



## TINJAUAN PUSTAKA

### **SULFORAPHANE: AGEN ANTIKANKER DAN KEMOPREVENTIF POTENSIAL SEBAGAI TERAPI ALTERNATIF PADA PASIEN LEUKEMIA MIELOBLASTIK AKUT**

Akmal Jauhari Irfan<sup>1</sup>, Valencia Hana Wijaya<sup>1</sup>

#### **ABSTRAK**

**Pendahuluan:** *Acute Myeloid Leukemia* (AML) merupakan keganasan hematologi dengan ciri khas produksi berlebihan dari sel punca mieloblastik di sumsum tulang belakang. Meskipun merupakan keganasan yang langka, AML merupakan leukemia dengan prognosis buruk sehingga perlu penanganan yang lebih intensif. Terapi utama seperti terapi induksi dan transplantasi sel punca telah banyak berkembang tetapi memiliki kekurangan, yakni memerlukan biaya mahal serta memiliki risiko efek samping yang besar. *Sulforaphane*, zat herbal dari tanaman brokoli muda, merupakan agen yang potensial dalam mengatasi beberapa jenis kanker. Tujuan studi ini adalah untuk meninjau manfaat *sulforaphane* serta potensi antimetabolik dan kemopreventif pada pasien kanker AML.

**Pembahasan:** Secara umum, *sulforaphane* memberikan efek antikanker dengan menginduksi apoptosis sel kanker, ferroptosis dan pembentukan imunitas antikanker, diferensiasi sel mieloblastik, dan kontrol proliferasi sel. Efek antikanker telah diteliti dengan adanya penurunan kadar miR-155 dan miR-181a sebagai penanda biologis AML diikuti penurunan viabilitas sel kanker AML. Efek kemopreventif *sulforaphane* bekerja dengan menghambat enzim metabolisme obat sitokrom P450 fase I dan menginduksi fase II melalui aktivasi transkripsi gen Nrf2, yang umumnya terlibat dalam proses antioksidatif.

**Simpulan:** *Sulforaphane* terbukti memiliki efek antikanker dan kemopreventif pada pasien AML. Namun, diperlukan penelitian lebih lanjut mengenai efektivitas klinis dalam manajemen AML, farmakokinetik, efek samping, interaksi obat, dan dosis yang aman terhadap pasien AML.

**Kata kunci:** *Sulforaphane*, AML, Antikanker, Kemopreventif.

#### **ABSTRACT**

**Introduction:** *Acute Myeloid Leukemia* (AML) is a hematological malignancy characterized by the overproduction of myeloid stem cells in the bone marrow. Although it is a rare malignancy, AML is a type of leukemia with a poor prognosis that requires more intensive treatment. Primary therapies such as induction therapy and stem cell transplantation have developed a lot, but they have weaknesses, which are expensive and have a high risk of side effects. *Sulforaphane*, an herbal substance from young broccoli plants, is a potential agent in treating several types of cancer. This study aimed to review the benefits of *sulforaphane* as its anticancer and chemopreventive potential in AML cancer patients.

**Discussion:** In general, *sulforaphane* provides anticancer effects by inducing cancer cell apoptosis, ferroptosis along with the formation of anticancer immunity, myeloid cell differentiation, and control of cell proliferation. Anticancer effects have been studied by reducing miR-155 and miR-181a as AML biomarkers, followed by a decrease in the viability of AML cancer cells. The chemopreventive effect of *sulforaphane* works by inhibiting the cytochrome P450 drug metabolizing enzymes phase I and induces phase II through transcriptional activation of the Nrf2 gene, which is generally involved in antioxidative processes.

**Conclusion:** *Sulforaphane* has been shown to have anticancer and chemopreventive effects in AML patients. However, further research is needed regarding clinical effectiveness in AML management, pharmacokinetics, side effects, drug interactions, and safe doses in AML patients.

**Keywords:** *Sulforaphane*, AML, Anticancer, Chemopreventive

#### **PENDAHULUAN**

Salah satu penyakit yang banyak diderita individu seiring dengan pertambahan usia adalah kanker. Kanker memiliki beragam jenis yang tentunya akan sangat berbahaya jika diderita oleh individu dengan usia lanjut. Salah satu kanker yang dapat mengancam jiwa adalah leukemia. Leukemia merupakan kanker dengan peningkatan leukosit disebabkan produksinya yang berlebihan di sumsum tulang. Leukemia dikelompokkan

kembali berdasarkan durasinya yaitu akut dan kronis, serta berdasarkan tipenya yakni limfoblastik dan mieloblastik. Dari jenis-jenis leukemia yang ada, *acute myeloid leukemia* (AML) atau bisa disebut leukemia mieloblastik akut menjadi yang paling banyak diderita individu berusia lanjut.<sup>[1]</sup>

*Acute Myeloid Leukemia* (AML) atau leukemia mieloblastik akut merupakan keganasan dengan ciri khas produksi

<sup>1</sup>Program Studi Sarjana Kedokteran, Fakultas Kedokteran, Universitas Brawijaya, Malang, Indonesia

berlebih dari sel punca mieloblastik di sumsum tulang belakang. Kanker ini tergolong sebagai keganasan langka dengan prevalensi kasus hanya 1,2% di Amerika Serikat.<sup>[2]</sup> Meskipun merupakan keganasan yang langka, AML merupakan leukemia dengan prognosis buruk sehingga perlu penanganan yang lebih intensif. Hal ini dapat disebabkan karena perubahan genetik dari sel punca mieloblastik sehingga proliferasi selnya terus meningkat.<sup>[2]</sup> Terdapat beberapa faktor risiko yang dapat menjadi penyebab mutasi genetik pada pasien AML, seperti sindrom mielodisplastik, merokok, paparan radiasi, agen kemoterapi, mielofibrosis, dan anemia aplastik.<sup>[1]</sup>

Untuk meminimalisasi faktor risiko yang dapat menjadi penyebab mutasi genetik pada pasien, diperlukan perawatan yang umumnya mencakup terapi induksi dan terapi *post-remission*. Terapi induksi merupakan terapi yang diberikan sebelum dilakukannya pembedahan dan tergolong sebagai yang paling sering digunakan.<sup>[2]</sup> Kemoterapi sitotoksik dan penggunaan agen hipometilasi merupakan terapi induksi dengan frekuensi tersering yang digunakan oleh pasien AML. Pemilihan terapi induksi ini pun bergantung pada status fungsional dan biologis dari pasien. Selain terapi induksi juga terdapat terapi *post-remission*. Terapi ini bertujuan untuk mencegah penyakit AML terulang kembali atau biasa disebut relapse. Terapi yang dipakai dapat berupa kemoterapi tambahan dengan *cytarabine* maupun dengan transplantasi sel punca hematopoietik alogenik. Akan tetapi, kekurangan dari terapi di atas adalah adanya peningkatan risiko mortalitas dan morbiditas walaupun risiko relapse cenderung berkurang, serta memerlukan biaya besar.<sup>[2]</sup>

Meskipun AML sudah memiliki terapi utama yang semakin efektif, akan lebih baik jika terapinya lebih bervariasi agar tersedia berbagai alternatif pengobatan bagi pasien. Variasi ini salah satunya dapat berupa inovasi senyawa obat yang didapatkan dari bahan herbal. Obat herbal dianggap merupakan hal yang potensial untuk dijadikan terapi di masa yang akan datang.

Pada dekade ini, *sulforaphane* menjadi salah satu senyawa obat herbal yang banyak diteliti karena diketahui memiliki khasiat antikanker. *Sulforaphane* merupakan senyawa yang mudah didapatkan dari sayuran, khususnya pada tanaman brokoli muda dan kubis.<sup>[3]</sup> Dalam sayuran tersebut, terdapat glukosinolat (khususnya *glucoraphanin*) sebagai prekursor dari *sulforaphane*. Ketika jaringan tanaman dirusak dikarenakan proses mengunyah, enzim *myrosinase* akan dilepas oleh jaringan dan menghidrolisis *glucoraphanin* menjadi *sulforaphane*. Akan tetapi, enzim ini mudah

terdegradasi akibat kenaikan suhu sehingga bioavailabilitas *sulforaphane* akan berkurang.<sup>[3]</sup> Oleh karena itu, akan lebih baik jika memakan sayuran yang mengandung *sulforaphane* dalam keadaan segar dan belum dimasak agar kandungan glukosinolatnya tetap tinggi.

*Sulforaphane* telah diteliti dan diketahui beberapa manfaatnya bagi manusia. *Sulforaphane* ternyata dapat mengurangi gejala autisme, menekan sitokin proinflamasi, dan antikanker terhadap beberapa jenis kanker.<sup>[3]</sup> Maka dari itu, penulis mengangkat topik mengenai potensi *sulforaphane* terhadap leukemia, spesifiknya terhadap AML, untuk dijadikan sebagai terapi penunjang.

## PEMBAHASAN

### ***Jalur Potensial untuk Penghambatan Proliferasi Sel Kanker AML***

Mutasi gen yang paling sering terjadi pada pasien AML adalah mutasi FLT3 (FMS-like tyrosine kinase 3). Gen FLT3 merupakan reseptor yang memainkan peran penting dalam perluasan sel progenitor multipoten dalam sumsum tulang. Prevalensi mutasi gen FLT3 terjadi sekitar 30% dari semua kasus AML.<sup>[4]</sup> Dua variasi mutasi FLT3 adalah FLT3-ITD (*internal tandem duplication*) dan TKD (*tyrosine kinase domain 2*). FLT3-ITD memiliki prognosis buruk dengan prevalensi sebesar 23% dibandingkan dengan FLT3-TKD yang hanya sebesar 7% dari pasien AML.<sup>[5]</sup> Baik mutasi FLT3-ITD maupun FLT3-TKD akan meningkatkan aktivitas FLT3 kinase sehingga terjadi peningkatan proliferasi dan viabilitas sel punca mieloblastik. Normalnya, FLT3 baru akan teraktivasi jika terdapat ligan ekstraseluler dan mengaktifkan FLT3, kemudian akan meningkatkan kelangsungan hidup sel, proliferasi, dan diferensiasi melalui beberapa jalur pensinyalan, seperti *RAS/mitogen-activated protein kinase* (RAS/MAPK), *Janus kinase/signal transducer and activator of transcription protein 5* (JAK/STAT5), dan *phosphoinositide-3-kinase/Akt* (PI3K/AKT).<sup>[5]</sup> Selain mutasi FLT3, terdapat mutasi gen penyebab AML lainnya, seperti gen *Nucleophosmin 1* (NPM1), *Tumor protein p53* (TP53), dan yang lainnya.<sup>[2]</sup> Oleh karena itu, diperlukan suatu zat kimia yang dapat menghambat proliferasi sel kanker sesuai pada jalur aktivasi proliferasi selnya.

### ***Sulforaphane sebagai Kandidat Obat Herbal dalam Terapi Kanker***

*Sulforaphane* merupakan senyawa isotiosianat yang berasal dari zat prekursor yaitu glukosinolat. Glukosinolat merupakan senyawa biologis aktif yang terdapat pada sayuran *cruciferous*.<sup>[6]</sup> Molekul glukosinolat

terdiri dari dua bagian yaitu gugus glikon yang umum dan rantai samping aglikon variabel yang berasal dari asam amino. Molekul yang terbanyak adalah 3-butenil dan 4-pentenil glukosinolat, dan bentuk terhidroksilasi yang sebagian besar ditemukan dalam kubis Cina dan tanaman lain dari *Brassica rapa* dan *Brassica oleracea*, serta 3-metiltiopropil, 3-metilsulfinilpropil, 2-propenil, dan 4-metilsulfinilbutil yang ditemukan di *B. oleracea*, seperti kubis, kembang kol, dan brokoli. Sebagian besar tanaman brokoli mengandung 2-10 mmol/gram dari 4-metilsulfinil glukosinolat pada bagian kuntum.<sup>[7]</sup> Glukosinolat bersifat inert secara metabolik sehingga perlu diaktivasi menjadi isotiosianat melalui degradasi enzimatis oleh *myrosinase* ketika proses memotong maupun mengunyah sayuran tersebut.<sup>[6]</sup> *Sulforaphane* juga dapat diaktivasi melalui konjugasi menjadi empat metabolit aktif, yaitu *sulforaphane-cystein* (SFN-CYS), *sulforaphane sistein-glisin* (SFN-Cys-Gly), *sulforaphane-N-acetyl-cystein* (SFN-NAC), dan *sulforaphane-glutathione* (SFN-GSH). Kini, *sulforaphane* telah tersedia dalam bentuk kapsul atau tablet sebagai *glucoraphanin*, turunan dari asam amino metionin.<sup>[8]</sup>

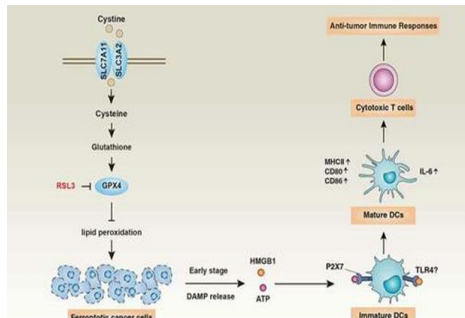
*Sulforaphane* telah diketahui memiliki efek antitumor sehingga dapat menjadi kandidat terapi alternatif dalam mencegah dan melawan sel kanker. Hal ini sejalan dengan studi Jasaputra *et al.* (2017) yang memperbanyak sel NK (*natural killer*) melalui pemberian ekstrak brokoli dengan konsentrasi berbeda. Setelah diobservasi selama kurang lebih 24 jam, terjadi peningkatan level ekspresi gen NKG2D (*natural-killer group 2, member D*) yang mengindikasikan peningkatan aktivitas sel-sel NK sehingga dapat melawan sel-sel kanker.<sup>[9]</sup> Studi oleh Li *et al.* (2018) menunjukkan bahwa *sulforaphane* dapat menginduksi apoptosis dan menghambat proliferasi sel kanker nasofaring melalui modifikasi mekanisme STAT3 secara *in vitro*.<sup>[10]</sup> *Sulforaphane* juga dapat menginduksi autofagi melalui penghambatan aktivasi PTEN (*phosphatase and tensin homolog*) yang dimediasi HDAC6 pada sel TNBC (*triple-negative breast cancer*).<sup>[11]</sup> *Sulforaphane* diketahui juga memiliki aktivitas anti-leukemia pada penyakit keganasan hematologis. Studi oleh Suppipat *et al.* (2012) pada sel kanker ALL (*acute lymphoblastic leukemia*) dengan *sulforaphane* menunjukkan adanya apoptosis dan penghambatan siklus sel G2/M, yang dikaitkan dengan aktivasi *caspase* (3, 8, dan 9), inaktivasi PARP, peningkatan regulasi gen p53-independen p21CIP1/WAF1, dan penghambatan jalur kompleks Cdc2/Cyclin B1. Tidak hanya itu, *sulforaphane* juga dapat menginhibisi jalur

kelangsungan hidup sel kanker ALL yaitu jalur AKT dan mTOR di sebagian besar sel yang diuji.<sup>[12]</sup> Oleh karena itu, *sulforaphane* memiliki potensi besar untuk dijadikan sebagai antikanker khususnya pada penyakit keganasan hematologi.

#### **Potensi Efek Antikanker dari Senyawa Sulforaphane terhadap Kanker AML**

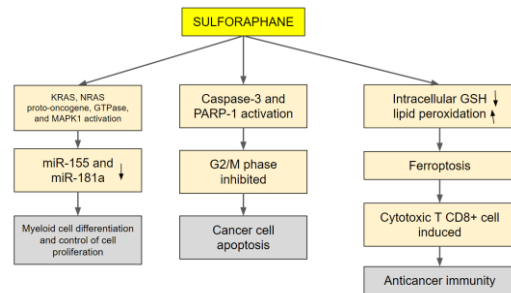
*Sulforaphane* diketahui memiliki sifat antiproliferatif pada sel kanker AML. Pada sebuah penelitian terhadap penyakit leukemia mieloblastik kronik, *sulforaphane* dapat menghambat aktivitas jalur pensinyalan JAK/STAT5 pada sel kanker CML sehingga diharapkan akan terjadi peningkatan respons sitotoksik pada sel kanker yang mengandung gen FLT3-ITD.<sup>[13]</sup> Jika *sulforaphane* dapat menekan proliferasi sel pada CML, seharusnya pada sel kanker AML juga memiliki kemampuan yang sama karena kedua kanker tersebut terkait dengan jenis sel yang sama, yaitu sel punca mieloblastik.

Terdapat beberapa penelitian yang menunjukkan bahwa *sulforaphane* dapat digunakan sebagai terapi antikanker. Studi Prata *et al.* (2018) menunjukkan terdapat efek sitotoksik pada sel kanker dengan dosis *sulforaphane* 10  $\mu$ M atau setara dengan 200 gram asupan brokoli.<sup>[14]</sup> Selain itu, dalam penelitian Greco *et al.* (2022), *sulforaphane* pernah diujikan pada kultur sel AML U-937 (dengan gen FLT3 normal) dan MV4-11 (mutasi FLT3-ITD). Hasilnya, *sulforaphane* terbukti dapat menurunkan viabilitas kedua sel tersebut dengan bergantung pada dosis setelah 24 jam.<sup>[13]</sup> Apoptosis juga meningkat signifikan seiring kenaikan dosis. Ternyata, apoptosis selnya diperantarai oleh aktivasi pembelahan *caspase-3* dan inaktivasi *poly-(ADP-ribose)-polymerase-1* (PARP-1) pada kedua sel tersebut. Dengan demikian, *sulforaphane* memiliki kemampuan untuk menghambat siklus sel pada fase G2/M.<sup>[15]</sup> Kemudian, *sulforaphane* juga terbukti menyebabkan ferroptosis. Ferroptosis adalah jenis kematian sel non-apoptosis yang didorong oleh akumulasi zat besi yang berlebihan, peroksidasi lipid yang tidak terbatas, dan kerusakan membran plasma.<sup>[16]</sup> *Sulforaphane* bekerja dengan menurunkan *glutathione* (GSH) intraseluler dan meningkatkan peroksidasi lipid. Sel yang mati dengan cara ferroptosis akan menghasilkan imunitas adaptif yang berperan sebagai respon antikanker melalui pelepasan *Damage Associated Molecular Pattern* (DAMP), mematangkan *dendritic cell* (DC), dan menghasilkan sel T sitotoksik. Walaupun demikian, sel yang masih normal tidak terpengaruh apoptosis dan tidak terjadi nekrosis sehingga viabilitas sel normal tetap terjaga.<sup>[13,16]</sup> Mekanisme ferroptosis secara umum dirangkum dalam **Gambar 1**.



**Gambar 1.** Induksi Kematian Sel melalui Ferroptosis Menghasilkan Sel T CD8+ Sitotoksik.<sup>[16]</sup>

*Sulforaphane* juga dapat menginduksi apoptosis sel dengan mengatur ekspresi microRNA. Terdapat beberapa bukti bahwa microRNA dapat dijadikan sebagai penanda biologis penyakit AML karena umumnya terjadi peningkatan *micro*-RNA pada pasien AML. Salah satu contohnya adalah *micro*RNA-155 (miR-155). MiR-155 bekerja dengan menghambat diferensiasi sel mieloblastik sehingga pada pasien AML, biasanya terdapat konsentrasi miR-155 yang tinggi.<sup>[17]</sup> Penelitian oleh Koolivand *et al.* (2018) menunjukkan bahwa *sulforaphane* dapat menurunkan konsentrasi miR-155. *Sulforaphane* dapat menginduksi apoptosis pada sel AML dengan jumlah kematian sel yang semakin meningkat seiring dengan peningkatan dosis *sulforaphane*.<sup>[17]</sup> Selain miR-155, *sulforaphane* juga mengurangi tingkat *Micro*RNA-181a (miR-181a) di dalam sel. MiR-181a berperan dalam menghambat diferensiasi granulosit dan makrofag melalui protein kinase C delta, *calcium/calmodulin dependent protein kinase kinase 1* (CAMKK1), dan *CTD small phosphatase-like* (CTDSPL) mRNA.<sup>[15]</sup> Pada penelitian Koolivand *et al.* (2022), ternyata miR-181a juga ikut menurun bergantung pada dosis *sulforaphane*, seperti pada penelitian sebelumnya.<sup>[15]</sup> Hal ini kemungkinan karena *sulforaphane* memiliki aktivitas anti-miR-181a dengan mengaktifasi jalur seperti gen homolog *Kirsten rat sarcoma 2 viral oncogene* (KRAS), *Neuroblastoma rat sarcoma 2* (NRAS) *proto-oncogene*, GTPase (NRAS), dan *mitogen-activated protein kinase 1* (MAPK1).<sup>[18]</sup> Jadi, dapat disimpulkan bahwa inhibisi *micro*RNA penting agar aktivitas mitosis dan perkembangan sel AML dapat ditekan sehingga diferensiasi sel mieloblastik dapat berjalan normal. Mekanisme *sulforaphane* terhadap sel kanker AML telah dirangkum dalam **Gambar 2**.

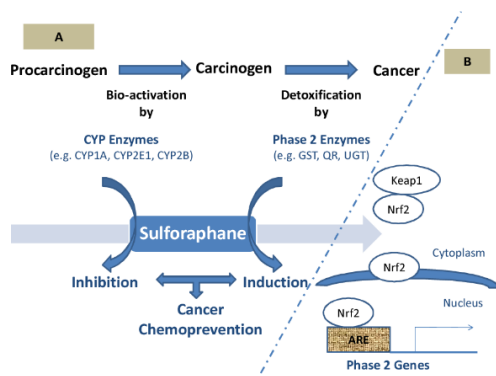


**Gambar 2.** Mekanisme Kerja Sulforaphane terhadap Sel Kanker AML.

### Efek Kemopreventif dari Sulforaphane

Kemoprevensi adalah penggunaan senyawa tidak toksik baik dibuat di alam, secara kimiawi, maupun kombinasinya yang dapat menghambat karsinogenesis di berbagai tahap. Agen kemopreventif dapat berfungsi sebagai agen penghambat, yang bekerja sebelum atau selama inisiasi karsinogenesis oleh karsinogen, atau sebagai agen supresi yang bekerja setelah mencapai tahap promosi dan perkembangan tingkat lanjut.<sup>[19]</sup>

Dari beberapa studi yang ada, *sulforaphane* diketahui memiliki efek kemopreventif. *Sulforaphane* ternyata dapat menghambat enzim sitokrom P450 (CYP450) fase I dan menginduksi fase II, yang umumnya terlibat dalam proses detoksifikasi zat karsinogenik. Pada fase I, biasanya akan menghasilkan metabolit reaktif pada zat prokarsinogenik yang tentu akan berbahaya bagi sel, sedangkan fase II yang terinduksi melalui aktivasi jalur *Nuclear factor erythroid 2-related factor 2-Antioxidant Response Element* (Nrf2-ARE) dan *Kelch-like ECH-associated protein 1* (Keap1), lalu menghasilkan enzim antioksidatif yang menginaktivasi metabolit toksik sehingga dapat dieliminasi tubuh.<sup>[20,21]</sup> *Sulforaphane* juga dapat menghambat aktivitas NF- $\kappa$ B dalam meregulasi transkripsi gen proinflamasi.<sup>[20]</sup> *Sulforaphane* juga dapat mengurangi tingkat *reactive oxygen species* (ROS) dalam sel. Penelitian oleh Prata *et al.* (2018) menunjukkan bahwa *sulforaphane* dapat menurunkan ekspresi *Aquaporin 8* (AQP8) sehingga transport ROS berupa hidrogen peroksida ke dalam sel berkurang.<sup>[14]</sup> Jadi, dapat disimpulkan bahwa *sulforaphane* tidak hanya dapat dijadikan sebagai antikanker, tetapi juga dapat digunakan untuk mencegah karsinogenesis.



**Gambar 3.** (A) Mekanisme Kemopreventif *Sulforaphane* dengan Menginduksi Sitokrom P450 Fase II, (B) *Sulforaphane* Menginduksi Jalur Nrf2-ARE dan Keap1 Menghasilkan Enzim Fase II.<sup>[21]</sup>

### Keamanan dan Dosis *Sulforaphane*

*Sulforaphane* dianggap relatif aman untuk dikonsumsi dalam bentuk alami, yakni dari brokoli terutama yang masih berkecambah. Studi *systematic review* oleh McGuinness dan Kim (2020) terhadap pasien *autism spectrum disorder* menunjukkan bahwa *sulforaphane* dianggap aman walaupun terdapat beberapa efek samping yang dilaporkan, yaitu insomnia, perut kembung, sembelit, penambahan berat badan, muntah, diare, peningkatan agresi, dan alergi musiman.<sup>[22]</sup> Selain itu, sebuah *journal review* menunjukkan bahwa tidak ada efek merugikan yang signifikan yang dibuktikan dari tes hematologi, kimia, fungsi hati, dan tiroid dari terapi *sulforaphane* terhadap orang sehat dengan dosis 25  $\mu\text{mol}$  dan 100  $\mu\text{mol}$  *glucoraphanin*, tiga kali sehari selama 7 hari berturut-turut.<sup>[8]</sup> Umumnya, *sulforaphane* dosis rendah masih aman untuk tubuh.<sup>[23]</sup> *Sulforaphane* cepat diabsorpsi dan dieliminasi oleh tubuh, dengan tingkat ekskresi 70%-90% dari dosis yang diberikan.<sup>[8]</sup> Meskipun demikian, terdapat interaksi obat yang mungkin terjadi karena konsumsi *sulforaphane*. *Sulforaphane* diketahui memiliki interaksi langsung terhadap enzim CYP450, seperti CYP450 3A4/5 dan 2D6. Terdapat interaksi obat disebabkan *sulforaphane*, terutama pada furosemide, verapamil, dan ketoprofen. *Sulforaphane* dapat memengaruhi efektivitas, bahkan menimbulkan efek resistensi pada obat tersebut karena interaksinya bersifat antagonis dengan mengubah aktivitas metabolisme obat dan transpor.<sup>[3]</sup> Di sisi lain, *sulforaphane* juga dapat dikombinasikan dengan kemoterapi. Pada pasien dengan kemoterapi doksorubisin, *sulforaphane* memberikan proteksi dengan menekan efek kardiotoxicitas dari doksorubisin melalui aktivitas mitokondrial, aktivasi Nrf2, dan mencegah penurunan antioksidan.<sup>[24]</sup>

Kesimpulannya, *sulforaphane* secara umum aman untuk dikonsumsi, tetapi perlu adanya penelitian lebih lanjut mengenai keamanan, interaksi obat, dan dosis tetap *sulforaphane* khususnya pada pasien AML.

### SIMPULAN

*Sulforaphane* merupakan salah satu zat kimia aktif yang dapat digunakan sebagai terapi alternatif pada kanker AML. *Sulforaphane* terbukti memiliki efek antikanker dan kemopreventif pada pasien AML. Walaupun demikian, diperlukan penelitian lebih lanjut mengenai efektivitas perbaikan klinis pada manajemen pasien AML, farmakokinetik, efek samping, interaksi obat, dan dosis yang aman dari zat kimia ini terhadap pasien AML. Harapannya, senyawa ini dapat dilakukan uji klinis lebih lanjut sehingga dapat menjadi pilihan tambahan terapi alternatif yang terstandar dan aman bagi pasien AML.

### DAFTAR PUSTAKA

- Vakiti A, Mewawalla P. Acute Myeloid Leukemia [Internet]. 2019 [cited 2022 Aug 13]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507875/>
- Pelcovits A, Niroula R. Acute Myeloid Leukemia: A Review. *R I Med J* (2013) [Internet] 2020;103(3):38-40. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32236160>
- Vanduchova A, Anzenbacher P, Anzenbacherova E. Isothiocyanate from Broccoli, Sulforaphane, and Its Properties. *J Med Food* 2019;22(2):121-6.
- Daver N, Schlenk RF, Russell NH, Levis MJ. Targeting FLT3 mutations in AML: review of current knowledge and evidence. *Leukemia* 2019;33(2):299-312.
- Ambinder AJ, Levis M. Potential targeting of FLT3 acute myeloid leukemia. *Haematologica* 2021;106(3):671-81.
- Ruhee RT, Suzuki K. The integrative role of sulforaphane in preventing inflammation, oxidative stress and fatigue: A review of a potential protective phytochemical. *Antioxidants* 2020;9(6):1-13.
- Juge N, Mithen RF, Traka M. Molecular basis for chemoprevention by sulforaphane: A comprehensive review. *Cell Mol Life Sci* 2007;64(9):1105-27.
- Yagishita Y, Fahey JW, Dinkova-Kostova AT, Kensler TW. Broccoli or

- sulforaphane: Is it the source or dose that matters? *Molecules* 2019;24(19).
9. Jasaputra DK, Tjhia KK, Afifah E, Kusuma HSW. Peningkatan Ekspresi Gen NKG2D Sel-sel NK oleh Brokoli untuk Mencegah Kanker. *Glob Med Heal Commun* 2017;5(2):117.
  10. Li X, Zhao Z, Li M, Liu M, Bahena A, Zhang Y, et al. Sulforaphane promotes apoptosis, and inhibits proliferation and self-renewal of nasopharyngeal cancer cells by targeting STAT signal through miRNA-124-3p. *Biomed Pharmacother* [Internet] 2018;103:473–81. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S075333221735299X>
  11. Yang F, Wang F, Liu Y, Wang S, Li X, Huang Y, et al. Sulforaphane induces autophagy by inhibition of HDAC6-mediated PTEN activation in triple negative breast cancer cells. *Life Sci* [Internet] 2018;213:149–57. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0024320518306593>
  12. Suppipat K, Park CS, Shen Y, Zhu X, Lacorazza HD. Sulforaphane Induces Cell Cycle Arrest and Apoptosis in Acute Lymphoblastic Leukemia Cells. *PLoS One* [Internet] 2012;7(12):e51251. Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0051251>
  13. Greco G, Schnekenburger M, Catanzaro E, Turrini E, Ferrini F, Sestili P, et al. Discovery of sulforaphane as an inducer of ferroptosis in U-937 leukemia cells: Expanding its anticancer potential. *Cancers (Basel)* 2022;14(1):1–16.
  14. Prata C, Facchini C, Leoncini E, Lenzi M, Maraldi T, Angeloni C, et al. Sulforaphane modulates AQP8-linked redox signalling in leukemia cells. *Oxid Med Cell Longev* 2018;2018.
  15. Koolivand M, Ansari M, Moein S, Afza M, Malekzadeh K. The Inhibitory Effect of Sulforaphane on The Proliferation of Acute Myeloid Leukemia Cell Lines through Controlling miR-181a. *Cell J* 2022;24(1):44–50.
  16. Tang D, Kepp O, Kroemer G. Ferroptosis becomes immunogenic: implications for anticancer treatments. *Oncoimmunology* [Internet] 2021;10(1). Available from: <https://doi.org/10.1080/2162402X.2020.1862949>
  17. Koolivand M, Ansari M, Piroozian F, Moein S, MalekZadeh K. Alleviating the progression of acute myeloid leukemia (AML) by sulforaphane through controlling miR-155 levels. *Mol Biol Rep* [Internet] 2018;45(6):2491–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s11033-018-4416-0>
  18. Huang X, Schwind S, Santhanam R, Einfeld AK, Chiang C ling, Lankeau M, et al. Targeting the RAS/MAPK pathway with miR-181a in acute myeloid leukemia. *Oncotarget* 2016;7(37):59273–86.
  19. George VC, Dellaire G, Rupasinghe HPV. Plant flavonoids in cancer chemoprevention: role in genome stability. *J Nutr Biochem* [Internet] 2017;45:1–14. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0955286316302236>
  20. Jiang X, Liu Y, Ma L, Ji R, Qu Y, Xin Y, et al. Chemopreventive activity of sulforaphane. *Drug Des Devel Ther* 2018;12:2905–13.
  21. Elbarbry F, Elrody N. Potential health benefits of sulforaphane: A RE of the experimental, clinical and epidemiological evidences and underlying mechanisms. *J Med Plants Res* 2011;5(4):473–84.
  22. McGuinness G, Kim Y. Sulforaphane treatment for autism spectrum disorder: A systematic review. *EXCLI J* 2020;19(2016):892–903.
  23. Rafiei H, Ashrafizadeh M, Ahmadi Z. MicroRNAs as novel targets of sulforaphane in cancer therapy: The beginning of a new tale? *Phyther Res* 2020;34(4):721–8.
  24. Kamal MM, Akter S, Lin CN, Nazzal S. Sulforaphane as an anticancer molecule: mechanisms of action, synergistic effects, enhancement of drug safety, and delivery systems. *Arch Pharm Res* [Internet] 2020;43(4):371–84. Available from: <https://doi.org/10.1007/s12272-020-01225-2>.