

Hubungan Konsumsi Daging Merah dengan Kanker Kolorektal

Naufal Rasyid Aswan¹, Rizki Hanriko², Jhons Fatriyadi Suwandi³,
Risal Wintoko⁴

¹Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

²Bagian Ilmu Anatomi, Histologi, dan Patologi Anatomi, Fakultas
Kedokteran, Universitas Lampung

³Bagian Ilmu Mikrobiologi dan Parasitologi, Fakultas Kedokteran,
Universitas Lampung

⁴Bagian Ilmu Bedah, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

Abstrak

Kanker kolorektal adalah kanker pada kolon atau rektum. Kanker kolorektal merupakan kanker ketiga yang paling sering pada pria dan kedua pada wanita, dan, menurut data dari *World Health Organization (WHO)*, kanker kolorektal menyumbang hampir 1,4 juta kasus baru setiap tahun di seluruh dunia. Pada tahun 2017, ada 1,8 juta kasus kanker kolorektal di seluruh dunia, dengan tingkat insidensi standar mencapai 23,2 kasus per 100.000 orang-tahun. Artikel ini merupakan tinjauan pustaka yang disusun untuk menganalisis faktor risiko yang berhubungan dengan kejadian kanker kolorektal. Referensi yang digunakan merupakan artikel yang diterbitkan antara tahun 2012-2022. Faktor risiko kanker kolorektal dibagi menjadi faktor risiko yang dapat dimodifikasi dan faktor risiko yang tidak dapat dimodifikasi. Faktor risiko yang dapat dimodifikasi yang cukup berpengaruh adalah konsumsi daging merah. Daging merah dan daging merah olahan secara meyakinkan dapat meningkatkan risiko kanker kolorektal sebesar 20-30% melalui 6 mekanisme utama, yaitu mekanisme *N-nitroso compounds (NOCs)*, *heterocyclic amines (HCAs)*, *polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs)*, besi Heme dalam daging merah, *polyunsaturated fatty acid (PUFA)*, asam empedu, asam sialat non-manusia dan agen infeksius.

Kata kunci: Faktor risiko, daging merah, kanker kolorektal

Correlation Red Meat Consumption and Colorectal Cancer

Abstract

Colorectal cancer is cancer of the colon or rectum. Colorectal cancer is the third most common cancer in men and second in women, and according to data from the *World Health Organization (WHO)*, colorectal cancer accounts for nearly 1.4 million new cases every year worldwide. In 2017, there were 1.8 million cases of colorectal cancer worldwide, with a standard incidence rate of 23.2 cases per 100,000 person-years. This article is a literature compiled to analyze the risk factors associated with colorectal events. The references used are articles published between 2012-2022. Colorectal cancer risk factors are divided into modifiable risk factors and non-modifiable risk factors. A modifiable risk factor that is quite influential is the consumption of red meat. red meat and processed meat convincingly increase the risk of colorectal cancer by 20-30% through 6 main mechanisms, namely the mechanisms of *N-nitroso compounds (NOCs)*, *heterocyclic amines (HCAs)*, *polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs)*, Heme iron in red meat, *PUFAs*, bile acids, non-human sialic acids and infectious agents.

Keywords: Risk factor, red meat, colorectal cancer

Korespondensi: Naufal Rasyid Aswan, Alamat Jl. Lintas Timur Unit V Banjar Baru Tulang Bawang, HP 085273855673, e-mail: naufalrasyid42@gmail.com

Pendahuluan

Kanker merupakan suatu penyakit yang tidak menular dan degeneratif. Kanker adalah kelainan yang timbul akibat berkembangnya sel-sel abnormal yang bermutasi di luar kendali dan memiliki kemampuan untuk merusak dan bermetastasis (menyebarkan) dalam jaringan tubuh lainnya, sehingga menjadikan kanker sebagai salah satu penyebab mortalitas di dunia. Kanker kolorektal adalah kanker ketiga yang paling sering pada pria dan kedua pada

wanita, dan menurut data dari *World Health Organization (WHO)*, kanker kolorektal menyumbang hampir 1,4 juta kasus baru setiap tahun di seluruh dunia.¹ Kanker kolorektal adalah kanker yang terjadi di kolon atau rektum, selama lebih dari 40 tahun, insidensi kanker kolorektal terus mengalami peningkatan.²

Terdapat 1,8 juta kasus kanker kolorektal di seluruh dunia pada tahun 2017 dengan tingkat insidensi standar mencapai 23,2 kasus per 100.000 orang-tahun. Insidensi meningkat

9,5% pada tahun 1990–2017. Kanker kolorektal pada tahun 2017 menyebabkan 896.000 kematian di seluruh dunia.³ Terdapat dua faktor risiko kanker kolorektal, yakni faktor risiko yang tidak dapat dimodifikasi dan faktor risiko yang dapat dimodifikasi. Faktor risiko yang tidak dapat dimodifikasi adalah usia, jenis kelamin, riwayat penyakit, dan faktor keturunan. Faktor risiko yang dapat dimodifikasi adalah konsumsi daging merah, obesitas, konsumsi alkohol, dan stres psikososial.^{3,4}

Konsumsi daging merah (daging sapi, babi, domba, daging sapi muda, daging kambing) cukup tinggi di negara maju dan beberapa penelitian hingga saat ini menunjukkan hubungan yang meyakinkan antara asupan daging merah dan terutama daging merah olahan dengan risiko kanker kolorektal. Tujuan dari penulisan artikel ini adalah untuk mengetahui hubungan konsumsi daging merah dengan kanker kolorektal.

Isi

Artikel ini merupakan tinjauan pustaka, yaitu sebuah studi kepustakaan yang menggunakan sumber data sekunder berupa artikel dari berbagai jurnal internasional. Tinjauan pustaka ini menggunakan referensi terbitan periode 2002 - 2022 yang dianggap relevan untuk dijadikan rujukan. Referensi tersebut didapatkan dari *literature searching* dari Pubmed, NCBI, dan Google Scholar dengan kata kunci “red meat” dan “colorectal cancer”. Referensi yang dikumpulkan tersebut kemudian dianalisis secara sistematis dengan melakukan identifikasi, penilaian, dan interpretasi. Selanjutnya referensi tersebut akan diringkas dan dibahas untuk mendapatkan kesimpulan.

Persentase kasus kanker kolorektal yang tinggi ditemukan di negara maju dengan tingkat industrialisasi yang tinggi, di mana masyarakatnya bercirikan apa yang disebut gaya hidup Barat. Diet kaya daging merah olahan merah tampaknya menjadi elemen integral dari gaya hidup ini. Pola diet ini dianggap sebagai salah satu faktor lingkungan yang mendorong perkembangan kanker kolorektal.^{5,6}

Smolinska dan Paluszkiwicz, dari Polandia, menganalisis temuan dari 12 studi

kasus-kontrol dan 10 studi kohort yang dilakukan antara tahun 1994 dan 2009. Penelitian ini memastikan efek karsinogenik dari konsumsi lebih dari 50 g daging merah per hari untuk usus besar (RR (*relative risk*): 1.21, 95% CI (*confidence interval*): 1.07-1.37) tetapi tidak untuk rektum (RR: 1.30.95% CI: 0.90-1.89). Mereka menekankan bahwa frekuensi konsumsi daging merah daripada jumlah total dikaitkan dengan risiko yang lebih tinggi. Informasi terpisah tentang RR daging merah olahan tidak tersedia dalam analisis ini. Bastide *et al.*, dari Perancis, menyelidiki hubungan antara asupan zat besi heme dari daging merah dan kanker usus besar dalam penelitian mereka. Mereka menganalisis 5 studi kohort prospektif yang melaporkan asupan heme yang mencakup 566.607 orang dan 4.734 kasus kanker usus besar. Mereka menemukan bahwa RR kanker usus besar adalah 1,18 (95% CI: 1,06-1,32) untuk subjek dalam kategori asupan zat besi heme tertinggi dibandingkan dengan subjek dalam kategori terendah. Analisis ini terbatas hanya pada kanker usus besar.^{6,7}

Alexander *et al.*, dari Amerika Serikat dan Meksiko, memperbarui penelitian mereka pada tahun 2015 dan melaporkan data dari 27 studi kohort prospektif. Dalam penelitian ini, mereka mengamati peningkatan RR yang lemah (1,11, 95% CI: 1,03-1,19) antara konsumsi daging merah dan kanker kolorektal. Mereka tidak menemukan pola dosis-respons apapun dan menggarisbawahi pentingnya berbagai pertimbangan metodologis seperti akurasi pengukuran asupan makanan, definisi makanan dan perbedaan pola diet di seluruh populasi.^{8,9}

Penelitian lain dari 24 studi prospektif diterbitkan pada tahun 2011, oleh Chan *et al.*, dari Inggris dan Belanda. Mereka melaporkan bahwa RR kanker kolorektal untuk asupan daging merah dan daging merah olahan tertinggi versus terendah adalah 1,22 (95% CI: 1,11-1,34) dan 1,17 (95% CI: 1,09-1,25), masing-masing. RR untuk setiap kenaikan 100 g/hari untuk daging merah dan daging merah olahan adalah 1,14 (95% CI: 1,04-1,24). Jika dianalisis secara terpisah, RR untuk peningkatan 100 g/hari daging merah adalah 1,17 (95% CI: 1,05-1,31) dan RR untuk peningkatan 50 g/hari daging merah olahan adalah 1,18 (95% CI: 1,10-1,28). Penelitian ini

mengungkapkan bahwa risiko kanker kolorektal juga meningkat kira-kira linier hingga 140 g/hari dari asupan daging merah dan daging merah olahan, kemudian kurva mendekati puncaknya.¹⁰

Johnson *et al.*, dari AS, melakukan penelitian untuk 12 faktor risiko kanker kolorektal non-skrining yang ditetapkan dan, daging merah dan daging merah olahan di antaranya dalam 14 dan 5 studi, masing-masing. Mereka menemukan korelasi positif yang signifikan antara kanker kolorektal dan konsumsi daging merah (RR: 1,13 per 5 versus 0 porsi, 95% CI: 1,09-1,16). RR daging merah olahan untuk 5 versus 0 porsi adalah 1,09 (95% CI: 0,93-1,25) dan ini tidak signifikan secara statistik. Terakhir, Bernstein *et al.*, dari AS, Cina, dan Vietnam, menerbitkan penelitian dari 2 kohort besar (Studi Kesehatan Perawat dan Studi Tindak Lanjut Profesional Kesehatan), pada tahun 2015. Mereka mengindikasikan bahwa daging merah olahan berhubungan positif dengan Risiko kanker kolorektal [per 1 porsi/peningkatan hari: *hazard risk* (HR): 1,15 (95% CI: 1,01-1,32; P untuk tren: 0,03)]. Asosiasi positif ini ditandai terutama dengan kanker usus besar distal. Untuk total HR multivariabel daging merah adalah 1,06 (95% CI: 0,97-1,16), dan ini tidak signifikan (P untuk tren: 0,19). Sebagai rangkuman, tampaknya daging merah dan daging merah olahan secara signifikan tetapi sedang meningkatkan risiko kanker kolorektal sebesar 20-30%.¹¹

Mekanisme pasti yang mendasari hubungan antara risiko kanker kolorektal dan asupan daging merah dan daging merah olahan yang tinggi tidak pasti. Ada beberapa kemungkinan mekanisme dan beberapa senyawa mutagenik dan/atau karsinogenik pada hewan untuk menjelaskan hubungan antara konsumsi daging merah dan kanker kolorektal. Faktor mekanistik yang mungkin termasuk senyawa *N-nitroso compounds* (NOCs), *heterocyclic amines* (HCAs), *polycyclic aromatic hydrocarbons* (PAHs), besi Heme dalam daging merah, PUFA, asam empedu, asam sialat non-manusia dan agen infeksius.⁵

NOC adalah agen karsinogenik mutagenik dan kuat pada hewan. NOC makanan disintesis secara eksogen selama pemrosesan daging dari oksida nitrogen (nitrit

atau nitrat) dan amina atau amida; jadi mereka hadir dalam daging merah olahan tertentu seperti bacon, daging yang diawetkan, sosis, ham, ikan asap dan keju asap. Kalium nitrit (E249), natrium nitrit (E250), natrium nitrat (E251) dan kalium nitrat (E252) semuanya sebagai aditif makanan disetujui di banyak negara, tetapi penggunaannya umumnya dibatasi hingga 200 ppm atau lebih rendah karena dianggap tak tergantikan dalam pencegahan keracunan *Clostridium botulinum* dari konsumsi daging yang diawetkan dengan mencegah perkecambahan spora.

Asam askorbat dan alfa-tokoferol dapat digunakan untuk menghambat produksi nitrosamin karsinogenik selama pengawetan daging. Ada dua subkelompok utama NOC; N-nitrosamin dan N-nitrosamida. Zat tersebut bersifat karsinogenik pada hewan laboratorium dan kemungkinan karsinogenik (Grup 2A) pada manusia menurut *International Agency for Research on Cancer* (IARC). NOC juga dapat terbentuk secara endogen setelah konsumsi daging merah dan daging merah olahan. Mereka terbentuk di dalam usus besar dari amina dan amida yang dihasilkan oleh dekarboksilasi asam amino bakteri dan dapat *N-nitrosasi* dengan adanya agen *nitrosating*. Total senyawa *N-nitroso* dalam sampel tinja ditemukan meningkat setelah asupan daging merah yang tinggi pada sukarelawan. NOC adalah agen alkilasi dan dapat bereaksi dengan DNA.¹²

HCA dan PAH adalah karsinogen kuat, yang diproduksi selama, suhu tinggi atau memasak daging dengan api terbuka, terutama memanggang, menggoreng dan memanggang untuk waktu yang lama. HCA dan PAH dihasilkan dari pirolisis daging. Suhu memasak yang tinggi menyebabkan asam amino dan kreatin atau kreatinin dan gula bereaksi membentuk berbagai HCA. Mereka adalah turunan *imidazoquinoline* dan *imidazoquinoxaline* dan phenylimidazopyridine. HCA juga termasuk dalam kategori grup 2 dalam klasifikasi IARC. Daging yang dimasak dengan baik pada suhu tinggi juga merupakan sumber HCA dan PAH. Martinez *et al.* mengevaluasi metode persiapan daging dan menunjukkan bahwa hubungan positif yang signifikan antara kekambuhan adenoma kolorektal multipel dan konsumsi

daging yang dilakukan dengan baik/sangat baik. *Benzo(a)pyrene* adalah PAH yang terkenal. Cross *et al.* menemukan hubungan positif untuk asupan daging merah dan daging merah olahan dan kanker kolorektal, dan mereka melaporkan bahwa zat besi heme, nitrat/nitrit, dan HCA.¹³

Daging putih (unggas dan ikan) tidak terkait dengan risiko kanker. Asupan ikan yang tinggi secara terbalik memiliki efek proteksi yang signifikan. Salah satu perbedaan utama antara daging merah dan putih adalah molekul heme dalam mioglobin otot, yang terdapat dalam daging merah dalam konsentrasi tinggi. Unggas dan ikan memiliki jumlah molekul heme sepuluh kali lebih rendah. Corpet *et al.*, menunjukkan hubungan dosis-respons antara besi heme dan promosi karsinogenesis usus besar. Heme diet terdegradasi di usus kecil oleh *heme oxygenase 1*, melepaskan besi bebas. Besi heme dapat mempromosikan kanker beberapa jalur independen. Salah satunya adalah peran katalitik besi heme dari daging merah atau nitrosyl heme dari daging merah olahan dalam produksi endogen NOCs. Mekanisme kedua yang mungkin adalah jalur peroksidasi lemak. Salah satu produk dari jalur ini adalah malondialdehida, yang merupakan karsinogen. Di sisi lain, besi heme mempromosikan produksi *reactive oxygen species* (ROS) yang menginduksi mutasi genetik.

Hewan ternak mengandung banyak lemak dan asam lemak jenuh dalam daging tanpa lemak sekitar 40-50%. Lemak diet meningkatkan sekresi asam empedu di dalam usus dan meningkatkan kehilangan sel dan proliferasi di mukosa. Studi eksperimental tentang hubungan karsinogenesis dengan asupan lemak total yang tinggi dari daging menunjukkan hasil yang tidak konsisten dan studi epidemiologis gagal untuk mengkonfirmasi hubungannya. Namun, beberapa laporan positif mungkin sebagian dapat dijelaskan dengan asupan lemak jenuh yang tinggi. Diet berlemak mendukung obesitas yang pada gilirannya meningkatkan resistensi insulin, sehingga mendorong pertumbuhan tumor.⁵

Target penting lainnya dalam mendorong karsinogenesis adalah PUFA omega-6, terutama asam arakidonat, dan

ekspresi *cyclooxygenase* (COX-2). Asam arakidonat adalah prekursor *prostaglandin e-2* (PGE2) yang merupakan mediator utama reaksi inflamasi. Ekspresi COX-2 tingkat tinggi ditemukan pada sel kanker. PGE2 adalah efektor hilir utama COX-2 dan menghambat apoptosis, mendukung invasi, motilitas, dan mendorong angiogenesis. Kemanjuran obat antiinflamasi nonsteroid, terutama inhibitor COX-2 selektif ditunjukkan dalam pengurangan polip kolorektal. Mengenai subtipe daging merah, daging yang paling banyak mengandung asam arakidonat adalah otot babi (2,20 mg/100 mg tanpa lemak yang dihilangkan lemaknya) dibandingkan otot sapi dan domba. Rasio Omega-6/Omega-3 juga paling tinggi untuk daging babi.¹⁵

Asam sialat adalah monosakarida pada permukaan sel. Asam sialat yang dominan pada sebagian besar sel mamalia adalah asam N-glikoilneuraminik (Neu5Gc) dan asam N-asetilneuraminik (Neu5Ac). Neu5Gc secara metabolik dimasukkan ke dalam jaringan manusia dari sumber makanan (terutama daging merah), dan terdeteksi pada tingkat yang lebih tinggi pada beberapa kanker manusia. Paparan makanan yang mengandung Neu5Gc seperti daging merah, dengan adanya bakteri komensal tertentu dapat menyebabkan pembentukan antibodi otomatis (*xeno-autoantibody*) terhadap glikan yang mengandung Neu5Gc di jaringan manusia. Bukti eksperimental menunjukkan bahwa peradangan akibat *xenosialitis* dapat meningkatkan perkembangan tumor.¹⁶

Infeksi akibat dari mikroba atau parasit pada daging merah juga dilaporkan terkait dengan kanker kolorektal. *Fusobacterium nucleatum* dan *Streptococcus bovis* dilaporkan terlibat dalam polip usus besar dan kanker usus besar. Kedua bakteri tersebut menyebabkan reaksi inflamasi dan produksi ROS dan RNS, sehingga bertindak sebagai mutagen. Harald zur Hausen menggarisbawahi kemungkinan adanya hubungan antara agen infeksi sapi karsinogenik yang spesifik, tahan panas dan potensial dengan kejadian kanker kolorektal dengan tingkat konsumsi daging sapi yang tinggi. Tidak adanya peningkatan risiko kanker kolorektal dengan konsumsi daging putih, meskipun produksi beberapa karsinogen seperti HCA dan PAH yang dicatat ayam dan

ikan yang digoreng, dipanggang atau diasap, juga mendukung hipotesis infeksi.¹⁷

Simpulan

Kumpulan bukti studi epidemiologi prospektif menunjukkan bahwa daging merah dan daging merah olahan secara meyakinkan meningkatkan risiko kanker kolorektal sebesar 20-30% melalui 6 mekanisme utama. Menurut pedoman dari Kushi *et al.*, jumlah daging merah yang direkomendasikan untuk orang sehat adalah 500 g/minggu atau 70 g/hari. Daging putih (ikan dan unggas) tidak terkait dengan risiko kanker. Untuk mengurangi efek karsinogenik HCA, diet harus kaya akan sumber serat makanan seperti dedak gandum dan sayuran. Pembentukan HCA dapat dikurangi dengan menghindari paparan api pada permukaan daging, penggunaan aluminium foil untuk membungkus daging sebelum dipanggang dalam oven dan memasak dengan *microwave*. Untuk makan daging yang lebih aman, berbagai proses pemotongan dapat diterapkan di pasaran, untuk mengurangi kandungan lemak. Daging merupakan sumber nutrisi yang penting dan harus dikonsumsi secukupnya dan seimbang dengan makanan lain.¹⁸

Daftar Pustaka

- Lewandowska A, Rudzki G, Lewandowski T, Strykowska-Góra A, Rudzki S. Risk Factors for the Diagnosis of Colorectal Cancer. *Cancer Control*. 2022;29(1):1-15.
- American Cancer Society. Atlanta, Georgia: American Cancer Society; 2021.
- Goodarzi E, et al. Worldwide incidence and mortality of colorectal cancer and human development index (HDI): an ecological study. *WCRJ*. 2019;6(1):1-8.
- GBD 2017 Colorectal Cancer Collaborators. The global, regional, and national burden of colorectal cancer and its attributable risk factors in 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the global burden of disease study 2017. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2019;4(12):913-933.
- Aykan NF. Red meat and colorectal cancer. *Oncol. Rev*. 2015;9:288.
- Smolińska K, Paluszkiwicz P. Risk of colorectal cancer in relation to frequency and total amount of red meat consumption. Systematic review and meta-analysis. *Arch. Med. Sci*. 2010;6:605-610.
- Bastide NM, Pierre FH, Corpet DE. Heme iron from meat and risk of colorectal cancer: a meta-analysis and a review of the mechanisms involved. *Cancer Prev Res (Phila)* 2011;4:177-84.
- Alexander DD, Weed DL, Miller PE, Mohamed MA. Red meat and colorectal cancer: a quantitative update on the state of the epidemiologic science. *J Am Coll Nutr*. 2015;34:521-43.
- Alexander DD, Weed DL, Cushing CA, Lowe KA. Meta-analysis of prospective studies of red meat consumption and colorectal cancer. *Eur J Cancer Prev*. 2011;20:293-307.
- Chan DSM, Lau R, Aune D. Red and processed meat and colorectal cancer incidence: meta-analysis of prospective studies. *PLoS One*. 2011;6:20456.
- Santarelli RL, Pierre F, Corpet DE. Processed meat and colorectal cancer: a review of epidemiologic and experimental evidence. *Nutr Cancer*. 2008;60:131-44.
- Parthasarathy DK, Bryan NS. Sodium nitrite: the "cure" for nitric oxide insufficiency. *Meat Sci* 2012;3:274-9.
- Cross AJ, et al. A large prospective study of meat consumption and colorectal cancer risk: an investigation of potential mechanisms underlying this association. *Cancer Res*. 2010;70:2406-14.
- Corpet DE. Red meat and colon cancer: should we become vegetarians, or can we make meat safer? *Meat Science*. 2011;89:310-316.
- Ghosh N, Chaki R, Mandal V, Mandal SC. COX-2 as a target for cancer chemotherapy. *Pharma Rep*. 2010;62:233-44.
- Samraj AN, Laubli H, Varki N, Varki A. Involvement of a non-human sialic acid in human cancer. *Front Oncol*. 2014;4:33.
- Zur Hausen H. Red meat consumption and cancer: reasons to suspect involvement of bovine infectious factors in colorectal cancer. *Int J Cancer*. 2011;130:2475-83.
- Kushi LH, et al. American Cancer Society

guidelines on nutrition and physical activity for cancer prevention. *Cancer J Clin.* 2012;62:30-67.