

## Karsinogenesis Kanker Kolorektal, Hubungannya dengan Diet dan Mikroflora Usus

Ernawaty Tamba

Staf Pengajar Bagian Ilmu Kesehatan Masyarakat Fakultas kedokteran Ukrida  
Alamat korespondensi: ernawaty\_tamba@yahoo.com

### Abstrak

Kanker kolorektal merupakan kanker pada usus besar yang meliputi kolon dan rektum. Di Indonesia angka penderita kanker kolorektal di bawah 40 tahun hingga 35,26% dan menempati urutan ke-10. Di negara maju penyakit ini meningkat tajam setelah seseorang berusia di atas 50 tahun dan hanya 3% di bawah 40 tahun dan menempati urutan ke-3, dan merupakan urutan ke-2 sebagai penyebab kematian dibandingkan dengan jenis kanker lainnya. Secara epidemiologi, diet merupakan salah satu faktor yang signifikan sebagai faktor risiko untuk terjadinya kanker kolorektal. Mekanisme diet menjadi salah satu etiologi kanker kolorektal secara pasti belum diketahui. Pada individu dalam populasi yang mempunyai risiko tinggi terjadinya kanker kolorektal, secara signifikan terjadi perubahan mikroflora di feses. Diet berperan terhadap perubahan aktivitas mikroflora yang direfleksikan dengan perubahan aktivitas enzim bakteri tersebut.

**Kata kunci:** kanker kolorektal, mikroflora, aktivitas enzim

### Abstract

*Colorectal cancer is a type of cancer that exists in the colon and rectum. In Indonesia, the number of patients who suffer the disease under the age of 40 years old, rose up until 35.26% and placed in the rank of 10th. In the highly advanced country, the disease climbs sharply as the patient with age more than 50 years old, only 3% less compared to the patient less than 40 years old. Colorectal cancer has become the 2nd most frequent disease that causing death at the end. Diet has also become one of the significant factor that may cause the cancer. The diet mechanism goes to be one of the etiology of colorectal cancer, which actually still undiscovered. For individuals who had high opportunity for colorectal cancer to be exist, there are significant alteration in the feces' microflora. Diet gives huge role with the changes in the microflora's activity, which reflected in the changes of enzyme's activities.*

**Key words:** colorectal cancer, microflora, enzyme's activities

## Pendahuluan

Kanker kolorektal merupakan kanker pada usus besar yang meliputi kolon dan rektum. Di negara Barat jumlah penderita kanker kolorektal menempati urutan ke-3, dan merupakan urutan ke-2 sebagai penyebab kematian dibandingkan dengan jenis kanker lainnya. Secara epidemiologi, diet merupakan salah satu faktor yang signifikan sebagai faktor risiko untuk terjadinya kanker kolorektal.<sup>1</sup> Bagaimana mekanisme diet menjadi salah satu etiologi kanker kolorektal, secara pasti belum dapat diketahui. Penelitian Hill dan kawan-kawan menunjukkan, bahwa secara signifikan terjadi perubahan mikroba di feses pada individu dalam populasi yang mempunyai risiko tinggi terjadinya kanker kolorektal. Selain itu juga terlihat perubahan aktivitas mikroflora yang direfleksikan dengan perubahan aktivitas enzim bakteri tersebut.<sup>2</sup> Di bawah ini akan diuraikan tentang kanker kolorektal, diet dan kanker, diet dan mikroflora, mikroflora dan kanker, aktivitas enzim bakteri dan kanker.

## Kanker Kolorektal

Sel dalam tubuh kita dapat dibagi atas tiga kelompok yaitu: 1) Sel yang aktif membelah dengan siklus pembelahan terjadi berulang-ulang oleh karena *turnover* sel sangat cepat, jenis ini terdapat pada sel kulit, lambung, usus, paru, dan sumsum tulang, 2) Selnya sangat aktif membelah pada masa fetus, kemudian pembelahan berhenti dan tidak ada pembelahan sekunder, jenis ini terdapat pada sel otak, saraf, dan sel jantung. 3) Sel yang *turnover*-nya lambat, mempunyai kemampuan regenerasi yang dapat menginduksi proliferasi sel, jenis ini terdapat pada sel hati.<sup>3</sup>

Kanker lebih sering terjadi pada sel yang mengalami *turnover* yang cepat, khususnya yang terpapar lingkungan sekitar yang karsinogenik. Pada umumnya diperlukan waktu cukup lama untuk terpapar dengan bahan karsinogenik sebelum menjadi kanker. Pada beberapa kasus diperlukan 20 tahun, mulai dari fase inisiasi sampai berkembang menjadi keganasan. Kanker kolorektal termasuk yang terjadi melalui proses tersebut.

Kanker kolorektal adalah kanker yang berasal dalam permukaan usus besar (kolon) dan rektum. Umumnya kanker kolorektal berawal dari pertumbuhan sel yang tidak ganas, dapat

adenoma atau berbentuk polip. Adenoma atau polip pada kolorektal dapat diangkat dengan mudah, hanya saja jarang menimbulkan gejala apa pun, sehingga tidak terdeteksi dalam waktu cukup lama hingga berkembang menjadi kanker kolorektal.

Di negara maju penyakit ini meningkat tajam setelah seseorang berusia di atas 50 tahun dan hanya 3% di bawah 40 tahun. Di Indonesia berdasarkan data pada Bagian Patologi Anatomi FKUI tahun 1997-1999 menunjukkan angka penderita kanker kolorektal di bawah 40 tahun hingga 35,26% dan menempati urutan ke-10. Meskipun secara statistik mortalitas terus menurun dibandingkan 30 tahun yang lalu karena kemajuan deteksi dini dan modalitas terapi yang semakin membaik

## Gejala Klinis

Gejala-klinis kanker kolorektal meliputi:

- Pendarahan pada usus besar, ditandai dengan ditemukannya darah pada feses saat buang air besar.
- Perubahan pada fungsi usus (diare atau sembelit) tanpa sebab yang jelas, berlangsung lebih dari enam minggu.
- Penurunan berat badan tanpa sebab yang jelas.
- Rasa sakit di perut atau bagian belakang.
- Perut masih terasa penuh meskipun sudah buang air besar.

Kadang-kadang kanker dapat menjadi penghalang dalam usus besar yang tampak pada beberapa gejala seperti kesakitan, sembelit, rasa sakit, dan rasa kembung di perut.

## Etiologi dan Faktor Risiko Kanker Kolorektal

Penyebab pasti kanker kolorektal masih belum diketahui, tetapi kemungkinan besar disebabkan oleh:

- a. Cara diet yang salah (asupan makanan yang tinggi lemak dan protein, rendah serat).
- b. Obesitas/kegemukan.
- c. Pernah terkena kanker kolorektal sebelumnya.
- d. Riwayat keluarga dengan kanker kolorektal.
- e. Pernah menderita polip di usus.



- f. Umur (risiko meningkat pada usia di atas 50 tahun).
- g. Jarang melakukan aktivitas fisik.

Secara umum faktor risiko terjadinya kanker kolorektal tersebut dapat disebabkan oleh faktor genetik dan lingkungan. Faktor lingkungan yang dapat mempengaruhi inisiasi kanker kolorektal dapat ditinjau dari beberapa aspek yaitu: 1) bahan mutagenik, 2) mutagen feses, 3) asupan daging, 4) asam empedu, 5) asupan mineral dan vitamin, dan 6) pH feses.<sup>4</sup> Diet memegang peranan yang signifikan sebagai etiologi dari kanker kolorektal yang mencakup semua faktor di atas. Makanan orang Eropa dan Amerika pada umumnya banyak mengandung lemak dan sedikit serat, sebaliknya makanan orang Afrika dan Asia mengandung sedikit lemak dan banyak serat. Lemak dalam kolon-rektum dipecah oleh bakteri menjadi asam empedu yaitu asam deoksikolat dan litokolat. Kedua asam empedu ini bersifat karsinogenik. Makanan dengan sedikit serat, akan lebih lama berada di saluran cerna yang disebut waktu transit panjang, sehingga kontak zat yang merangsang mukosa kolon dan rektum seperti asam empedu akan berlangsung lama. Sebaliknya diet tinggi serat membuat tinja lunak, sehingga waktu transit pendek dan kontak zat-zat yang merangsang mukosa adalah pendek. Serat juga akan menyerap asam empedu sehingga kadar asam empedu akan menjadi rendah.

Beberapa mikronutrien seperti karotenoid, askorbat, dan folat mempunyai efek proteksi terhadap kanker kolorektal, dan dalam studi epidemiologi dihubungkan dengan konsumsi sayuran. Diet tinggi kalsium diduga juga mempunyai efek proteksi terhadap proses karsinogenesis yang ditimbulkan oleh lemak. Kalsium akan mengikat asam lemak dan empedu yang bersifat sitotoksik dan mengurangi proliferasi kriptas kolon bagian atas. Alkohol dianggap dapat meningkatkan risiko kanker kolon dan rektum, dihubungkan dengan total etanol yang dikonsumsi.<sup>5</sup>

### Mekanisme Terjadinya Kanker

Segala sesuatu yang menyebabkan terjadinya kanker disebut karsinogen. Karsinogen menimbulkan perubahan pada DNA yang satuan kecilnya adalah gen, sehingga karsinogen sering disebut bersifat mutagenik. Sangat sering lebih

dari satu karsinogen diperlukan untuk terjadinya perubahan pada sel normal menjadi neoplastik (transformasi sel), dan dari berbagai penelitian diketahui bahwa neoplasia terjadi dalam beberapa tahap dan sering memerlukan waktu yang panjang. Terdapat masa laten (tidak menunjukkan penampilan klinis) sebelum menjadi progressif. Pada masa progressif terjadi invasi ke jaringan di sekitarnya dan menyebar ke tempat yang jauh (metastase).<sup>6</sup>

Perkembangan terjadinya kanker melalui beberapa tahap, yaitu;

1. Eksposur terhadap bahan karsinogen.
2. Masuknya karsinogen ke dalam sel.
3. Fase inisiasi, karsinogen mempengaruhi gen.
4. Percepatan oleh karsinogen lain, sehingga terjadi pembelahan sel di luar kontrol.
5. Disrupsi fungsi normal tubuh.<sup>7</sup>

Dengan kekecualian radiasi ionisasi dan transformasi akut oleh virus onkogenik, perubahan sel normal ke sel neoplastik (transformasi) yang tumbuh otonom dan progresif diperkirakan memerlukan lebih dari satu tahap. Teori demikian disebut teori multistep, yang timbul dari percobaan pada binatang. Lamanya masa laten yaitu waktu antara permulaan pajanan karsinogen sampai timbulnya masa tumor adalah suatu kenyataan, bahwa tumor terbentuk dari proliferasi klonal satu sel yang memerlukan waktu lama untuk transformasi satu sel, yang kemudian tumbuh menjadi kumpulan sel yang menimbulkan tanda dan gejala.

Dari percobaan pada binatang diketahui bahwa proses terjadinya neoplasma adalah melalui dua tahap transformasi sel yaitu tahap inisiasi dan tahap promosi, kemudian dilanjutkan oleh progresivitasnya.

### 1. Tahap inisiasi

Pada tahap inisiasi sel normal berubah menjadi sel yang mempunyai potensi menjadi sel neoplastik. Pada tahap ini karsinogen yang bekerja disebut inisiator, cenderung berubah baik langsung maupun melalui perubahan metabolik menjadi gugus yang bereaksi dengan DNA, akibatnya DNA pecah, mengalami metilasi atau hambatan perbaikan kerusakan DNA. Perubahan ini menetap. Untuk terjadinya tahap inisiasi yang *irreversible*, perubahan sel oleh karsinogen harus



paling sedikit terjadi satu siklus pembelahan sel. Sel yang telah dipacu (diinisiasi) tidak tumbuh otonom atau tidak dapat dilihat dengan petanda genotip atau fenotip.

## 2. Tahap promosi

Bahan kimia yang merangsang transformasi neoplastik pada sel yang telah diinisiasi, tetapi tidak menyebabkan transformasi neoplastik oleh dirinya sendiri, disebut promotor. Hal ini menunjukkan bahwa perubahan sel yang dirangsang oleh promotor adalah *reversible* dan tidak merusak DNA. Tampaknya bekerja mengubah ekspresi informasi genetik dari sel. Promotor merangsang proliferasi klonal pada sel yang telah diinisiasi serta mengubah cara diferensiasi dan maturasi. Banyak neoplasma yang mungkin timbul tanpa memerlukan promotor dari luar. Efek promotor mungkin terjadi akibat lanjut dari kelainan mutasi genetik yang bekerja sama dengan pengaruh inisiator.

## 3. Perubahan menetap (progresif)

Perubahan menetap terjadi bila telah timbul proliferasi klonal dari sel neoplasma, yang selanjutnya tidak memerlukan lagi inisiator atau promotor, dan sel neoplasma memperlihatkan pertumbuhan otonom, kemudian progresif; invasi dan metastasis. Pada tahap awal terjadi perubahan ekspresi gen yang mengakibatkan fungsi tidak sempurna dan sel tumbuh otokrin. Tahap selanjutnya terjadi rangsangan pertumbuhan vaskuler oleh faktor angiogenesis yang dikeluarkan oleh sel neoplasma untuk menunjang pertumbuhan sel neoplastik.<sup>6</sup>

Kanker sama dengan penyakit kronik seperti penyakit jantung koroner, penyakit infeksi, serta penyakit akibat defisiensi disebabkan faktor lingkungan. Perbedaannya adalah pada kanker terjadi perubahan kode informasi genetik di DNA yang merupakan dasar dari perkembangan sel. Terjadinya kerusakan DNA memicu timbulnya masa kanker, yang timbul dalam jangka waktu yang panjang, sel ini terus bereplikasi, dan tumbuh sampai terjadi penyebaran. Kanker dapat dipandang sebagai suatu penyakit pada sel, yang ditandai dengan pertumbuhan yang berlebihan sehingga jumlah sel bertambah banyak, dan mengakibatkan perubahan fungsi sel. Seorang epidemiologis, melihat kanker dari aspek faktor risiko, jenis kanker yang sering terjadi populasi tertentu,

mengidentifikasi penyebab yang mendasarinya dari faktor diet, aktivitas fisik, kebiasaan merokok, konsumsi alkohol, ras, etnik, geografis, riwayat keluarga, dan pekerjaan.

Ada dua hal yang harus dipahami untuk menjelaskan peranan diet terhadap timbulnya kanker. **Pertama**, adalah jarang sekali kanker diidentifikasi hanya merupakan penyakit pada tingkat sel, tetapi lebih dari 30% kasus sudah menimbulkan gejala klinis, berarti sudah begitu banyak sel terlibat yang tidak mungkin dihitung jumlahnya. **Kedua**, selalu terjadi perubahan dan kerusakan DNA, yang diakibatkan faktor lingkungan yang salah satunya adalah faktor diet.

Pada tahun 1914, Peyton Rous mengobservasi, dengan restriksi bahan makanan tertentu pada tikus akan memperlambat metastase tumor. Pada tahun 1920-1930 dari vital statistik didapatkan hubungan obesitas dengan mortalitas kanker. Pada tahun 1980-an Doll dan Petro melihat faktor lingkungan seperti diet, alkohol, pekerjaan, radiasi, berhubungan dengan kasus-kasus penyakit. Mereka melihat faktor diet lebih dominan sebagai penyebab kanker dibanding rokok, dan walaupun bahan tertentu seperti anti oksidan sintetik dapat sebagai pencegah kanker, tetapi faktor diet lebih banyak berperan meningkatkan risiko terjadinya kanker.

Poiere dkk pada tahun 1986 melakukan percobaan pada tikus, dengan pemberian vitamin A dapat menghambat karsinoma yang ditimbulkan oleh bahan hidrokarbon polisiklik aromatik, dan pemberian riboflavin dapat menghambat kanker hati. Penelitian Stock dan Karn tahun 1993 menduga diet tinggi buah dan sayuran dapat mengurangi risiko kanker pada setiap organ.<sup>8</sup>

## Diet dan Karsinogenesis

Dari penelitian epidemiologi diketahui bahwa sebagian besar penyakit kanker timbulnya sangat berkaitan dengan faktor lingkungan. Paparan berbagai bahan kimia, jenis makanan, virus, jenis pekerjaan, berkaitan erat dengan timbulnya kanker. *Nutritional epidemiology* sebagai salah satu bagian dari epidemiologi analitik merupakan studi untuk mengetahui faktor risiko terjadinya kanker dari faktor nutrisi. Diet tinggi lemak, alkohol dan kelebihan kalori adalah beberapa keadaan yang dihubungkan dengan terjadinya kanker. Hubungan diet dengan kanker dapat ditinjau dari beberapa aspek yaitu



penyebab terjadinya kanker, promosi terjadinya kanker, dan bersifat proteksi terhadap kanker.

Diet dan karsinogenesis berarti diet berperan pada proses inisiasi, promosi, dan progresivitas. Percobaan pada tikus betina, inisiasi proses karsinogenesis payudara dapat dihambat dengan diet tinggi protein atau tinggi selenium, dan sebaliknya proses inisiasi timbul pada diet tinggi lemak. Diet tinggi lemak menambah terjadinya inisiasi tumor kulit akibat zat kimia dimetilbenzanthracen (DMBA), dan restriksi energi dapat mensupresi tumor hati akibat aflatoksin.

Akibat kerusakan DNA, gen akan menghasilkan protein untuk memperbaiki DNA yang telah rusak. Kemampuan sel yang berkurang dalam proses perbaikan DNA inilah yang memicu terjadinya kanker. Asam lemak rantai pendek volatil sebagai hasil dari fermentasi serat dan karbohidrat kompleks di kolon secara *in vitro* dapat menginduksi proses apoptosis pada sel kanker kolon.

Efek diet terhadap promosi sel terlihat pada organ kulit, kelenjar payudara, usus halus dan hati tikus. Peningkatan asupan kalori dan lemak akan meningkatkan risiko terjadinya kanker pada organ-organ tersebut, sedangkan selenium dan vitamin D mempunyai efek proteksi terhadap promosi tumor.

Manfaat yang dihasilkan zat gizi tertentu dalam mencegah proses promosi dan progresivitas tumor dilihat dari efek zat tersebut terhadap proses oksidatif di jaringan target. Kerusakan DNA akibat proses oksidatif diduga sebagai pemicu terjadinya promosi dan progresivitas tumor. Reaksi oksidatif DNA ini dapat dipicu oleh peningkatan asupan kalori. Restriksi kalori mensupresi proses onkogenesis tumor. Teori ini menjelaskan tingginya kasus kanker di payudara, endometrium, kolon, dan ginjal pada orang dengan obesitas. Aktivitas fisik bermanfaat mempertahankan masa nonlemak tubuh dan akan memperbaiki sistem imun dan endokrin, yang dihubungkan dengan penurunan risiko kanker kolon dan payudara.

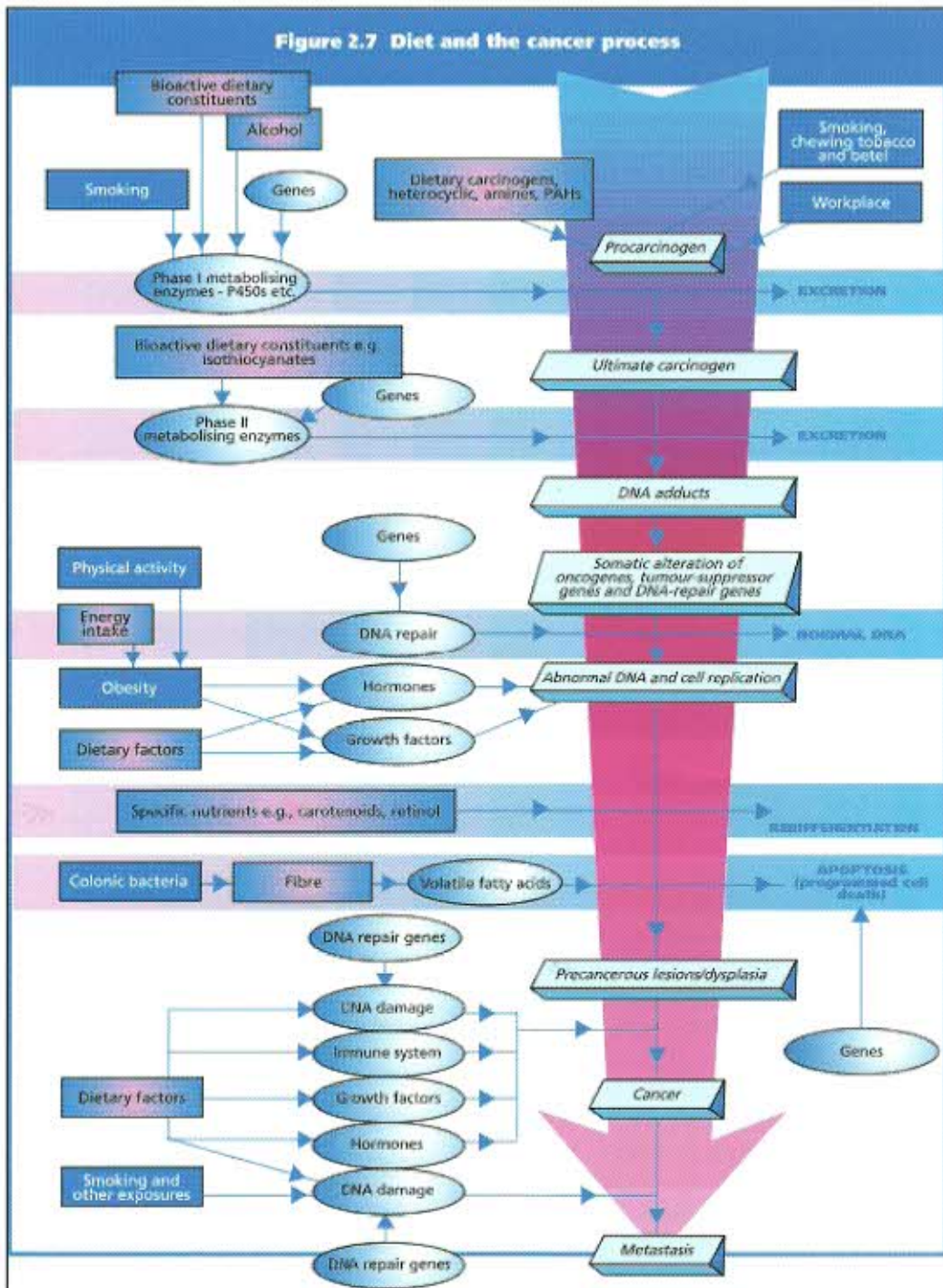
Proses oksidatif lipid membran dapat juga mengakibatkan kerusakan DNA, artinya proses karsinogenesis yang menginduksi kerusakan DNA, jadi tidak diawali perubahan struktur DNA. Proses ini disebut mekanisme epigenesis.

Bahan karsinogen atau faktor nutrisi dapat menimbulkan epigenesis, paling sedikit harus memenuhi tiga kriteria yaitu:

1. Bahan karsinogen eksogen maupun endogen dan atau faktor nutrisi tersebut menyebabkan diferensiasi sel akibat pengaruh secara langsung terhadap protein yang mengontrol sel. Sebagai contoh, protein papiloma virus yang menyebabkan kanker serviks akan berikatan dengan protein sel manusia (protein supresor tumor), sehingga terjadi pertumbuhan sel yang tidak normal. Dalam hal ini tidak terjadi perubahan DNA secara langsung. Faktor nutrisi seperti defisiensi kolin, metionin, folat, atau karotenoid dapat menyebabkan perubahan pada ekspresi gen yang abnormal, akibatnya terjadi kehilangan kontrol terhadap pertumbuhan sel.
2. Bahan karsinogen berikatan dengan RNA polimerase atau RNA transferase, yang mengakibatkan perubahan pada kodon yang spesifik terhadap asam amino tertentu dalam sintesis protein. Perubahan asam amino ini akan mengubah struktur dan fungsi protein dalam mengontrol pertumbuhan dan diferensiasi sel.
3. Bahan kimia dan faktor dalam tubuh sebagai ko-karsinogen, berperan sebagai promotor tumor, stimulasi hormon atau menekan respons imun, yang mengakibatkan inisiasi proliferasi sel yang abnormal sampai terjadi tumor atau keganasan.

Stadium akhir kanker adalah proses progresivitas, terjadi promosi sel kanker dari lesi fokal menjadi masa tumor yang invasif. Sering disertai peningkatan material genetik, kerusakan DNA menjadi luas, hilangnya, pecahnya, dan duplikasi kromosom yang multipel dan yang akhirnya tumor akan metastase. Bagaimana karsinogen atau faktor nutrisi berperan pada stadium ini tidak begitu jelas. Diduga timbulnya molekul oksigen yang reaktif seperti radikal hidroksil yang akan merusak DNA dan pecahnya kromosom, yang merupakan mekanisme berkembangnya tumor menjadi keganasan.<sup>8</sup> Hubungan diet dan karsinogenesis dapat dilihat pada gambar 1.





Gambar 1. Karsinogenesis<sup>8</sup>



## Diet dan Mikroflora

Banyak laporan epidemiologis yang menggambarkan komposisi flora normal tubuh dihubungkan dengan diet. Benno dkk (1986) membandingkan flora normal manusia di sembilan daerah rural di Jepang dengan delapan daerah urban di Kanada. Penduduk Jepang dengan diet rendah daging sedangkan di Kanada banyak mengonsumsi daging (*Western diet*). Didapatkan bahwa jumlah bifidobakteria di feses orang Jepang lebih tinggi dibandingkan orang Kanada.

Rao menyatakan bahwa pada fermentasi *invitro* dari inulin dan oligofruktosa didapatkan pertumbuhan bifidobakteria, dan efek karbohidrat lain juga terjadi pada perubahan mikroflora feses manusia. Hasil suatu penelitian melaporkan bahwa untuk mendapatkan efek terhadap bifidobakteria (bifidogenik efek) dibutuhkan konsumsi inulin 1g/hari, sedangkan menurut Rao untuk mendapatkan efek tersebut dibutuhkan inulin 4g/hari.

Hasil penelitian Rao secara *invivo* menunjukkan efek oligofruktosa dan inulin lebih dominan pada mikroflora feses. Juga dilaporkan efek inulin dan fruktan secara selektif lebih mempengaruhi pertumbuhan bifidobakteria. Pada suatu studi terhadap inulin didapatkan peningkatan proporsi bifidobakteria dari 20% menjadi 71%. Tidak didapatkan hubungan antara dosis fruktan yang mengalami proses pencernaan dengan kenaikan bifidobakteria di feses. Jika jumlah bifidobakteria feses di awal lebih rendah didapatkan peningkatan bifidobakteria yang lebih besar. Secara *invitro* dengan dosis fruktan 1g/hari akan meningkatkan kadar bifidobakteria dan menurunkan jumlah *bacteroides* dan *coliform*.

## Mikroflora dan Kanker

Jumlah dan penyebaran mikroflora dalam saluran cerna merefleksikan besarnya pengaruh terhadap biotransformasi xenobiotik, sintesis, dan aktivasi karsinogen. Jumlah mikroflora dalam usus besar terbanyak di antara saluran cerna lainnya, dan residu makanan dapat bertahan antara 18-68 jam sampai akhirnya dikeluarkan berupa feses. Jenis bakteri anaerob adalah yang terbanyak terdapat di feses tersebut. Peranan mikroflora di kolon sampai terjadinya kanker dapat diterangkan sebagai berikut: 1) Bakteri menghasilkan bahan genotoksik, sehingga feses bersifat mutagenik; 2)

Bakteri akan mengubah suatu bahan yang terdapat dalam makanan menjadi bahan yang bersifat genotoksik dan karsinogenik; 3) Bakteri mengaktifkan bahan yang prokarsinogen menjadi reaktif terhadap DNA.<sup>9</sup>

## Aktivitas Enzim Bakteri dan Kanker

Peranan mikroflora di kolon sebagai promotor terjadinya tumor yang berasal dari bahan makanan dan bahan endogen lainnya telah banyak dilaporkan dalam penelitian.

Enzim Glukuronidase dilepaskan bakteri di kolon sebagai respon atas bahan makanan yang bersifat prokarsinogen yang menghasilkan hidrokarbon aromatik polisiklik. Enzim  $\beta$  glukosidase yang dikeluarkan bakteri akan menghidrolisis glikosidacyasin pada bahan makanan yang bersifat prokarsinogenik menjadi karsinogenik. Secara umum mikroflora bifidobakteri dan laktobasillus memiliki aktivitas enzim yang rendah termasuk dalam peranan perubahan bahan karsinogenik dibandingkan dengan mikroflora anaerob lainnya seperti *Bacteroides*, *Eubacteria*, dan *Clostridia*.<sup>10</sup>

Pada individu dalam populasi yang berisiko tinggi terjadinya kanker kolorektal, terjadi peningkatan yang signifikan bahan yang dikeluarkan mikroba untuk mendegradasi asam sterol. Mikroba ini akan menghidrolisis glukoronida yang terkonjugasi, dan ini menunjukkan hubungan diet dengan mikroflora di usus, dan konsentrasi asam empedu dan sterol neutral di feses. Hill dkk menunjukkan korelasi antara insidens kanker kolon dengan 1) konsentrasi asam empedu di feses; 2) jumlah organisme per gram feses yang menggambarkan aktivitas enzim 7 $\alpha$ -dehidrosilase; 3) konsentrasi asam deoksikolik di feses dan 4) jumlah bakteri klostridia per gram feses.

Adanya asam empedu sekunder dan metabolit kolesterol lainnya, bakteri patogen di kolon dengan bantuan enzim 7 $\alpha$ -dehidrosilase, akan mengubah asam kolik dan chenodeoksikolik menjadi asam deoksikolik dan asam litokolik, dan enzim kolesterol dehidrogenase akan mengubah kolesterol menjadi koprostanol. Bahan-bahan ini akan meningkatkan risiko terjadinya karsinoma di kolon pada pasien dengan polip adenomatous, poliposis, kolitis ulseratif, dan juga pada pasien yang sebelumnya normal.<sup>2</sup>



## Mencegah Inisiasi Kanker

Mekanisme proliferasi sel terhadap timbulnya inisiasi tumor belum jelas diketahui. Diduga bahan prokarsinogen yang dikonsumsi melalui makanan berperan terhadap timbulnya inisiasi kanker. Dengan mengonsumsi probiotik akan mengurangi kemungkinan terjadinya inisiasi kanker kolon dengan mengurangi bahan prokarsinogen tersebut. Proses ini dapat terjadi secara langsung dan tidak langsung.

### 1. Penurunan prokarsinogen secara langsung

Nitrit yang digunakan dalam proses pengolahan makanan, di usus diubah menjadi nitrosamin yang merupakan bahan karsinogen. Pada penelitian secara *invitro* didapatkan bahwa laktobasili akan dapat menurunkan kadar nitrit, namun bagaimana mekanisme metabolisme nitrit oleh laktobasili belum diketahui dengan jelas. Dodds dan Thompson dalam penelitiannya melihat aktivitas enzim nitrit reduktase pada *Lactobacillus delbrueckii subsp. Lactis*. Diduga enzim ini berperan dalam metabolisme nitrit dalam bakteri tersebut. Penurunan kadar nitrit akan mengurangi jumlah nitrit yang diubah menjadi nitrosamin, yang akan mengurangi potensi menjadi suatu bahan prokarsinogen, sehingga proses inisiasi tumor dapat dihindarkan. Penelitian Morotami dan Mutai tahun 1986 dan Orrhage dkk (1994) juga menunjukkan kemampuan dinding bakteri usus mengikat bahan mutagenik yaitu pirolisat.<sup>11</sup>

### 2. Penurunan prokarsinogen secara tidak langsung

Terdapat beberapa enzim bakteri yang dapat diidentifikasi di feses yang disebut sebagai enzim prokarsinogen. Enzim-enzim itu adalah azoreduktase,  $\beta$ -glukuronidase,  $\beta$  glukosidase, nitroreduktase, dan steroid  $7\alpha$  dehidrosilase. Enzim ini berperan dalam proses perubahan prokarsinogen menjadi karsinogen.  $\beta$ -glukosidase menghidrolisis glukosida menjadi aglikon. Pada *cycads* (makanan Jepang) yang mengandung *glucoside cycasin*, di saluran cerna diubah oleh enzim  $\beta$ -glukosidase menjadi aglikon metilazoxymetanol yang bersifat karsinogenik.  $\beta$ -glukuronidase berperan dalam pembentukan suatu aglikon yang bersifat karsinogenik (misalnya 3 hidroksibenzopyrene  $\beta$ -glukoronida menjadi 3-hidroksibenzopyrene

di kolon. Nitroreduktase dan azoreduktase berperan dalam perubahan gugus amin aromatik menjadi nitroso dan *N hidroxycompounds* yang bersifat karsinogen. Steroid  $7\alpha$ - dehidrosilase adalah enzim yang mengubah asam chenodeoksikolik suatu asam empedu primer yang dibentuk dari kolesterol di hati, menjadi asam lithokolik suatu asam empedu sekunder, yang bersifat prokarsinogenik. Tingginya kadar enzim tersebut akan meningkatkan potensi inisiasi karsinogenesis.<sup>12</sup>

Penelitian terhadap tikus memberikan suplementasi yang mengandung *Lactobacillus acidophilus* bersamaan dengan diet tinggi daging. Hasil penelitian menunjukkan penurunan yang signifikan dari enzim glukuronidase, nitroreduktase, dan azoreduktase.<sup>13</sup>

Penelitian Goldin pada manusia, dengan pemberian *Lactobacillus acidophilus* dengan dosis yang lebih tinggi juga dengan diet tinggi daging merah. Hasil penelitian menunjukkan penurunan yang signifikan aktivitas enzim glukuronidase, nitroreduktase, dan steroid  $7\alpha$ -dehidrosilase. Aktivitas enzim azoreduktase juga menurun tetapi tidak signifikan.<sup>12,13</sup>

## Supresi Kanker Insitu

Mekanisme supresi tumor dapat dilihat dari beberapa hasil penelitian. Penelitian Ayebo dkk (1982) dengan pemberian *yogurt* pada anak tikus dengan tumor ascites Ehrlich selama dua minggu, memperlihatkan supresi dari pertumbuhan tumor. Supresi pertumbuhan tumor diukur dari berat tumor, ukuran tumor, dan metastase ke kelenjar. Penelitian Kato dkk (1981), pemberian intraperitoneal *Lactobacillus acidophilus* pada tikus dengan tumor asites Ehrlich, menunjukkan peningkatan aktivitas fagosit makrofag di peritoneal. Hal ini juga terlihat pada penelitian Hashimoto dkk (1984) dan Perdigon dkk (1986), aktivitas makrofag tikus meningkat dengan pemberian Laktobasili. Makrofag selain bersifat bakterisid juga adalah tumorisid, yang mengakibatkan supresi pertumbuhan tumor.<sup>14</sup>

Lee (1989) memberi suplementasi yang mengandung *Lactobacillus acidophilus*, terhadap tikus dengan tumor kolon melalui induksi secara kimiawi. Hasil penelitiannya menunjukkan tumor lebih kecil, aktivitas enzim ornithin dekarboksilase menurun. Efek supresi tumor Laktobasili diduga berasal dari dinding sel



bakteri yang mengandung peptidoglikan. Peptidoglikan yang terdiri atas muramil peptida inilah yang dianggap mensupresi tumor melalui induksi aktivitas imunitas humoral dan selular, yang akan merangsang pelepasan leukosit polimorfonuklear dan makrofag *invivo* dan *invitro*, dan melepaskan metabolit oksigen seperti superoksida dan hydrogen peroksida, yang bersifat tumorisid dan bakterisid.<sup>15</sup>

### Prebiotik

Prebiotik adalah bahan makanan yang tidak mengalami proses pencernaan, tetapi bermanfaat bagi tubuh dengan menstimulasi pertumbuhan dan atau aktivitas bakteri di kolon yang akan memperbaiki kesehatan tubuh.<sup>16</sup> Telah diketahui bahwa mikroflora dalam pencernaan, terutama bifidobakteria dan laktobasili mempunyai manfaat bagi kesehatan, dan berkurangnya jumlah bakteri ini dihubungkan dengan penyakit tertentu, terutama pada usia anak-anak dan usia lanjut. Multipikasi bifidobakteria dan beberapa kuman laktobasili dalam saluran cerna membutuhkan glukosa. Pemberian oligosakarida yang tidak akan dicerna dalam saluran cerna ternyata dapat meningkatkan jumlah bifidobakteria dan bakteri laktobasili lainnya dalam saluran cerna.

Kriteria bahan makanan yang dikelompokkan suatu prebiotik adalah: 1) tidak dihidrolisis ataupun diserap di saluran cerna bagian atas; 2) secara selektif menstimulasi pertumbuhan bakteri yang baik di kolon; dan 3) dapat menekan pertumbuhan dan virulensi bakteri patogen. Bahan makanan yang termasuk dalam prebiotik ialah 1) kelompok oligosakarida seperti: rafinosa, oligosakarida kedelai, fruktooligosakarida, galaktooligosakarida; 2) disakarida seperti laktulosa; 3) golongan poliol seperti laktitol, xilitol, dan manitol.<sup>17</sup>

### Serat

Serat adalah sisa dari dinding sel tanaman dan/atau struktur polisakarida dan lignin dari tanaman yang tidak mengalami proses pemecahan oleh enzim saluran cerna. Serat dibagi atas serat larut air dan serat tidak larut air. Contoh serat larut air adalah pektin, *gum dean mucilage*; serat tidak larut air yaitu selulosa, hemiselulosa dan lignin. Dalam bahan makanan

umumnya kedua jenis ini hampir selalu ada bersamaan, dengan perbandingan yang larut dengan tidak larut kira-kira 1:3. Beberapa keadaan atau penyakit yang timbul akibat rendahnya konsumsi serat adalah konstipasi, obesitas, diabetes, hiperlipidemia, divertikulum kolon, kanker kolon, dan penyakit kardiovaskuler.

Mekanisme serat dalam mengurangi risiko timbulnya kanker kolorektal adalah: 1) Meningkatkan massa feses serta meningkatkan frekuensi buang air besar, sehingga akan menurunkan waktu transit, yang akan mengurangi kontak bahan karsinogen dengan lumen dan mukosa saluran cerna, 2) mengikat asam empedu yang mempunyai potensi karsinogenik, 3) menurunkan pH feses yang akan mengurangi kelarutan asam empedu bebas dan menghambat aktivitas enzim  $7\alpha$ -dehidroksilase, yang mengubah asam empedu primer menjadi asam empedu sekunder (suatu karsinogen), 4) Fermentasi fiber oleh bakteri di kolon akan menghasilkan asam lemak rantai pendek seperti asam butirir, propionat dan asetat. Asam lemak ini merupakan sumber energi sel-sel kolon, merangsang pertumbuhan mukosa kolon, dan menginduksi apoptosis.<sup>18</sup>

### Penutup

Kanker kolorektal merupakan kanker pada usus besar yang meliputi kolon dan rektum. Penyebab pasti kanker kolorektal masih belum diketahui. Diet merupakan salah satu faktor yang signifikan sebagai faktor risiko untuk terjadinya kanker kolorektal di antaranya asupan makanan yang tinggi lemak, protein, dan rendah serat. Diet dan karsinogenesis berarti diet berperan pada proses inisiasi, promosi dan progresivitas kanker.

Perubahan pada sistem tubuh dan konsumsi makanan akan mempengaruhi mikroflora usus, dan perubahan ini dapat dilihat dengan hitung bakteri dan aktivitas enzim bakteri. Kedua parameter ini dapat memberikan gambaran suatu proses karsinogenesis di kolon, dan faktor genetik merupakan faktor yang ikut berperan sampai timbulnya gejala kanker. Probiotik dapat merubah keadaan bakteri dan aktivitas enzim di saluran cerna, dengan meningkatkan bakteri baik, menurunkan aktivitas enzim yang berperan pada perubahan suatu prokarsinogen menjadi karsinogen, sehingga

diharapkan pemberian probiotik akan menurunkan risiko terjadinya kanker kolorektal dalam jangka panjang.

#### Daftar Pustaka

1. Meyerhardt J.A, Niedzwiecki D., Hollis D, Saltz L.B., Hu F.B, Mayer R.J, Nelson H, Whittom R, Hantel A, dan Thomas J, Fuchs C.S (2007) Association of dietary patterns with cancer recurrence and survival in patients with stage III colon cancer, *JAMA*, 298, hal. 754-64
2. Mastromarino A, Reddy B.S, D.V.M., Wynder E.L. (1976) Metabolic epidemiology of colon cancer: enzymic activity of fecal flora. *The American Journal of Clinical Nutrition* 29, hal. 1455-60.
3. Fenton R.G. dan Longo D.L. (1998) Cell biology of cancer dalam *Harrison's of Internal Medicine*. Vol. 1, edisi 14, International edition, Mc Graw Hill Companies, Inc, USA. hal. 505 -12.
4. Hoff P.M., Minsky B.D. dan Skibber J.M. (1993) Cancer of the colon, dalam *Cancer principles & practise oncology* (Freeman S. editors) edisi ke 6, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, USA hal 1216-62.
5. Gill C.I.R. dan Rowland I.R. (2002) Diet and cancer: assessing risk. *Brith. J. Nutr.* 88, Suppl.1. S73 - S87
6. Tjarta A (1996) Onkogenesis, dalam buku *Pencegahan dan deteksi dini penyakit kanker*, Perhimpunan Onkologi Indonesia, Penerbit Universitas Indonesia hal 2-11,
7. Sizer F.S., Whitney E.S. (1997) *Nutrition and disease prevention*, dalam buku *nutrition concepts and controversies 7<sup>th</sup> edition* , Wadsworth Publishing Company, USA hal. 424 -70
8. Potter J.D., Chavez A, Chen J, Luzzi A.F., Hirohata T, James W.P.T (1997) Diet and cancer process, dalam buku *Food, Nutrition and the Prevention of Cancer a Global Perspective*, hal. 54-71
9. Burns A.J. dan Rowland I.R. (2000) Anticarcinogenicity of probiotic and prebiotics. *Curr. Issues Intest. Microbiol* 1(1), 13 - 24.
10. Saito, Y., Takano T, Rowland IR 1992, Effects of soybean oligosaccharide on the human gut microflora in vitro culture. *Microb. Ecol. Health Dis* 5: 105-110.
11. Rafter J. (2001) Lactic acid bacteria and cancer: mechanistic perspective. *Brith. J. Nutr.* 88. Suppl, S89 -94
12. Adachi S. (1999) Lactic acid bacteria and control of tumors, dalam *The lactic acid bacteria in health disease*. Vol. 1, hal. 233 - 255. Department of Bioscience and Biotechnology University of Strathclyde, Glasgow, UK. An Aspen Publication, Gaithersburg, Maryland.
13. Goldin B.R., Gorbach S.L. The Effect of milk and lactobacillus feeding on human bacterial enzyme activity. *Am.J.Clin.Nutr* 198439: 756-61
14. Hashimoto H., Motira H. dan Hosono A. (1996) Effect of administration of milk fermentation with lactobacillus acidophilus LA-2 on fecal mutagenicity and microflora in human intestine. *J. Dairy Sci.* 79, 745 -49
15. Fernandes C.F. dan Shanani K.M. (1990) Anticarcinogenic and immunological properties of dietary lactobacilli. *Journal of Food Protection*. Vol. 53, No.8, 704 -10
16. Gibson G.R. dan Roberfroid M.B. Dietary modulation of the human colonic microbiota. Introducing the concept of probiotics. *J. Nutr.* 1995 125, 1401-12
17. Salminen S., Beno Y., Deighton M.A. dan Gorbach S.L. (1998) Lactic acid bacteria in health and disease, dalam *Lactic acid bacteria microbiology and functional food aspect*. Edisi ke 2 University of Turku, Turku Marcel Dekker, Inc, New York, hal. 211-42.
18. Inkim Y. (2001) *Nutrition and cancer*, dalam *Present knowledge in nutrition* (Bowman B.A dan Russell R.M., editors), edisi ke 8, ILSI Press, Washington DC. hal. 573-87