

PERANAN *LYCOPENE* DALAM PENCEGAHAN KANKER PROSTAT

Made Tami Budirejeki, I Wayan Sugiritama
Bagian/SMF Histologi Fakultas Kedokteran Universitas Udayana

ABSTRAK

Kanker prostat merupakan kanker yang paling sering diderita oleh pria di Amerika Serikat pada tahun 2003. Kanker prostat adalah penyebab kematian tertinggi kedua setelah kanker paru-paru. Kemungkinan seorang pria menderita kanker prostat yaitu sebesar 3%. Peningkatan usia merupakan faktor risiko utama penyakit ini. Delapan puluh persen penderita kanker prostat berusia diatas 65 tahun. Kanker prostat terjadi akibat akumulasi kerusakan DNA oleh berbagai mekanisme, salah satunya yaitu akibat stress oksidatif. Stress oksidatif terjadi karena ketidakseimbangan antara radikal bebas dengan antioksidan. *Lycopene* merupakan salah satu antioksidan kuat dan dipercaya mampu mencegah timbulnya kanker prostat. Berbagai penelitian dan review telah dilakukan untuk mengetahui adanya peranan *lycopene* dalam pencegahan kanker prostat. Meskipun sebagian besar penelitian menemukan adanya hubungan antara konsumsi bahan makanan yang kaya akan *lycopene* dengan penurunan risiko kanker prostat, namun tidak sedikit penelitian yang tidak menemukan hubungan tersebut.

Kata kunci: *lycopene, antioksidan, kanker prostat*

ROLE OF LYCOPENE IN PREVENTING PROSTATE CANCER

ABSTRACT

Prostate cancer is the most common male cancer in the United States in 2003. Prostate cancer is the second cause of death after lung cancer. The possibility of a man suffering from prostate cancer is about 3 %. Increasing age is the main risk factor for this disease. Eighty percent of prostate cancer patients aged over 65 years. Prostate cancer occurs due to accumulation of DNA damage. There are various mechanisms that cause DNA damage, one of them is due to oxidative stress. Imbalance levels of free radicals and antioxidant in tissues causes oxidative stress. Antioxidants are substance that has ability to neutralize free radicals. One of the powerful antioxidant is lycopene. It is believed have ability to prevent prostate cancer. Various studies and reviews have been conducted to determine the role of *lycopene* in the prevention of prostate cancer. Although most studies have found an association between the consumption of foods that contain *lycopene* with a reduced risk of prostate cancer, but few studies have found no such relationship.

Keyword : *lycopene, antioxidant, prostate cancer*

Pendahuluan

Kanker prostat merupakan kanker yang paling sering diderita oleh pria di Amerika Serikat pada tahun 2003.^{1,2} Kanker prostat adalah penyebab tertinggi kedua setelah kanker paru-paru.³ Kemungkinan seorang pria menderita kanker prostat yaitu sebesar 3%. Peningkatan usia menjadi faktor risiko utama penyakit ini.^{1,2,3} menurut *Crawford*, delapan puluh persen penderita kanker prostat berusia diatas 65 tahun.¹

Kanker prostat terjadi karena akumulasi kerusakan DNA oleh berbagai mekanisme, salah satunya yaitu akibat stres oksidatif. Stres oksidatif terjadi karena ketidakseimbangan antara radikal bebas dengan antioksidan. Kadar radikal bebas meningkat pada usia tua, inflamasi kronis, dan pada kadar antioksidan yang rendah.^{4,5}

Antioksidan adalah zat yang memiliki kemampuan untuk menetralkan radikal bebas. Salah satu antioksidan kuat yaitu *lycopene*. *Lycopene* merupakan isomer dari β -*caroten* yang memiliki sebelas ikatan rangkap terkonjugasi dan memiliki aktivitas antioksidan yang lebih kuat daripada antioksidan lainnya. *lycopene* dipercaya mampu mencegah timbulnya kanker prostat.^{4,5}

Pencegahan kanker prostat dapat dilakukan dengan pemberian antioksidan. Berbagai penelitian dan review telah dilakukan untuk mengetahui peranan *lycopene* dalam pencegahan kanker prostat, meskipun sebagian besar menemukan kaitan antara konsumsi bahan makanan yang mengandung *lycopene* dengan penurunan risiko terjadinya kanker prostat, namun tidak sedikit penelitian yang tidak menemukan kaitan tersebut.

Kanker Prostat

Kanker prostat merupakan kanker yang paling sering diderita oleh pria di Amerika Serikat dan Inggris.^{1,2} Kanker prostat menyebabkan angka kematian kedua tertinggi setelah kanker paru-pau.³ Berdasarkan hasil penelitian di Inggris pada tahun 2002, jumlah penderita kanker prostat yaitu 32.000 jiwa, sedangkan angka kematian yang terjadi yaitu 10.000 jiwa.² Kemungkinan seorang pria menderita kanker prostat yaitu sebesar 3%. Peningkatan usia menjadi faktor risiko utama penyakit ini.^{1,2,3} Presentase penderita kanker prostat yang berusia diatas 65 tahun yaitu 80%, jauh lebih besar dibandingkan presentase penderita dibawah 65 tahun.²

Insiden kanker prostat di dunia sangat bervariasi. Insiden tertinggi terjadi di negaa Amerika Serikat, Kanada, dan Skandinavia, dan terendah di negara Cina. Perbedaan insiden tersebut disebabkan karena faktor genetik, makanan, paparan faktor eksternal lain yang belum diketahui, dan perbedaan pelayanan kesehatan.^{1,4}

Gejala-gejala yang timbul pada penderita kanker prostat yaitu hematuria,obstruksi saluran kencing, edema pada ekstremitas bawah akibat penyebaran kanker keluar jaringan menuju nodus limfa sehingga mengakibatkan obstruksi nodus limfa. Pada stadium awal kanker prostat tidak menunjukkan gejala yang spesifik, sehingga mempersulit diagnosa penyakit ini.^{2,4,5}

Faktor Risiko Kanker Prostat

Faktor risiko utama timbulnya kanker prostat adalah peningkatan usia.^{1,2,3} Dengan semakin meningkatnya usia maka berbagai fungsi tubuh akan semakin menurun.³ Demikian pula fungsi tubuh dalam membentuk antioksidan. Pada keadaan normal jaringan mampu menetralsir radikal bebas dengan membentuk berbagai enzim yang

berfungsi sebagai antioksidan. Enzim yang berperan dalam menetralkan radikal bebas yaitu seperti *superoksida dismutase*, *glutathione*, peroksidase, katalase. Pada usia lanjut terjadi penurunan kemampuan jaringan untuk memproduksi dari enzim tersebut.^{4,5}

Pola hidup yang kurang baik juga merupakan salah satu faktor risiko terjadinya kanker prostat. Risiko terjadinya kanker prostat meningkat terutama pada penderita yang memiliki riwayat pola makan yang tidak seimbang seperti seperti jumlah asupan makanan yang berlebihan, komposisi makanan yang tidak seimbang dimana proporsi daging (*red meat*) pada menu makanan melebihi kebutuhan, kadar kalsium dalam makanan tinggi, kebiasaan merokok, serta kurang asupan buah dan sayuran.^{3,5}

Faktor genetik sangat berpengaruh pada terjadinya kanker prostat.^{1,2,3} Seorang pria yang memiliki riwayat ayah atau saudara laki-lakinya menderita kanker prostat memiliki risiko menderita kanker prostat lebih besar.¹ Terdapat berbagai gen mutan yang secara tidak langsung menyebabkan terjadinya kanker prostat. Hingga saat ini belum ditemukan adanya satu mekanisme molekular tunggal yang menimbulkan kanker tersebut. Kanker prostat dipercaya terjadi akibat dari akumulasi dari berbagai jenis gen mutan yang diwariskan.^{4,5}

Salah satu gen yang berperan terhadap timbulnya kanker prostat yaitu *RNASEL*. Mutasi yang terjadi pada gen ini menyebabkan kemampuan tubuh untuk melawan infeksi menjadi berkurang sehingga dapat menimbulkan infeksi yang persisten dan menimbulkan inflamasi kronis. Inflamasi kronis ini selanjutnya meningkatkan risiko terjadinya kanker prostat akibat produksi radikal bebas yang meningkat.⁵

Gen *RNASEL* berfungsi untuk mengkode enzim yang berperan dalam degradasi RNA. Ketika diaktivasi oleh interferon, *RNASEL* memproduksi enzim endoribonuklease. Enzim tersebut kemudian mendegradasi RNA sel yang terinfeksi,

sehingga mengalami apoptosis. Mekanisme tersebut menyebabkan infeksi virus dapat ditanggulangi oleh jaringan.⁵

Gen lain yang berperan pada terjadinya kanker prostat yaitu mutasi gen *glutathione S-transferase* (GSTP). Pada keadaan normal GSTP berfungsi untuk mengkode enzim yang berfungsi sebagai *carcinogen detoxifier*. Mutasi pada gen GSTP menyebabkan peningkatan kadar radikal bebas di dalam sel. Apabila kadar antioksidan tidak mampu menetralkan peningkatan kadar radikal bebas maka terjadi kerusakan DNA akibat akumulasi reaksi oksidasi.⁵

Gen lain yang berkaitan dengan timbulnya kanker prostat yaitu; *NKX3.1*, *ELAC2*, *MSR 1*, *AR*, *CYP17*, *SRD5A2*, *NKX3.1*, *PTEN*, *CDKN1B*.⁶ Mutasi pada gen-gen tersebut merupakan inisiasi timbulnya kanker, dan apabila terpapar faktor lingkungan yang mendukung timbulnya kanker prostat seperti stres oksidatif tersebut, maka dapat memungkinkan terjadinya kanker prostat.⁵

Inflamasi kronis juga merupakan faktor risiko terjadinya kanker prostat, sekitar 25% insiden kanker prostat pada seorang dapat dikaitkan dengan riwayat inflamasi yang pernah dialaminya. Inflamasi yang terjadi pada kelenjar prostat dapat disebabkan karena infeksi, manipulasi hormon, modulasi sistem imun, akibat adanya iritan atau terjadi secara spontan.⁵

Pengaruh Radikal Bebas dalam Patogenesis Kanker Prostat

Radikal bebas adalah atom atau senyawa yang memiliki elektron bebas pada kulit terluar atomnya. Radikal bebas bersifat sangat reaktif sehingga dapat mengambil elektron dari zat-zat di sekitarnya melalui reaksi oksidasi.^{5,6} Pada kasus terbentuknya kanker, DNA dirusak oleh radikal melalui reaksi oksidasi. Akumulasi kerusakan DNA

menyebabkan mutasi gen. Perubahan susunan DNA pada gen yang telah bermutasi menimbulkan perubahan sifat sel. Sel menjadi tidak terkontrol, kemudian membelah tidak terkendali dan akhirnya terjadi keganasan.^{5,6}

Inflamasi kronis merupakan peristiwa yang sering menimbulkan stres oksidatif yang berulang pada jaringan. Proses inflamasi menghasilkan berbagai mediator inflamasi seperti spesies nitrogen OH° , ONOO^- , NO° . Mediator inflamasi tersebut adalah spesies oksigen reaktif (ROS) dan *reaktive nitrogen oxide* (RNOS) yang dapat mengoksidasi organel-organel sel. Reaksi oksidasi menyebabkan perubahan struktur dan fungsi protein, peroksidasi lipid, dan menginduksi perubahan gen somatik. Disamping menyebabkan kerusakan DNA radikal bebas juga dapat menyebabkan perubahan protein *post* translasi yang memiliki peranan penting dalam perbaikan DNA, sehingga perbaikan DNA juga mengalami hambatan. Pada akhirnya terjadi akumulasi kerusakan DNA.⁵

Radikal bebas juga dapat menyebabkan terbentuknya *malondialdehyde*. *Malondialdehyde* merupakan spesies aldehyd reaktif yang terjadi melalui reaksi peroksidasi lipid. Senyawa reaktif ini menyebabkan terbentuknya prostaglandin dan mengaktivasi gen *COX-2*. Gen *COX-2* ini sendiri dapat menghasilkan mediator inflamasi *ROS* sehingga menghasilkan kerusakan lebih lanjut pada *genome* dan sel. Sebaliknya penurunan ekspresi *COX-2* dengan hipermetilasi juga mendukung timbulnya kanker prostat.²

Hidrogen peroksida yang dihasilkan pada proses inflamasi dapat mengakibatkan fragmentasi kromosom, sedangkan ROS dan RNOS mengakibatkan basa DNA teroksidasi, membentuk *8-Oxo2'-deoxyguanosin*, sehingga terjadi transversasi guanin-sitosin menjadi timin-adenin. Hal tersebut mengubah susunan basa nitrogen DNA.

Akumulasi dari bermacam-macam kerusakan tersebut menyebabkan perubahan sifat sel seperti pembelahan sel yang tidak terkendali, kemampuan invasif, angiogenesis metastasis, serta aktivitas diluar kontrol lainnya yang pada akhirnya menimbulkan keganasan dan menimbulkan gejala-gejala kanker.⁵

Kemungkinan tersebut meningkat apabila pada penderita memang telah mengalami mutasi gen yang diturunkan pada gemomnya.⁵

Mekanisme Terbentuknya Radikal Bebas

Radikal bebas terbentuk melalui berbagai proses fisiologis. Radikal bebas berperan pada proses respirasi oksidatif, proses detoksifikasi oleh sitokrom P450, proses inflamasi, apoptosis, sebagai *second messenger* dan berbagai proses lain dalam tubuh.⁷

Respirasi oksidatif merupakan reaksi oksidatif selular yang bertujuan untuk memproduksi adenosin trifosfat (ATP). Reaksi ini memerlukan atom H^+ untuk mengubah adenosine difosfat (ADP) menjadi ATP. Atom H^+ dihasilkan pada tahap terakhir respirasi sel. Atom hidrogen tersebut kemudian berikatan dengan atom oksigen dan membentuk air. Akan tetapi sekitar 4-5% atom hydrogen dan oksigen tidak membentuk air dan pada akhirnya menimbulkan ROS pada jaringan.⁶

Reaksi Inflamasi merupakan fenomena kompleks yang terdiri dari komponen humoral (sitokin dan kemokin) dan komponen selular seperti limfosit dan granulosit. Respon inflamasi bertujuan untuk menimbulkan lingkungan jaringan yang mendukung perbaikan kerusakan seluler dan menghancurkan benda-benda asing.⁶

Pada proses inflamasi ini mediator utama pertahana imun nonspesifik yang disintesis dan disekresikan sel adalah spesies oksigen dan spesien nitrogen seperti OH° ,

ONOO⁻, NO[°]. Senyawa-senyawa tersebut merupakan spesies oksigen yang reaktif (ROS) dan *reaktive nitrogen oxide* (RNOS).⁶

Peranan Antioksidan dalam Pencegahan Kanker Prostat

Antioksidan merupakan molekul yang mampu mendonorkan elektron ke molekul disekitarnya terutama zat-zat yang memiliki kemampuan oksidatif. Antioksidan berperan dalam menjaga kadar radikal bebas pada jaringan. Kadar radikal bebas dan antioksidan yang seimbang dapat menurunkan kerusakan seluler akibat reaksi oksidatif.⁶

Antioksidan dibedakan menjadi dua yaitu antioksidan endogen yang diproduksi oleh tubuh dan antioksidan esensial yang terkandung di dalam makanan. Antioksidan endogen merupakan senyawa yang memiliki kemampuan menetralkan ROS dan RNOS secara enzimatik. Antioksidan endogen yang utama yaitu; *superoxide dismutase* (SOD) yang terdiri dari SOD dengan kandungan mangan (SOD2, yang juga dikenal dengan MnSOD), *cytosolic CuZnSOD* (SOD1), katalase (CAT) dan *peroxidase* (GPX1 dan GPX4).⁶

Antioksidan esensial diperoleh dari asupan makanan. Kandungan antioksidan esensial terutama terdapat pada buah-buahan dan sayur-sayuran. Antioksidan ini tidak memiliki kemampuan enzimatik dalam menetralkan radikal bebas. Mekanisme netralisasi antioksidan terutama sebagai *free radical scavenger*. Contoh antioksidan kuat yang berasal dari luar tubuh yaitu; *lycopene*, vitamin E dan C, isoflavon, *resveratrol*, karotenoid, bio flavonoid, selenium dan antioksidan lainnya.⁶

Vitamin E (*α-tocopherol*) merupakan antioksidan yang larut dalam lemak, dan terdapat pada seluruh membran sel yang melindungi lipid membran sel dari peroksidasi. Vitamin E dapat secara langsung berinteraksi dengan radikal bebas seperti radikal

peroksida (ROO), CCl₃, radikal superoksida (O₂) dan HO. Vitamin ini banyak ditemukan pada kacang-kacangan dan biji-bijian.⁶

Vitamin C adalah antioksidan yang larut dalam air. Vitamin ini mampu bereaksi secara langsung dengan superoksida dan gugus oksigen tunggal. Vitamin C mampu meregenerasi *tocopherol* dari *radikal tocopherol*. Vitamin ini banyak ditemukan pada buah dan sayuran.⁶

β-caroten memiliki kemampuan untuk menetralkan oksigen ROS yang sangat kuat. Senyawa ini memiliki aktivitas maksimal pada lipid dan lingkungan dengan tekanan parsial oksigen yang rendah. Salah satu isomer dari *β-caroten* yaitu *lycopene*. Berbeda dengan jenis *β-caroten* lainnya, *lycopene* tidak memiliki aktivitas provitamin A.^{6,8}

Peran *Lycopene* dalam Pencegahan Kanker Prostat

a. Struktur dan sifat kimia *lycopene*

Lycopene merupakan salah satu antioksidan kuat yang hanya dapat disintesis oleh mikroorganisme dan tanaman.⁴ *Lycopene* termasuk golongan karotenoid dan isomer asiklik dari *β-caroten*, namun tidak memiliki aktivitas sebagai provitamin A.^{8,9,10} *Lycopene* bersifat sangat jenuh, terdiri dari sebelas ikatan ganda terkonjugasi dan dua ikatan ganda yang tidak terkonjugasi.^{4,8,9}

Lycopene dapat mengalami isomerisasi membentuk isomer *cis-trans* yang diinduksi oleh cahaya, suhu, atau reaksi kimia.^{8,9,10,11,12} Sebagian besar *lycopene* yang terkandung di dalam tanaman memiliki konfigurasi *trans*. Konfigurasi *trans* merupakan bentuk *lycopene* yang paling stabil.⁸ Konfigurasi *lycopene* yang ditemukan pada plasma manusia adalah campuran konfigurasi *cis* dan *trans* dengan perbandingan yang sama,

namun kadar isomer *cis* yang tinggi ditemukan pada prostat dan hati.^{8,9,11} Hal ini karena penyerapan *lycopene* dalam bentuk *cis* lebih baik dibandingkan dalam isomer *trans*.^{8,9,13}

Lycopene terutama terkandung di dalam buah-buahan, seperti tomat, semangka, anggur dan jambu biji yang berwarna merah, dan aprikot serta hasil pengolahan tomat seperti jus, saos, pasta. Hasil olahan tomat merupakan sumber *lycopene* yang baik. *Lycopene* yang berasal dari hasil pengolahan bersifat lebih mudah diserap oleh tubuh dibandingkan dengan yang berasal dari tomat segar.^{4,8}

b. Kelebihan *lycopene* dibandingkan dengan antioksidan lainnya dalam pencegahan kanker prostat.

Seperti yang telah dibahas sebelumnya *Lycopene* merupakan salah satu antioksidan golongan β -caroten yang memiliki struktur asiklik dengan sebelas ikatan ganda terkonjugasi. Jumlah ikatan ganda yang dimiliki *lycopene* relatif besar dibandingkan dengan antioksidan esensial yang lain, sehingga memiliki aktivitas antioksidan yang lebih kuat. Selain itu *lycopene* juga memiliki kemampuan melindungi limfosit dari kerusakan yang diinduksi oleh NO dua kali lebih baik dibandingkan dengan β -caroten.⁸

Lycopene terdapat melimpah pada buah tomat, dimana tomat itu sendiri merupakan salah satu pangan yang sering dikonsumsi oleh penduduk dan dapat menghasilkan berbagai macam hasil olahan produk makanan. *Lycopene* tidak mengalami kerusakan akibat pemanasan, bahkan pemanasan akan meningkatkan bioavailabilitas *lycopene*, sehingga dapat diabsorpsi dengan baik oleh tubuh.^{8,9,10}

Tomat memiliki kandungan *lycopene* yang paling tinggi dibandingkan dengan sayur atau buah-buahan lainnya. Bioavailabilitas *lycopene* pada tomat meningkat

apabila dilakukan pengolahan pada tomat mentah.^{10,14} Pengukuran kandungan *lycopene* pada berbagai sayur dan buah serta berbagai hasil olahan tomat dilakukan oleh *The United States Department of Agriculture* (USDA), seperti pada tabel 1.

Tabel 1. Kandungan *lycopene* pada berbagai buah dan sayuran¹⁴

Jenis makanan	Kandungan <i>Lycopene</i> (mg/100g)
Hasil pengolahan tomat	Hasil pengolahan tomat
Tomat mentah	0.9-4.2
Tomat yang dimasak	3.7-4.4
Saus tomat	7.3-18.0
Pasta tomat	5.4-55.5
Sup tomat	8.0-10.9
Jus tomat	5.0-11.6
Buah dan sayur lain	
Aprikot	0.005
Semangka	2.3-7.2
Pepaya segar	2.0-5.3
Anggur	0.2-3.4
Jambu biji	5.3-5.5
Jus sayuran	7.3-9.7

Tabel tersebut menunjukkan bahwa kandungan *lycopene* semakin meningkat pada hasil olahan tomat, sehingga bioavailabilitas *lycopene* lebih tinggi dan lebih efektif dalam mencegah aktivitas radikal bebas terutama di jaringan prostat.¹⁴

Distribusi dan absorpsi *lycopene* berbeda-beda pada tiap organ tubuh manusia. Kadar *lycopene* pada kelenjar prostat relatif lebih tinggi dibandingkan dengan organ lainnya. Kelenjar prostat mengabsorpsi *lycopene* dalam jumlah yang relatif lebih banyak. Distribusi kadar *lycopene* pada matriks nukleus yaitu (25%), pada mikrosom (19 %), dan pada membran sel (50%).¹⁵ Kadar *lycopene* pada matriks seluler dan

mikrosom cukup tinggi sehingga efektif dalam mencegah kerusakan DNA akibat spesies oksigen reaktif atau radikal bebas lainnya. *Lycopene* bersifat lipofilik dan beredar dalam sirkulasi dengan berikatan pada lipoprotein. Absorpsi *lycopene* oleh kelenjar prostat terjadi secara pasif, ketika lipoprotein yang membawa *lycopene* beredar di dalam sirkulasi jaringan prostat.¹³

Semua kelebihan diatas memberikan alasan mengenai kemampuan *lycopene* yang tinggi dalam pencegahan kanker prostat.

c. Mekanisme kerja *lycopene* dalam pencegahan kanker prostat

Pada prinsipnya cara kerja *lycopene* dalam pencegahan kanker prostat yaitu sebagai antioksidan jenis *free radikal scavenger*. *Lycopene* berfungsi secara langsung mencegah reaksi oksidasi yang berlebihan pada jaringan kelenjar prostat. Seperti yang telah dijelaskan sebelumnya, bioavailabilitas *lycopene* relatif tinggi pada jaringan prostat. Hal tersebut meningkatkan efektivitas *lycopene* sebagai antioksidan.^{4,8}

Lycopene melindungi jaringan dengan mendonorkan elektronnya ke senyawa ROS, *RNOS*, dan radikal bebas lainnya seperti nitrogen oksida (NO_2), gugus *thiyl* reaktif dan *sulphonil* (RSO_2).⁸ *Lycopene* mencegah kerusakan biomolekul sel seperti lipid, *low density lipoprotein* (LDL), protein dan DNA akibat reaksi oksidasi. Efektivitas *lycopene* sebagai antioksidan lebih besar karena *lycopene* memiliki jumlah ikatan ganda terkonjugasi yang relatif lebih banyak dibandingkan dengan antioksidan lainnya.^{4,8}

Lycopene bersifat sangat *lipophilic*, sehingga *lycopene* banyak terdapat dalam komponen lipid dan bilayer posfilipid membran sel. Pada keadaan lingkungan yang sesuai, seperti pada bilayer lipid membran sel, kemampuan *free radical scavenger* menjadi maksimal. *Lycopene* merupakan antioksidan yang paling efektif dalam

melindungi 2,2'-azo-bis (2,4 dimethylvaleronitrile) suatu komponen membran sel dari kemungkinan peroksidasi lipid. Selain itu *lycopene* juga dapat berasosiasi dengan LDL untuk mencegah kerusakan akibat reaksi oksidasi. *Lycopene* juga memiliki kemampuan untuk melindungi limfosit dari kerusakan yang diinduksi oleh NO₂. Kombinasi *lycopene* dan *α-tocopherol* dapat mencegah proliferasi sel pada sel karsinoma prostat yang tidak sensitif terhadap androgen.^{4,8,9}

Disamping sebagai *free radical scavenger*, yang secara langsung menetralkan radikal bebas di dalam jaringan, *lycopene* juga mempunyai kemampuan meningkatkan *antioxidant response element* (ARE). ARE akan meningkatkan produksi enzim selular seperti *superoxide dismutase*, *Glutathione S-transferase* *quinone reductase* yang melindungi sel dari kerusakan akibat aktivitas radikal bebas dan spesies oksigen reaktif.¹⁶

Pada review yang dilakukan oleh *Basu* dan *Imrhan* yang bertujuan untuk mengetahui efek dari suplementasi produk tomat yang mengandung *lycopene*, menemukan bahwa terjadi penurunan biomarker stres oksidatif dan karsinogenesis pada penderita kanker prostat.⁹ Hal tersebut mungkin karena *ycopene* memiliki aktivitas lain selain sebagai antioksidan atau aktivitas yang meningkatkan produksi antioksidan eksogen. Menurut *Breemen*, *lycopene* memiliki kemampuan terapi multitarget pada kanker. *Lycopene* dapat meningkatkan pembentukan *connexin* yang merupakan protein penyusun *gap-junction* pada sel jaringan. *Gap-junction* antarsel berfungsi sebagai komunikasi antarsel. Adanya komunikasi antarsel akan mengendalikan siklus sel, mengatur pertumbuhan sel melalui respon adaptif, proliferasi dan apoptosis, modulator hormon dan sistem imun, serta mencegah aktivitas invasi dan invasif.

10,11,12,14

Beberapa Penelitian Epidemiologi Yang Menguji tentang Hubungan Konsumsi *Lycopene* dengan Pencegahan Kanker Prostat.

Studi observasi metaanalisis yang dilakukan oleh *Mahyar Etmian dkk*, mengenai tomat, *lycopene*, dan kanker prostat dilakukan untuk mengetahui peranan produk tomat dan *lycopene* terhadap pencegahan kanker prostat. Penelitian-penelitian yang dianalisis yaitu penelitian yang berkaitan dengan *lycopene*, tomat dan kanker prostat antara tahun 1966 sampai 2003. Penelitian-penelitian tersebut diseleksi dengan kriteria-kriteria berikut ini 1. Menyediakan data original dari penelitian *case control* dan penelitian kohort, 2. *Primary outcome* adalah kanker prostat 3. *Exposure*-nya adalah tomat dan *lycopene*, dan 4. Menyediakan risiko relatif (RR). Studi yang digunakan sebanyak 23, berupa sebelas studi *case-control*, 7 studi kohort, dan 5 studi *nested case control*. Pada meta analisis ini ditemukan perbedaan risiko kanker prostat antara mengonsumsi tomat segar dengan tidak mengkonsumsinya sangat kecil dengan RR yaitu 0.89 (95% CI: 0.80-1.00). Sedangkan RR antara konsumsi hasil olahan tomat dengan tidak mengkonsumsinya yaitu 0,81 (95% CI: 0.71-0.92). Peneliti dari studi ini menerangkan bahwa efek pencegahan dapat terlihat apabila asupan tomat yang dikonsumsi dalam jumlah banyak dan dalam bentuk hasil pengolahan tomat.¹⁷

Pada Review yang dilakukan oleh *Giovanucci* ditemukan bahwa terdapat manfaat dari *lycopene* terhadap kanker prostat, meskipun tidak semua penelitian menunjukkan hal tersebut. Salah satu penelitian prospektif terbesar menunjukkan bahwa mengonsumsi saus tomat tiap minggunya berkaitan dengan penurunan risiko sebesar 30% dan mengurangi perkembangan kanker prostat yang diikuti pada 50 % kasus. Penelitian lain menunjukkan tidak terdapat pengaruh penggunaan *lycopene* terhadap kanker prostat, namun hal tersebut kemungkinan disebabkan karena jumlah

sampel yang kecil, kegagalan dalam mengukur bioavailabilitas, heterogenitas dari prostat kanker.¹⁸

Penelitian mengenai peranan *lycopene* pada terapi kanker prostat yang dilakukan oleh *Kucuk dkk.* *Kucuk* mengikuti 26 penderita kanker prostat yang akan menjalani prostektomi. Penderita kanker prostat dibagi menjadi dua kelompok secara random, satu kelompok diberikan suplemen yang mengandung *lycopene* dan satu kelompok kontrol. Pada kelompok yang diberikan suplemen selama tiga minggu, setelah dilakukan prostektomi radikal, spesimen kemudian dievaluasi untuk mengetahui stadium patologi. Pada penderita yang mendapatkan suplemen ditemukan volume tumor lebih kecil (< 4 cc) pada 80 % pasien, sedangkan pada kelompok kontrol ditemukan sebanyak 45 %. Pada penderita yang mendapatkan suplemen terjadi penurunan PSA hingga 18 %, sedangkan PSA mengalami peningkatan sebanyak 15 % pada kelompok kontrol hal tersebut mengindikasikan bahwa, disamping memiliki kemampuan antioksidan *lycopene* juga memiliki kemampuan dalam menghambat floriferasi sel kanker. *lycopene* yang terkandung pada berbagai sayuran dan buah terutama tomat kemungkinan dapat menjadi pilihan terapi pada kanker prostat.¹⁹

Review yang dilakukan oleh *Ziegler dan Vogt* pada 15 penelitian epidemiologi, tiga penelitian prospektif dan 12 penelitian menunjukkan adanya kaitan antara konsumsi *lycopene* dengan penurunan risiko terjadinya kanker prostat (risiko relatif 0,6-0,8). Efek protektif terutama ditunjukkan dari hasil olahan tomat, hal ini kemungkinan berkaitan dengan peningkatan bioavailabilitas *lycopene*.²⁰

Penelitian yang dilakukan *Victoria, dkk* (2006) merupakan penelitian *multi centre*. *Victoria dkk* menemukan bahwa konsumsi *lycopene* dan hasil pengolahan tomat seperti *pizza, spaghetti*, pada pria dengan riwayat keluarga kanker prostat tidak terbukti.

Namun tidak dapat disimpulkan bahwa bahwa *lycopene* tidak memiliki peranan dalam pencegahan kanker prostat, karena asupan *lycopene* pada penelitian ini sangat sedikit, hanya sebagai campuran makanan misalnya saus.²¹ Selain itu dalam penelitian ini ditemukan bahwa efek penurunan risiko kanker prostat terjadi pada pria yang mengkonsumsi dengan *lycopene dalam jumlah* yang lebih banyak.²¹

Ringkasan

Lycopene dipercaya mempunyai kemampuan untuk mencegah kanker prostat, Hal tersebut dibuktikan dengan berbagai penelitian yang menemukan hubungan antara konsumsi bahan makanan yang mengandung *lycopene* dengan penurunan risiko kanker prostat. Penurunan risiko kanker prostat terutama ditemukan pada penelitian yang menggunakan hasil olahan tomat sebagai bahan makanan yang diuji.

Penelitian yang tidak menemukan manfaat *lycopene* pada pencegahan kanker disebabkan karena jumlah sampel yang kecil, asupan makanan yang mengandung *lycopene* tidak mencukupi, ketidakmampuan untuk menyetarakan kadar *lycopene* pada berbagai jenis makanan yang diteliti.

DAFTAR PUSTAKA

1. Crawford, David. Epidemiologi of Prostate Cancer. Urologi.2003;3-12
2. Will, T., J, Thomson, I.M. Clinically Localised Prostat Cancer .BMJ .2006;Vol. 333: 1102-1106.
3. Rindiastuti, Yuyun. Mekanisme Kalsium dalam Meningkatkan Risiko Kanker Prostat pada Usia lanjut.2007
4. Storey ML., Forshee RA., Anderson PA., Hein GL. The Relationship Between Consumption of Tomato Products, Which Contain Lycopene, And Reduction Risk of Prostate Cancer.Center for food and Nutiritional polic.2003;pp:1-70
5. Palapattu, G. S., Sutcliffe,S., Bastian, P. J., Platz, E. A.,Marzo, A.M.D., Isaacs, W. B. Nelson, W.G.Prostate Carsinogen and Inflammation: Emerging Insights. Carcinogenesis. 2004;vol.26 no. 7 pp. 1170-1181.
6. Clarkson, P. M., Thompson, H. S. Antioxidant: what role do they play in physical activity and health?.Am J Clin Nutr.2000; 72(suppl)637S- 646S.
7. Devasagayam,TPA.,Tilak, JC., Bloor,KK., Sane KS., Ghaskadbii, SJ., Lel, RD., Free Radicals and Antioxidants in Human Health: Current Status and Future Prospect. JAPI.2004; vol52:563-569
8. Rao, A V., Agarwal, S. Role of Antioxidant Lycopene in Cancer and Hearth Disease. American College of Nutrition. 2002;Vol. 19:5;563-569
9. Basu A.,Imrhan V. Tomatoes Versus Lycopene in Oxodative Stress and Carcinogenesis: Conclusions From Clinical Trials. European journal of Clinical Nutrition.2006;pp:1-9
10. Agarwal S., Rao AV. Tomato Lycopene and its Role in Human health and Chronic Disease. CMAJ.2000;163(6):739-44

11. Meln JR, Lian F, Wang XD. Biological Activity of Lycopene Metabolites: implication for Cancer Prevention. *Nutrition Review*. 2006;66:667-683
12. Bowen, Phyllis E. Selection of Surrugate Endpoint Boimarker to Evaluate the Efficacy of Lycopene/Tomatoes for Prevention/Progression of Prostate Cancer. *J.Nut*. 2005;135:2068s-1070s.
13. Barber, J., Barber, NJ. Lycopene and Prostate Cancer. *Prostate Cancer and prostatic diseases*. 2002;5:6-12
14. Pohar KS., Gong MC., Bahnson R., miller E., Clinton. Tomatoes, lycopene and Prostate cancer: a Clinician's Guide for Counseling Those at Risk for Prostate Cancer. *World J Uro*. 2002;21:9-14
15. Liu Ang, Pacjkovic N, Pang Z., Zhu D., Calamini B., Masecar AL, Breemen BV. 2006. Absorption and Subcellular Localization of Lycopene in Human Prostate Cancer Cell. *Mol cancer Ther* 2006;5(11):2879-85.
16. Breemen RB., Pajkovic N. Multitargeted Theraphy of Cancer by Lycopene. *Cancer Let*. 2008;269(2):339-351.
17. Etmian, M., Takkouce, B., Caamaño-Isorna, F. The Role of Tomato Product and *Lycopene* in the Prevention of Prostate Cancer: A Meta-Analysis of Observational Studies. *Cancer Epidemiol Biomarker prev*. 2004; 13(3):340-345.
18. Giovannucci, Edward. Lycopene and Prostate Cancer Risk. Metedological Consideration in the Epidemiologic literature. *Pure Appl. Chem*. 2002; Vol 74: 1427-1434.
19. Kucuk, Omer., Sarkar, F., Sak, WP. Lycopene in Treatment of Prostate Cancer. *Pure Appl. Chem*. 2004; Vol. 74: 1443-1450.

20. Ziegler, R.G., Vogt T.M. Tomatoes, Lycopene, and Risk of Prostate Cancer. *Pharmaceutical Biology*.2002;Vol 40; pp:59-69.
21. Kirsh,V.A., Mayne, S. A Prospectif Study of Lycopene and Tomato Product Intake and Risk of Prostat Cancer. *Cancer Epedemiologi Biomarkers Prev*.2006; 15(1):92-98.