubungan terbalik yang signifikan antara serum β -karoten dengan aktivitas enzim SOD ($p=0,025$; $r=-0,408$). Namun hal ini bukan berarti semakin rendah kadar serum β -karoten maka semakin tinggi aktivitas SOD. Adanya hubungan terbalik antara kadar serum β -karoten dengan aktivitas enzim SOD dimungkinkan karena adanya penggunaan β -karoten yang tinggi sebagai antioksidan akibat stres oksidatif yang tinggi pada tubuh subjek penelitian terkait kondisi patologisnya. Oleh karena itu kadarnya menurun dan aktivitas enzim SOD meningkat. Hal tersebut juga didukung hubungan yang signifikan antara asupan β -karoten dengan aktivitas enzim SOD ($p=0,025$; $r=0,408$). Hasil tersebut menunjukkan bahwa semakin tinggi asupan β -karoten maka semakin tinggi juga aktivitas SOD, karena β -karoten berperan sebagai antioksidan. Tidak adanya hubungan yang signifikan ($p > 0,05$) antara asupan β -karoten dengan kadar serum β -karoten juga mendukung hal tersebut.

SOD merupakan antioksidan endogen yang paling kuat dan menjadi garis pertahanan pertama tubuh dalam menangkal serangan radikal bebas. Penurunan aktivitas SOD di dalam tubuh dapat disebabkan oleh meningkatnya pembentukan radikal bebas di dalam tubuh²⁶. Penelitian lain menunjukkan pemberian roti kering yang disubstitusi minyak sawit merah yang kaya kandungan β -karoten, dapat meningkatkan aktivitas enzim SOD²⁷. Hal tersebut semakin menguatkan adanya penggunaan β -karoten sebagai antioksidan yang menyebabkan rendahnya serum β -karoten dan tingginya aktivitas SOD, sehingga terdapat hubungan terbalik yang signifikan antara kadar serum β -karoten dan aktivitas SOD.

TNF- α merupakan mediator utama dalam patogenesis infeksi, cedera dan peradangan. TNF- α

memiliki peran ganda yang memiliki fungsi yang belawan. Satu sisi, TNF- α memiliki fungsi sebagai immunomodulation, di sisi lain TNF- α berperan dalam tumorigenesis²⁸. Penelitian lain menyebutkan bahwa TNF- α dapat diproduksi oleh sel tumor payudara atau sel-sel yang menyusup ke tumor. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa ekspresi TNF- α yang kronis memicu pertumbuhan sel tumor. Jumlah sel yang mengekspresikan TNF- α berkaitan dengan peningkatan tingkatan tumor dan stres oksidatif yang terjadi²⁹. Hal tersebut menunjukkan bahwa pada umumnya kadar TNF- α pada orang yang menderita tumor lebih tinggi daripada orang normal akibat tingginya stres oksidatif terkait kondisi patologis tumor. Uji hubungan antara aktivitas SOD dan TNF- α pada penelitian ini menunjukkan tidak adanya hubungan yang signifikan, namun terdapat kecenderungan ke arah hubungan terbalik ($p=0,136$; $r=-0,279$). Semakin tinggi aktivitas SOD maka akan ada kecenderungan semakin rendah kadar TNF- α . Hal ini didukung oleh penelitian lain yang menunjukkan bahwa antioksidan diduga dapat menekan TNF- α sehingga dapat menghambat NF-kB signalling pathway^{30,31}. Terhambatnya NF-kB signalling pathway akan menggagalkan aktifitas ekspresi gen antiapoptosis pada sel tumor, sehingga sel tumor akan mengalami apoptosis dan pertumbuhannya dapat dihambat³².

Kadar 8-isopros tan serum dapat digunakan untuk menilai stres oksidatif dalam tubuh. Senyawa 8-isopros tan (8-isoprostaglandin F_{2 α} , F₂ isopros tan utama) diproduksi dari peroksidasi lipid pada saat terjadi stres oksidatif³³. Biomarker ini diketahui juga sebagai iPF_{2 α} -III and 15-F_{2t}-IsoP yang banyak diekspresikan di urin. 8-isopros tan dapat ditemukan di sebagian besar cairan tubuh, dan sampel yang paling umum digunakan untuk



analisis dianalisis plasma dan urin³⁴. Beberapa penelitian kasus-kontrol secara konsisten menemukan bahwa kadar F2 isoprostan yang tinggi berhubungan dengan risiko kanker, termasuk kanker payudara³⁵. Hasil ini juga didukung oleh penelitian sebelumnya yang menunjukkan bahwa terdapat kecenderungan yang signifikan meningkatnya risiko kanker payudara dengan meningkatnya kadar 8-isoprostan³⁶. Hasil analisis hubungan TNF- α dan 8-isoprostan serum menunjukkan adanya hubungan signifikan yang kuat dan positif ($p=0,000$; $r=0,872$). Artinya semakin tinggi kadar TNF- α maka semakin tinggi juga kadar 8-isoprostan serum. Hasil penelitian ini sejalan dengan hasil penelitian-penelitian yang telah dijelaskan sebelumnya yang menyebutkan bahwa peningkatan kadar TNF- α maupun 8-isoprostan serum dapat meningkatkan risiko penyakit kanker. Dengan demikian penurunan kadar 8-isoprostan serum dengan menurunkan stres oksidatif kemungkinan dapat menurunkan juga kadar TNF- α sehingga dapat juga menurunkan risiko penyakit kanker. Penurunan stres oksidatif dapat dilakukan dengan menambah asupan antioksidan. Beberapa penelitian menunjukkan terjadinya penurunan kadar 8-isoprostan dengan mengonsumsi pangan atau suplemen yang mengandung antioksidan seperti vitamin C, vitamin E, β -karoten, likopen dan lainnya³⁵. Gambar 1 menunjukkan hasil USG pada subjek dengan asupan β -karoten paling rendah dan Gambar 2 menunjukkan hasil USG pada subjek dengan asupan β -karoten paling tinggi.

Pertumbuhan sel-sel payudara yang tidak normal dan terjadi terus menerus dapat menimbulkan adanya benjolan abnormal pada payudara. Benjolan ini disebut dengan tumor. Sel dalam kondisi normal memiliki gen-gen yang berfungsi untuk menentukan pertumbuhan, perkembangan atau perbaikan pada tubuh. Apabila terjadi mutasi pada gen-gen tersebut, maka kontrol fungsi-fungsi tersebut terganggu dan menyebabkan abnormalitas sel. Kegagalan ini dapat disebabkan oleh faktor-faktor yang menyebabkan tumor seperti lingkungan, genetik maupun diet⁶. Hal ini sesuai dengan penelitian yang menyatakan bahwa perkembangan jaringan payudara dan sel stem payudara secara normal dikendalikan oleh beberapa *signalling pathway* yang mengatur proliferasi, kematian sel, diferensiasi sel dan motiliti sel³⁷. Adanya kesalahan yang terjadi pada pengaturan genetik karena kerusakan DNA dan lain sebagainya dapat menyebabkan kesalahan pada *signalling pathway* sehingga sel akan tumbuh dan berkembang secara tidak normal.

Hasil penelitian ini menunjukkan tidak terdapat hubungan yang signifikan antara asupan β -karoten, kadar serum β -karoten, kadar TNF- α dan kadar 8-isoprostan serum dengan ukuran tumor payudara ($p=0,705$; $r=-0,072$ | $p=0,107$; $r=-0,430$ | $p=0,061$; $r=0,347$ | $p=0,217$; $r=0,232$). Meskipun demikian, aktivitas SOD memiliki hubungan terbalik yang signifikan dengan ukuran tumor payudara ($p=0,018$; $r=-0,430$), sehingga dapat dikatakan ada hubungan tidak langsung antara asupan antioksidan berupa β -karoten dengan ukuran tumor payudara. Hubungan tidak langsung tersebut yaitu adanya hubungan positif yang signifikan antara asupan β -karoten dengan aktivitas SOD, dan aktivitas SOD berhubungan

terbalik signifikan dengan ukuran tumor payudara. Dengan kata lain, semakin tinggi asupan β -karoten maka semakin tinggi aktivitas antioksidan dan semakin kecil ukuran tumor payudara. Pengcilan ukuran tumor bisa menjadi faktor yang menurunkan risiko penyakit kanker. Penelitian lain juga menyebutkan bahwa peningkatan kapasitas antioksidan pada penderita tumor dimungkinkan dapat mencegah berkembangnya kanker⁸.

Kelebihan penelitian ini yaitu menganalisis biomarker stres oksidatif terkait tumor payudara, sehingga dapat dianalisis kaitan antar biomarker dari adanya asupan antioksidan seperti betakaroten dapat dilihat. Penelitian ini dapat membuktikan adanya hubungan positif asupan β -karoten sebagai antioksidan aktivitas SOD, dan adanya hubungan negatif aktivitas SOD dengan ukuran tumor payudara. Hal ini bisa menjadi dasar untuk melakukan intervensi pemberian tambahan asupan β -karoten untuk menurunkan risiko kanker payudara. Meskipun demikian, ada kelemahan dari penelitian ini, yaitu tidak dilakukan pemeriksaan lebih lanjut terkait jenis tumor jinak payudara yang diderita oleh subjek penelitian, sehingga tidak diketahui kemungkinan adanya pengaruh jenis tumor jinak payudara terhadap pengukuran biomarker stres oksidatif. Konsumsi pangan yang mengandung antioksidan seperti β -karoten perlu dilakukan untuk menurunkan risiko tumor payudara.

KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian dapat diketahui bahwa rata-rata asupan β -karoten per hari masih kurang. Asupan β -karoten berhubungan positif dengan aktivitas SOD dan aktivitas SOD menunjukkan adanya hubungan terbalik dengan ukuran tumor payudara. Hal ini menunjukkan bahwa terdapat hubungan tidak langsung antara asupan β -karoten dengan ukuran tumor payudara. Kadar serum β -karoten, kadar TNF- α dan kadar 8-isoprostan serum menunjukkan tidak adanya hubungan yang signifikan dengan ukuran tumor payudara.

ACKNOWLEDGEMENT

Ucapan terima kasih dan penghargaan yang setinggi-tingginya disampaikan kepada tim peneliti yang telah bekerjasama dalam melaksanakan penelitian dan memberi masukan pada penulisan artikel ini. Selain itu disampaikan juga terima kasih kepada Kepala Desa Cicurug, Sukabumi, dr Marina yang telah membantu terlaksananya penelitian ini. Tidak lupa ucapan terima kasih juga kami sampaikan kepada responden penelitian yang telah bersedia ikut serta dalam penelitian ini.

REFERENSI

1. [Globocan] The Global Cancer Observatory. Cancer fact sheet. (2019).
2. Kementerian kesehatan Republik Indonesia. Data dan Informasi profil Kesehatan Indonesia 2018. (2018).
3. Bodian, C. A. Benign Breast Diseases, Carcinoma In Situ, and Breast Cancer Risk. *Epidemiol. Rev.* **15**, 177–187 (1993).



4. Fleming, N. T., Armstrong, B. K. & Sheiner, H. J. The comparative epidemiology of benign breast lump and breast cancer in Western Australia. *Int. J. Cancer* **30**, 147–152 (1982).
5. Trachootham, D., Alexandre, J. & Huang, P. Targeting cancer cells by ROS-mediated mechanisms: A radical therapeutic approach? *Nat. Rev. Drug Discov.* **8**, 579–591 (2009).
6. National Breast and Ovarian Cancer Centre (Australia). *National Data Strategy for Breast and Ovarian Cancer : strategy document.* (2008).
7. Simone Reuter, B. B. A. Oxidative stress, inflammation, and cancer: How are they linked? *Free Radic Biol Med* **49**, 1603–1616 (2011).
8. Robbins, D. & Zhao, Y. Manganese superoxide dismutase in cancer prevention. *Antioxidants Redox Signal.* **20**, 1628–1645 (2014).
9. Colombo, M. L. An update on vitamin E, tocopherol and tocotrienol-perspectives. *Molecules* **15**, 2103–2113 (2010).
10. Damayanthi, E., Kustiyah, L., Kardinah & Roosita, K. Efektivitas Jus Tomat dan Minuman Bekatul terhadap Pengecilan Ukuran Lesi Kista Payudara. *Indones. J. Cancer* **5**, 25–30 (2010).
11. Watson, R. R. & Preedy, V. R. *Fruits, Vegetables, and Herbs: Bioactive Foods in Health Promotion. Fruits, Vegetables, and Herbs: Bioactive Foods in Health Promotion* (Academic Press, 2016).
12. Preedy, V. R. *et al. Vitamin A and carotenoids. Current Therapeutics* vol. 42 (The Royal Society of Chemistry, 2001).
13. Druesne-Pecollo, N. *et al.* Beta-carotene supplementation and cancer risk: A systematic review and metaanalysis of randomized controlled trials. *Int. J. Cancer* **127**, 172–184 (2010).
14. Breast, C. & Be, C. Breast Cancer Risk and Prevention Risk Factors for Breast Cancer Breast Cancer Risk Factors You Cannot Change. *American Cancer Soc.* 1–37 (2016).
15. Kementerian Kesehatan RI. *Pedoman Gizi Seimbang (Pedoman Teknis Bagi Petugas dalam Memberikan Penyuluhan Gizi Seimbang).* (Kementerian Kesehatan RI, 2014).
16. Thiébaud, A. C. M. *et al.* Dietary fat and postmenopausal invasive breast cancer in the national institutes of health - AARP diet and health study cohort. *J. Natl. Cancer Inst.* **99**, 451–462 (2007).
17. Kim, A. *et al.* Red meat, poultry, and fish intake and breast cancer risk among Hispanic and Non-Hispanic white women: The Breast Cancer Health Disparities Study. *Cancer Causes Control* **27**, 527–543 (2016).
18. Zhang, C. X. *et al.* Greater vegetable and fruit intake is associated with a lower risk of breast cancer among Chinese women. *Int. J. Cancer* **125**, 181–188 (2009).
19. Farvid, M. S. *et al.* Fruit and vegetable consumption and breast cancer incidence: Repeated measures over 30 years of follow-up. *Int. J. Cancer* **144**, 1496–1510 (2018).
20. Jacobs, I. *et al.* Dietary intake and breast cancer risk in black South African women: The South African Breast Cancer study. *Br. J. Nutr.* **121**, 591–600 (2019).
21. Mifflin, M. D. *et al.* A new predictive equation for resting energy expenditure in healthy individuals. *Am. J. Clin. Nutr.* **51**, 241–247 (1990).
22. Institute of Medicine. *Dietary reference intakes for vitamin C, vitamin E, selenium, and carotenoids.* (National Academy Press, 2000).
23. Gandini, S., Merzenich, H., Robertson, C. & Boyle, P. Meta-analysis of studies on breast cancer risk and diet: the role of fruit and vegetable consumption and the intake of associated micronutrients. *Eur. J. Cancer* **36**, 636–646 (2000).
24. Riboli, E. & Norat, T. Epidemiologic evidence of the protective effect of fruit and vegetables on cancer risk. *Am. J. Clin. Nutr.* **78**, (2003).
25. Che Idris, C. A. *et al.* Oil palm phenolics and vitamin E reduce atherosclerosis in rabbits. *J. Funct. Foods* **7**, 541–550 (2014).
26. Ighodaro, O. M. & Akinloye, O. A. First line defence antioxidants-superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT) and glutathione peroxidase (GPX): Their fundamental role in the entire antioxidant defence grid. *Alexandria J. Med.* **54**, 287–293 (2018).
27. Harianti, R. Intervensi Roti Kering yang Diperkaya Minyak Sawit Merah untuk Pencegahan Risiko Aterosklerosis pada Pria Dewasa Dislipidemia. (Institut Pertanian Bogor, 2019).
28. Sethi, G., Sung, B. & Aggarwal, B. [Frontiers in Bioscience 5094-5107, May 1, 2008] TNF: A master switch for inflammation to cancer Gautam Sethi, Bokyung Sung, Bharat B. Aggarwal. *Front. Biosci.* 5094–5107 (2008).
29. Sirotković-Skerlev, M., Čačev, T. & Kapitanovic, S. Tumor necrosis factor α and breast cancer. *Period. Biol.* **108**, 541–546 (2006).
30. Assar, E. A., Vidalle, M. C., Chopra, M. & Hafizi, S. Lycopene acts through inhibition of I κ B kinase to suppress NF- κ B signaling in human prostate and breast cancer cells. *Tumor Biol.* **37**, 9375–9385 (2016).
31. Park, M. & Hong, J. Roles of NF- κ B in Cancer and Inflammatory Diseases and Their Therapeutic Approaches. *Cells* **5**, 15 (2016).
32. Karin, M. Nuclear factor- κ B in cancer development and progression. *Nature* **441**, 431–436 (2006).
33. Faridvand, Y., Oskuyi, A. E. & Khadem-Ansari, M. H. Serum 8-isoprostane levels and paraoxonase 1 activity in patients with stage I multiple myeloma. *Redox Rep.* **21**, 204–208 (2016).
34. Dalle-Donne, I., Rossi, R., Colombo, R., Giustarini, D. & Milzani, A. Biomarkers of oxidative damage in human disease. *Clin. Chem.* **52**, 601–623 (2006).
35. Milne, G. L., Dai, Q. & Roberts, L. J. The isoprostanes - 25 years later. *Biochim. Biophys. Acta - Mol. Cell Biol. Lipids* **1851**, 433–445 (2015).



36. Rossner, P. *et al.* Relationship between urinary 15-F2t-isoprostane and 8-oxodeoxyguanosine levels and breast cancer risk. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* **15**, 639–644 (2006).
37. Feng, Y. *et al.* Breast cancer development and progression: Risk factors, cancer stem cells, signaling pathways, genomics, and molecular pathogenesis. *Genes Dis.* **5**, 77–106 (2018).

