

Hubungan Konsumsi Daging Merah dan Gaya Hidup Terhadap Risiko Kanker Kolon

Oleh: Tahrir Aulawi¹

Abstract

The Relationship of Red Meat Consumption and the Lifestyle of Colon Cancer Risk

Cancer is a disease characterized by uncontrolled cell division and the ability of these cells to invade other tissues resulting in lysis. Cancer is the third cause of death in the world after cardiovascular diseases and infections as well as being the fifth leading cause of death in Indonesia after cardiovascular disease, infectious, respiratory, and gastrointestinal. Although the consumption of meat is not the only risk factor for colon cancer, but it remains a critically important point to note. Epidemiological and experimental studies indicate that the average consumption of processed red meat 168g/day giving effect ten times more efficient to promote cancer than fresh red meat and red meat consumption < 70 g/week will decrease 5-12% risk of cancer. Instead of white meat (mostly poultry) are not associated with cancer risk, and a high intake of fish brought significant protection against cancer promotion.

Keywords: red meat, lifestyle, and colon cancer

Pendahuluan

Ternak sapi merupakan salah satu ternak yang dapat berperan dalam pemenuhan kebutuhan protein hewani yang sangat dibutuhkan tubuh manusia untuk kesehatan dan pertumbuhan. Daging sapi merupakan komoditas daging yang disukai konsumen Indonesia selain daging ayam, daging kambing/domba, dan lainnya. Alasan-alasan konsumen menyukai daging sapi antara lain karena, pertimbangan gizi, status sosial, pertimbangan kuliner, pengaruh budaya (Joosen *et al*, 2009) dan tingkat pencernaan protein daging sapi mencapai 95-100% dibandingkan pencernaan protein nabati 65-75% (Aberle *et.al*, 2001).

Secara kualitatif daging adalah semua jaringan hewan yang layak digunakan sebagai bahan pangan atau bagian dari karkas sapi yang sehat, disembelih secara halal dan benar serta lazim, aman dan layak dikonsumsi oleh manusia. Secara kuantitatif daging merupakan susunan dari otot yang memiliki struktur, berperan dalam fungsi biologis dan sejumlah lemak yang sesuai dengan selera konsumen (spesifikasi pasar) serta memiliki beberapa karakteristik yang menentukan nilai atau mutu daging sebagai bahan pangan (Aberle *et al.*, 2001).

Menurut Bendall (1971), daging merupakan bagian-bagian tubuh dari semua jenis hewan yang dapat atau layak digunakan untuk bahan makanan termasuk semua hasil proses pengadaaan pabrik yang

berasal dari jaringan hewan (limpa, ginjal, otak dan jaringan-jaringan lain yang dapat dimakan). Aberle *et al.*, (2001), mengungkapkan daging merupakan bagian tubuh yang berasal dari ternak yang dalam keadaan sehat dan cukup umur untuk dipotong, tetapi hanya terbatas pada bagian muskulus skeletal atau lidah, diafragma, jantung dan usofagus, tidak termasuk bibir, moncong, telinga, dengan atau tanpa lemak yang menyertainya serta bagian-bagian dari tulang, urat, urat syaraf dan pembuluh darah. Bechtel (1986) tanduk, kuku dan kulit.

Di era globalisasi yang dicirikan dengan pesatnya perdagangan, industri pengolahan pangan, jasa dan informasi mempengaruhi terhadap gaya hidup dan pola konsumsi daging yang terus meningkat sejalan dengan peningkatan jumlah penduduk, pendidikan, pendapatan masyarakat, taraf hidup dan kesadaran akan nilai gizi. Melalui rekayasa ilmu pengetahuan dan teknologi, selera terhadap produk teknologi pangan tidak lagi bersifat lokal, tetapi menjadi global. Kurun waktu relatif singkat telah diperkenalkan selera makanan *gayalart food* maupun *health food*, hal ini telah merubah budaya makan menjadi tinggi lemak jenuh, garam, pati, gula yang murni, kurang serat dan zat gizi mikro.

Perubahan selera makan tersebut, cenderung menjauhi konsep pola makan seimbang dan beragam, sehingga berdampak negatif terhadap kecukupan

gizi, kesehatan dan meningkatkan radikal bebas yang dapat memicu munculnya penyakit degeneratif. Penyakit degeneratif merupakan penyakit kronis yang tidak menular dan terutama disebabkan oleh faktor endogenus, yaitu metabolisme di dalam tubuh yang tidak normal dan menghasilkan kondisi fisiologis tubuh yang menyimpang. Contoh penyakit ini adalah kanker, arteriosklerosis, diabetes, kegemukan, ineksi saluran pernapasan kronis, alzheimer, parkinson dan lupus. Dari penyakit-penyakit tersebut, khususnya keempat yang pertama, telah banyak diteliti dan disimpulkan berkaitan dengan gaya hidup dan pola konsumsi manusia.

Kanker adalah penyakit yang ditandai dengan pembelahan sel yang tidak terkendali dan kemampuan sel-sel tersebut untuk menyerang jaringan yang lain sehingga mengakibatkan lisis. Kanker merupakan penyebab kematian nomor tiga di dunia setelah penyakit kardiovaskular dan infeksi serta menjadi penyebab kematian nomor lima di Indonesia setelah penyakit kardiovaskuler, infeksi, pernafasan, dan pencernaan. Badan Kesehatan Dunia (WHO) memperkirakan jumlah penderita baru penyakit kanker tahun 2020 meningkat hampir 20 juta penderita, 84 juta orang diantaranya akan meninggal pada sepuluh tahun ke depan jika tidak dilakukan usaha yang memadai.

Meskipun konsumsi daging bukanlah satu-satunya faktor risiko terjadinya kanker kolon, tetapi tetap menjadi titik kritis yang penting untuk diperhatikan dan tulisan ini memfokuskan pada daging merah yang berhubungan terhadap kanker kolon ditinjau dari data epidemiologi dan eksperimental serta solusi yang mungkin dapat dilakukan.

Gaya Hidup dan Penyakit Degeneratif

WHO sebagai badan dunia memprediksi pada tahun 2050 jumlah penduduk dunia yang berusia di atas 60 tahun akan menjadi 2 miliar, sekitar 80 persen dari jumlah tersebut berada di negara-negara berkembang sehingga menambah tantangan kependudukan di masa depan pada negara-negara berpenghasilan menengah rendah. Urbanisasi yang terjadi diikuti dengan penuaan penduduk dan perubahan gaya hidup dan pola konsumsi, sehingga akan menyebabkan penyakit-penyakit kronis termasuk depresi, diabetes, jantung koroner, dan kanker (Parnaud & Corpet, 1997).

Hubungan antara pangan, diet, dan penyakit

degeneratif seperti kanker, diabetes, dan arteriosklerosis telah mulai didokumentasikan secara ilmiah semenjak puluhan tahun yang lalu. Pada tahun 1997, World Cancer Research Fund (WCRF) dan American Institute for Cancer Research (AICR) di bawah otoritas WHO, memulai untuk mempelajari semua artikel ilmiah yang berkaitan dengan penyakit kanker, pangan, dan gizi. Setelah melakukan studi selama 10 tahun dengan mempelajari ribuan artikel dan berdiskusi dengan banyak pakar dalam bidang terkait, tim WHO (2008) mengeluarkan laporan dekade pertama pada tahun 1999 yang berjudul "*Food, nutrition and the prevention of cancer: a global perspective*" setebal 670 halaman. Simpulan yang terpenting dari hasil studi tersebut adalah kanker merupakan penyakit yang dapat dicegah karena penyebab utamanya berasal dari luar tubuh atau *exogenous*.

Tim WCFR/AICR melanjutkan kerja dan mempelajari lebih dari 500 ribu artikel ilmiah, setelah satu dekade kemudian, dihasilkan laporan yang kedua pada tahun 2007 dengan judul "*Food, nutrition, physical activity and the Prevention of Cancer: A Global Perspective*". Laporan ini selain menegaskan kembali pencegahan kanker melalui pangan dan diet yang tepat, juga menekankan hasil-hasil penelitian yang menunjukkan bahwa pemilihan manusia terhadap gaya hidup sehari-hari dapat menurunkan kemungkinan terkena kanker (Santarelli, Pierre, & Corpet, 2008). Kedua laporan ini menghasilkan laporan kebijakan 2009 berupa *Policy and Action for Cancer Prevention* yang memperlihatkan bahwa sebenarnya setiap orang pada setiap lapisan masyarakat dapat membantu mempermudah pemilihan pola pangan dan gaya hidup oleh sesama manusia lain untuk memaknai setiap hari dalam kehidupannya.

Laporan kedua WHO (2008) berisi delapan rekomendasi umum dengan dua golongan khusus. Rekomendasi pertama adalah tentang lemak tubuh yang disarankan dijaga agar tidak terakumulasi dengan cara menjaga berat badan untuk senantiasa berada pada skala yang sesuai dengan indeks massa tubuh (*body mass index/BMI*) dan tinggi badan. Sebagai golongan publik, diharapkan usaha untuk mempertahankan atau jika dapat menurunkan angka individu gemuk dalam kurun waktu 10 tahun mendatang. Sedangkan untuk perorangan, disarankan untuk memperhatikan pertumbuhan berat badan sesuai grafik pertumbuhan dan mempertahankan BMI normal mulai umur 21

tahun. BMI merupakan hasil pembagian berat badan (kg) dengan tinggi badan (m^2).

Rekomendasi kedua, aktivitas fisik menjadi fokus, gaya hidup yang kurang bergerak menjadi gol publik untuk diturunkan sebesar separuh setiap sepuluh tahun dengan taraf aktivitas fisik (TAF) sebesar 1.6. TAF diperoleh dari perhitungan energi total dibagi dengan energi basal, yaitu energi yang dikeluarkan dalam keadaan tidur, sedangkan untuk gol perorangan disarankan untuk mulai rajin bergerak sedikitnya setara jalan cepat 30 menit setiap hari. Jika kebugaran membaik, aktivitas dapat dinaikkan sampai setara jalan cepat 60 menit setiap hari. Aktivitas fisik tidak semua dalam bentuk olah raga, tetapi dapat berupa melakukan pekerjaan rumah tangga, berjalan sebagai transportasi, bermain dan sebagainya.

Rekomendasi ketiga disarankan untuk membatasi konsumsi makanan olahan yang berenergi tinggi dan menghindari minuman bergula. Gol untuk publik adalah densitas energi diet diturunkan menjadi rata-rata 125 kkal per 100 gr makanan. Populasi rata-rata yang mengkonsumsi minuman bergula turun sebesar 50 persen. Rekomendasikan perorangan dengan cara memperjarang mengkonsumsi makanan berkalori tinggi seperti biskuit, kue tart, mentega, margarin dan menghindari minuman bergula serta kurangi mengkonsumsi makanan siap saji (*fast food*).

Rekomendasi keempat menekankan pada peningkatan konsumsi sayuran tidak berpati dan buah-buahan sebanyak 600 gr per hari. Biji-bijian yang tidak diolah (bukan tepung) dan polong-polongan atau kacang-kacangan sebagai sumber protein dengan densitas energi rendah, volume besar (banyak mengandung serat, vitamin dan mineral) yang bersifat mengenyangkan sebaiknya dikonsumsi dalam jumlah cukup banyak, sehingga menghasilkan konsumsi serat sebanyak 25 gr per hari. Rekomendasi untuk perorangan, disarankan agar mengkonsumsi sedikitnya 400 gr sayuran dan buah-buahan dari berbagai jenis secara bervariasi setiap hari untuk memasok zat-zat gizi yang dibutuhkan dan fitokimia yang bermanfaat dalam meningkatkan fungsi biologis tubuh (pangan fungsional).

Rekomendasi kelima menekankan pentingnya mengurangi konsumsi daging merah (daging yang berasal dari sapi, babi, kambing dan domba) dan olahannya (sisis, ham, barbeku dan daging kornet), terutama olahan daging yang mengandung Bahan Tambahan Pangan (BTP) kimia seperti nitrat dan nitrit

yang telah diketahui dapat memacu terjadinya kanker pada hewan percobaan dan manusia. Karena daging sebagai sumber asam lemak tidak jenuh dengan rasio asam lemak tidak jenuh (*polyunsaturated fatty acid*) terhadap asam lemak jenuh (*saturated fatty acid*) tinggi berhubungan dengan kadar prostaklandin yang merupakan salah satu senyawa pemicu inflamasi dan diduga berhubungan dengan kejadian kanker kolon pada mereka yang lebih banyak mengkonsumsi daging merah, baik yang dimasak atau dikonsumsi mentah.

Rekomendasi keenam menitikberatkan pada penurunan konsumsi alkohol. Satu gelas minuman beralkohol dapat mengandung 10-15 gr alkohol. Oleh karena itu, disarankan untuk tidak meminum minuman beralkohol lebih dari dua gelas perhari. Rekomendasi ketujuh menitik beratkan pada pengawetan, pengolahan dan penyiapan makanan. Tim menyarankan untuk membatasi konsumsi garam dan menghindari produk-produk kacang dan sereal yang berjamur dan berpotensi mengeluarkan *aflatoksin*. Konsumsi garam dapur atau sodium, natrium (Na) atau NaCl masyarakat dunia merupakan faktor pengganggu kesehatan yang paling banyak disoroti.

Rekomendasi kedelapan mengkonsumsi suplemen (tambahan zat gizi berupa vitamin, serat, mineral dan komponen bioaktif atau fitokimia yang diekstrak dari bahan pangan dan dikemas dalam bentuk pil, kapsul, emulsi ataupun tonikum) untuk mencegah penyakit degeneratif.

Hubungan Daging Merah dan Kanker

WCRF & AICR (2009) membuat rekomendasi untuk menghindari konsumsi daging olahan dan membatasi konsumsi daging merah menjadi $\leq 500g$ /minggu. Hal ini dilakukan untuk menekan dan mencegah terjadinya penyakit degeneratif. Menurut (Bingham & Riboli, 2004), korelasi antara kematian kanker dan diet sangat kuat di tingkat internasional: kanker kolorektal sering terjadi di negara-negara Barat yang cenderung mengkonsumsi daging merah, sebaliknya jarang terjadi di negara-negara yang kurang mengkonsumsi daging merah, walau banyak faktor gaya hidup dan pola konsumsi di masing-masing negara yang dapat mempengaruhi.

Ribuan publikasi hasil studi epidemiologi dalam rentang waktu puluhan tahun dilihat secara metanalisis (pendekatan statistik dengan cara

mengumpulkan semua data dari studi epidemiologi yang dipublikasikan untuk menghasilkan sebuah studi tunggal) melaporkan hubungan antara konsumsi daging merah (mentah maupun olahan) dan gaya hidup terhadap risiko kanker kolon (Norat & Riboli, 2001; Norat *et al.*, 2002; Larsson & Wolk, 2006).

Pierre *et al.*, (2006) mengungkapkan bahwa lima peringkat kanker yang sering dialami pria adalah kanker prostat (33%), bronkus (13%), kolon dan rektum (11%), urinaria (6%), dan kanker kulit (4%). Sedangkan pada wanita, lima peringkat kanker yang sering dialami adalah kanker payudara (32%), bronkus (12%), kanker kolon dan rektum (11%), kanker uterus (6%) dan kanker ovarium (4%).

Daging merah olahan dan atau diawetkan kemudian dikonsumsi rata-rata 168g/hari memberikan efek sepuluh kali lebih efisien untuk mempromosikan kanker daripada daging merah segar (Norat *et al.*, 2002; Larsson and Wolk, 2006; Cross, *et al.*, 2010) dan mengkonsumsi daging merah <70g/minggu akan menurunkan 5-12% risiko terhadap kanker (WCRF dan AICR, 2009). Sebaliknya mengkonsumsi "Daging putih", sebagian besar unggas, tidak terkait dengan risiko kanker, dan asupan tinggi ikan membawa perlindungan yang signifikan terhadap promosi kanker. Sementara LeMarchand and Hankin (2002) menyimpulkan bahwa studi epidemiologi hubungan daging merah dengan kanker dengan proses pengolahan dan suhu di atas 100°C memicu terjadinya karsinogen sehingga mempromosikan terjadinya kanker.

Menurut WCRF and AICR (2007) mengungkapkan bahwa faktor-faktor berikut diduga mengurangi risiko kanker kolon adalah aktivitas fisik, makanan yang mengandung serat, bawang putih, kalsium dan susu. Sementara yang diduga memicu terjadinya kanker selain gaya hidup, daging merah segar dan olahan adalah minuman beralkohol, kegemukan perut dan merokok. Hal ini dapat dilihat pada Tabel 1 yang menunjukkan bahwa besarnya pengaruh daging merah pada kanker kolon hampir sama dengan faktor-faktor lain.

Tabel 1. Summary estimates of relative risk on colorectal cancer, from cohort studies meta-analysis

Factor	Evidence strength ^a	Percent change ^b	Summary RR ^c	Signif ^d	per
Abdominal fatness ^e	C	30	1.30	*	0.1 W-to-H
Red meat	C	29	1.29	*	100 g/d
Garlic	P	27	0.73	*	high vs. low
Alcohol	C	27	1.27	*	30 g/d
Smoking ^e	C	25	1.25	*	ever vs. never
Processed meat	C	21	1.21	*	50 g/d
Body fatness ^e	C	15	1.15	*	5 kg/m ²
Dietary fiber	P	10	0.90	*	10 g/d
Adult attained height	C	9	1.09	*	5 cm
Milk	P	6	0.94	NS	1 serving/d
Calcium	P	2	0.98	MS	200 mg/d

a- C, convincing; P, probable. Factors with limited/suggestive evidence are not reported in Table 1.
 b- Percent change = 100 times the absolute value of (RR-1)
 c- Summary estimates of Relative Risk were extracted from the WCRF-AICR 2007 report, except value for smoking, not reported in the report, and extracted from a recent meta-analysis (Botten, *et al.*, 2008).
 d- Significance: * the 95% confidence interval excludes 1.00; NS, non significant; MS, marginally significant (1.00 is the upper value of the confidence interval)
 e- Abdominal fatness measured by the Waist-to-Hip ratio, and body fatness by the Body Mass Index.

Hipotesis mekanistik terhadap kanker kolon

Beberapa hipotesis mekanistik dapat menjelaskan bagaimana daging merah segar dan olahan dapat meningkatkan risiko terjadinya kanker kolon, yaitu: di dalam daging merah diduga mengalami kelebihan lemak, kelebihan protein, kelebihan zat besi, atau panas yang tinggi akibat mutagen. Faktor-faktor tersebut diduga dapat berpengaruh terhadap daging olahan yang mengalami penambahan nitrat dan nitrit selama proses pengawetan (Alexander and Cushing, 2010). Pengaruh daging merah terhadap kanker dapat dilihat pada gambar 1.

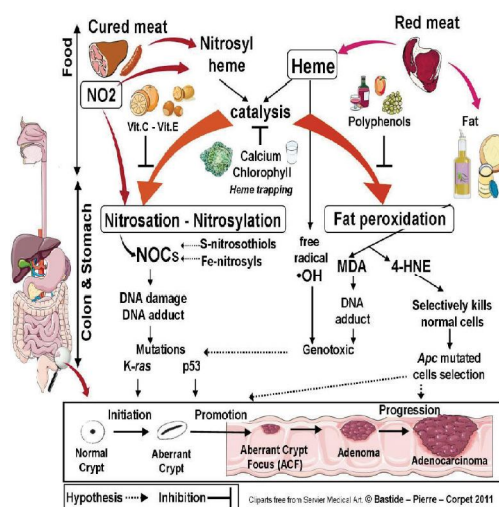
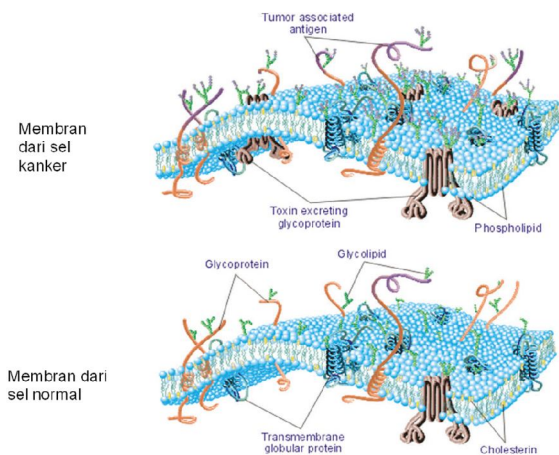


Fig. 1. Catalytic effect of heme iron on fat peroxidation and N-nitrosation, and their inhibition by dietary means. Consequences for the development of colorectal cancer. Reprinted with modifications from *Cancer Prevention Research* (Bastide *et al.*, 2011).

Heme iron catalyzes nitrosation and fat peroxidation. End products are N-nitroso compounds (NOCs), malondialdehyde (MDA) and 4-hydroxy-nonenal (4-HNE). These pathways explain, at least in part, the promoting effect of red and cured meat on colorectal cancer. The catalytic effects of heme iron can be inhibited by trapping heme with calcium carbonate or chlorophyll. The endogenous formation of NOCs is inhibited by vitamin C and E. Ongoing studies suggest that specific polyphenols can inhibit fat peroxidation and/or nitrosation.

Peningkatan lemak akan menstimulasi sekresi asam empedu yang bertindak sebagai surfaktan agresif pada mukosa, sehingga menstimulasi proliferasi (Bruce, 1987). Selain itu, lemak memicu terjadinya obesitas yang pada gilirannya meningkatkan resistensi insulin dan perubahan terkait dalam darah (glukosa tinggi, asam lemak bebas, insulin dan IGF1) (Alexander and Cushing, 2010): faktor-faktor yang beredar meningkatkan proliferasi dan apoptosis dari sel-sel pra-kanker, sehingga mempromosikan pertumbuhan tumor (Calle & Kaaks, 2004). Perbedaan membran dari sel normal dan membran sel kanker dapat dilihat pada gambar berikut.

Gambar 2. Membran sel normal dan membran sel yang terkena kanker



Kelebihan protein akan dilakukan fermentasi di dalam usus besar yang menghasilkan amina, fenol, dan H₂S yang beracun pada mukosa (Visek & Clinton, 1991), sementara besi (Fe) akan menginduksi produksi radikal bebas genotoksik di dalam saluran kolon sehingga meningkatkan ukuran tumor tanpa mempromosikan terjadinya adenoma (Nelson, 2001), dan endogen N-nitrosasinya senyawa seperti N nitrosamines karsinogenik (Bingham *et al.*, 1996). Terakhir, memasak daging pada suhu tinggi atau api terbuka (misalnya, menggoreng atau memanggang) menghasilkan amina heterosiklik dan hidrokarbon

aromatik polisiklik, yang potensial karsinogen (Sugimura *et al.*, 2004).

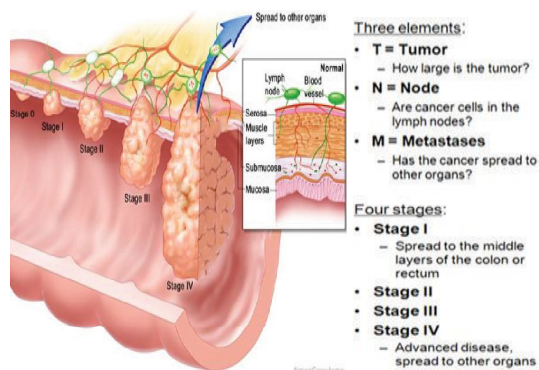
Ayam panggang dan goreng mengandung amina heterosiklik lebih banyak daripada daging sapi, namun asupan daging unggas tidak berhubungan dengan risiko kanker. Hal tersebut menunjukkan bahwa amina heterosiklik yang terbentuk pada pengolahan daging ayam belum berpotensi karsinogenik yang sama dibanding pengolahan daging sapi, dan beberapa orang lebih rentan, karena polimorfisme genetik atau mikrobiologi usus (LeMarchand and Hankin, 2002).

Studi Kanker kolon pada hewan pengerat

Tikus yang mengkonsumsi lemak dan atau protein sangat tinggi akan mempromosikan terjadinya karsinogenesis (Reddy, Narisawa, & Weisburger, 1976). Tikus yang diberi konsumsi daging mentah dan panggang (20%) tidak mempengaruhi terjadinya tumor dibandingkan yang mengkonsumsi kasein (Clinton *et al.*, 1979), tetapi jika dinaikkan menjadi 23% akan mempromosikan terjadinya tumor pada tikus yang diberi konsumsi kasein (McIntosh *et al.*, 1995) dan pemberian daging 24% akan meningkatkan jumlah polip di jejunum tikus dibandingkan kontrol (Mutanen, Pajari, & Oikarinen, 2000).

Sementara tikus yang diberi konsumsi daging (50%, rendah lemak) akan terlihat mempromotor terjadinya tumor dibandingkan tikus yang mengkonsumsi kasein dalam jumlah yang sama (Lai *et al.*, 1997). Anehnya, tikus yang diberi konsumsi daging yang dimasak sebesar 60% (tinggi lemak) secara signifikan memberikan perlindungan terhadap terjadinya karsinogenesis pada usus dibandingkan dengan kontrol kasein (Pence *et al.*, 1995). Sebaliknya dalam konteks daging rendah lemak akan menstimulasi peningkatan terjadinya risiko kanker (Pence *et al.*, 1998).

Gambar 3. Tahapan terbentuknya kanker kolon



Zat besi heme

Asam amino merupakan prekursor dari banyak senyawa kompleks nitrogen yang penting dalam fungsi fisiologis. Porphirin salah satu dari kompleks tersebut yang merupakan senyawa siklik, berperan membentuk heme (senyawa kompleks protoporphirin dengan atom besi (fero/ Fe^{2+} dan feri/ Fe^{3+}) yang merupakan gugus prostetik berbagai protein seperti hemoglobin, mioglobin, katalase, peroksidase, sitokrom c dan triptofan pirolase) dan klorofil. Bagian organik protoporphirin tersusun dari empat cincin pirol. Keempatnya terikat satu sama lain melalui jembatan metenil, membentuk cincin tetrapirrol. Empat rantai samping metil, dua rantai samping vinil dan dua rantai samping propionil yang terikat kecincin tetrapirrol. Sebagai gugus prostetik dari banyak protein, heme membentuk sejumlah heme protein yang secara terus menerus mengalami proses sintesa dan degradasi. Sebagai contoh, 6 sampai 7 gram hemoglobin disintesa setiap hari untuk menggantikan heme yang hilang dalam proses katabolisme. Pembentukan dan pemecahan komponen porfirin dari hemoglobin berperan dalam menjaga keseimbangan nitrogen tubuh (Weinberg, 1996).

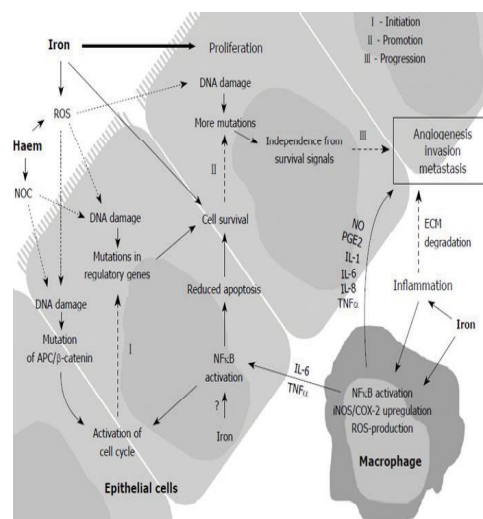
Sejumlah kelainan dapat terjadi selama proses sintesis porfirin, kemudian membentuk pigmen empedu yaitu bilirubin. Gangguan dalam metabolisme bilirubin selanjutnya memunculkan keadaan klinis yang sering dijumpai yaitu ikterus. Ikterus disebabkan adanya kenaikan kadar bilirubin karena sintesanya yang berlebih atau gangguan ekskresinya, biasanya muncul pada sejumlah penyakit yang berkisar dari anemia hemolitik hingga hepatitis serta penyakit kanker pankreas.

Studi epidemiologi menunjukkan bahwa zat besi heme pada daging merah olahan berperan utama dalam promosi tahap awal terjadinya karsinogenesis kanker kolon sepuluh kali lipat dibandingkan daging merah segar (Sawa *et al.*, 1998; Sesink *et al.*, 1999; Pierre *et al.*, 2004; Alexander and Cushing, 2010 dan Bastide, Pierre, & Corpet, 2011), tetapi akan ditekan jika kandungan ion kalsium fosfat tinggi (Allam *et al.*, 2011) dan klorofil (De Vogel *et al.*, 2005) di dalam darah yang mampu mengikat zat besi heme (molekul hidrofobik dengan rantai samping polar) dengan keselarasan antara kelompok anionik dan kalsium (Sesink *et al.*, 2001; van der Veere *et al.*, 1995).

Hubungan zat besi heme daging terhadap terjadinya kanker diduga ada tiga jalur independen:

pertama jalur lemak peroksidasi, *kedua* jalur N-nitroso (Bingham *et al.*, 1996; Bastide *et al.*, 2011) yang dihubungkan dengan ekskresi biomarker peroksidasi lemak atau 1,4 - *dihydroxynonane mercapturic acid* (DHN-MA) yang mampu meningkatkan ekskresi urin (Pierre *et al.*, 2004; Santarelli *et al.*, 2010). Oksidasi asam lemak tak jenuh ganda oleh hemoglobin menyebabkan pembentukan radikal peroxy (Sawa, *et al.*, 1998) dengan molekul aldehida malondialdehid (MDA) dan 4-hydroxynonenal (4-HNE) (beracun) yang mengikat DNA kemudian membentuk mutagen yang *adduct* (Marnett, 2000) dan membentuk O^6 -carboxymethyl and O^6 -methylguanine (O^6 -CMG) (Lewin *et al.*, 2006; Michelle *et al.*, 2006), sehingga 4-HNE mampu menginduksi terjadinya apoptosis dan sel-sel normal menjadi lisis (Pierre *et al.*, 2007; Cross *et al.*, 2007). Hubungan zat besi heme penstimulan terjadinya kanker disajikan pada gambar berikut.

Gambar 4. Mekanisme zat besi menstimulan terjadinya kanker



Jalur ketiga menjelaskan efek daging merah: efek langsung dari heme pada sel kolon terhadap stimulasi tumor. Mekanisme ini telah banyak diteliti dan diuji secara *in vitro* terhadap studi yang menghubungkan antara zat gizi besi dengan kejadian kanker. Gleib, *et al.*, (2006) dan Ishikawa, (2010) mengungkapkan bahwa heme dapat menginduksi kerusakan DNA manusia di dalam sel kolon, melalui hidrogen peroksida yang dihasilkan oleh hemeoxygenase dan dapat dihambat oleh Zn-protoporphirin.

Kesimpulan

1. Studi epidemiologi dan eksperimental menunjukkan bahwa mengonsumsi daging merah olahan rata-rata 168g/hari memberikan efek sepuluh kali

lebih efisien untuk mempromosikan kanker daripada daging merah segar dan mengkonsumsi daging merah <70g/minggu akan menurunkan 5 - 12% risiko terhadap kanker. Sebaliknya mengkonsumsi daging putih (sebagian besar unggas) tidak terkait dengan risiko kanker, dan asupan tinggi ikan membawa perlindungan yang signifikan terhadap promosi kanker.

2. Zat besi heme pada daging merah merupakan penyebab utama promosi terjadinya kanker.
3. Menaikkan jumlah kalsium dan mengubah sistem pengolahan daging atau memilih zat aditif baru akan menurunkan risiko kanker kolon tanpa kehilangan manfaat gizi dan kenikmatan mengkonsumsi daging.

Catatan: (Endnotes)

- 1 Tahrir Aulawi, S.Pt, M.Si. adalah Dosen Fakultas Pertanian dan Peternakan UIN Suska Riau.

Daftar Referensi

- Aberle ED, JC Forrest, DE Gerrard and Edward WM. (2001). Principles of Meat Science. 25th Anniversary Edition. Printed in the United States of America.
- Alexander DD and Cushing CA. (2010). Red meat and colorectal cancer: a critical summary of prospective epidemiologic studies. *Obes Rev*, DOI: 10.1111/j.1467-789X.2010.00785.x.
- Allam O, Bahaud D, Tache S, Naud N, Corpet DE, and Pierre FH. (2011). Calcium carbonate suppresses haem toxicity markers without calcium phosphate side effects on colon carcinogenesis. *Br J Nutr*, 105 (3), 384-392.
- Bastide NM, Pierre FH and Corpet DE. (2011). Heme iron from meat and risk of colorectal cancer: A meta-analysis and a review of the mechanisms involved. *Cancer Prev Res (Phila)*, 4 (2), 177-184.
- Bechtel PJ. (1986). Muscle development and contractile proteins. *Muscle as Food*. PJ Bectel. Ed. New York: Academic Press. Pp. 1-35.
- Bendall JR. (1971). *Muscles, molecules and movement*. New York: American Elsevier Publishing Company, Inc. Pp. 131-357.
- Bingham S and Riboli E. (2004). Diet and cancer - The European prospective investigation into cancer and nutrition. *Nature Reviews Cancer*, 4 (3), 206-215.
- Bingham SA, Pignatelli B, Pollock JRA, Ellul A, Malaveille C, Gross G, Runswick S, Cummings JH and Oneill IK. (1996). Does increased endogenous formation of N-nitroso compounds in the human colon explain the association between red meat and colon cancer? *Carcinogenesis*, 17 (3), 515-523.
- Bruce WR. (1987). Recent hypotheses for the origin of colon cancer. *Cancer Res*, 47, 4237-4242.
- Calle EE and Kaaks R. (2004). Overweight, obesity and cancer: epidemiological evidence and proposed mechanisms. *Nat Rev Cancer*, 4 (8), 579-591.
- Clinton SK, D. R., Anderson DB, Truex CR, Imrey PB, Visek WJ. (1979). 1,2-dimethylhydrazine induced intestinal cancer in rats fed beef or soybean protein. *Nutrition reports international*, 20, 335-342.
- Cross AJ, Ferrucci LM, Risch A, Graubard BI, Ward MH, Park Y, Hollenbeck AR, Schatzkin A and Sinha R. (2010). A large prospective study of meat consumption and colorectal cancer risk: an investigation of potential mechanisms underlying this association. *Cancer Res*, 70 (6), 2406-2414.
- Cross AJ, Leitzmann MF, Gail MH, Hollenbeck AR, Schatzkin A and Sinha R. (2007). A prospective study of red and processed meat intake in relation to cancer risk. *PLoS Med*, 4 (12), e325.
- De Vogel J, Jonker-Termont DS, Katan MB and Van der Meer R. (2005). Natural chlorophyll but not chlorophyllin prevents heme-induced cytotoxic and hyperproliferative effects in rat colon. *J Nutr*, 135 (8), 1995-2000.
- Glei M, Klenow S, Sauer J, Wegewitz U, Richter K and Pool-Zobel BL. (2006). Hemoglobin and heme induce DNA damage in human colon tumor cells HT29 clone 19A and in primary human colonocytes. *Mutat Res*, 594 (1-2), 162-171.
- Ishikawa S, Tamaki S, Ohata M, Arihara K and Itoh M. (2010). Heme induces DNA damage and hyperproliferation of colonic epithelial cells via hydrogen peroxide produced by heme oxygenase: a possible mechanism of heme-induced colon cancer. *Mol Nutr Food Res*, 54 (8), 1182-1191.

- Joosen AM, Kuhnle GG, Aspinall SM, Barrow TM, Lecommandeur E, Azqueta A, Collins AR and Bingham SA. (2009). Effect of processed and red meat on endogenous nitrosation and DNA damage. *Carcinogenesis*, 30 (8), 1402-1407.
- Lai C, Dunn DM, Miller MF and Pence BC. (1997). Non-promoting effects of iron from beef in the rat colon carcinogenesis model. *Cancer Letters*, 112 (1), 87-91.
- Larsson SC and Wolk A. (2006). Meat consumption and risk of colorectal cancer: a meta analysis of prospective studies. *Int J Cancer*, 119 (11), 2657-2664.
- LeMarchand L and Hankin JH. (2002). Well-done red meat, metabolic phenotypes and colorectal cancer in Hawaii. *Mutation Research*, 506-507, 205-214.
- Lewin MH, Bailey N, Bandaletova T, Bowman R, Cross AJ, Pollock J, Shuker DE and Bingham SA. (2006). Red meat enhances the colonic formation of the DNA adduct O⁶-carboxymethylguanine: implications for colorectal cancer risk. *Cancer Res*, 66 (3), 1859-1865.
- Marnett LJ. (2000). Oxyradicals and DNA damage. *Carcinogenesis*, 21 (3), 361-370.
- McIntosh GH, Regester GO, Leleu RK, Royle PJ and Smithers GW. (1995). Dairy proteins protect against dimethylhydrazine-induced intestinal cancers in rats. *Journal of Nutrition*, 125 (4), 809-816.
- Michelle HL, Nina B, Tanya B, Richard B, Amanda JC, Jim P, David EG. Shuker and Sheila AB. (2006). Red Meat Enhances the Colonic Formation of the DNA Adduct O⁶-Carboxymethyl Guanine: Implications for Colorectal Cancer Risk. *J. Cancer Research* 2006;66 (3) 1859-1865.
- Mutanen M, Pajari AM and Oikarinen SI. (2000). Beef induces and rye bran prevents the formation of intestinal polyps in apc(min) mice: relation to betacatenin and PKC isozymes. *Carcinogenesis*, 21 (6), 1167-1173.
- Nelson RL. (2001). Iron and colorectal cancer risk: human studies. *Nutrition Reviews*, 59 (5), 140-148.
- Norat T and Riboli E. (2001). Meat consumption and colorectal cancer: a review of epidemiologic evidence. *Nutrition Reviews*, 59 (2), 37-47.
- Norat T, Lukanova A, Ferrari P and Riboli E. (2002). Meat consumption and colorectal cancer risk: dose-response meta-analysis of epidemiological studies. *International Journal of Cancer*, 98 (2), 241-256.
- Parnaud G and Corpet DE. (1997). Colorectal cancer: controversial role of meat consumption. *Bulletin du Cancer*, 84 (9), 899-911.
- Pence BC, Butler MJ, Dunn DM, Miller MF, Zhao C and Landers M. (1995). Non promoting effects of lean beef in the rat colon carcinogenesis model. *Carcinogenesis*, 16 (5), 1157-1160.
- Pence BC, Landers M, Dunn DM, Shen CL and Miller MF. (1998). Feeding of a well-cooked beef diet containing a high heterocyclic amine content enhances colon and stomach carcinogenesis in 1,2-dimethylhydrazine-treated rats. *Nutrition and Cancer*, 30 (3), 220-226.
- Pierre F, Freeman A, Tache S, Van der Meer R and Corpet DE. (2004). Beef meat and blood sausage promote the formation of azoxymethane-induced mucin-depleted foci and aberrant crypt foci in rat colons. *Journal of Nutrition*, 134 (10), 2711-2716.
- Pierre F, Peiro G, Tache S, Cross AJ, Bingham SA, Gasc N, Gottardi G, Corpet DE and Gueraud F. (2006). New marker of colon cancer risk associated with heme intake: 1,4-dihydroxynonane mercapturic Acid. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 15(11), 2274-2279.
- Pierre F, Tache S, Gueraud F, Rerole AL, Jourdan ML and Petit C. (2007). Apc mutation induces resistance of colonic cells to lipoperoxide-triggered apoptosis induced by faecal water from haem-fed rats. *Carcinogenesis*, 28 (2), 321-327.
- Reddy BS, Narisawa T and Weisburger JH. (1976). Effect of a diet with high levels of protein and fat on colon carcinogenesis in F344 rats treated with 1,2-dimethylhydrazine. *J Natl Cancer Int*, 57 (3), 567-569.

- Santarelli RL, Pierre F and Corpet DE. (2008). Processed meat and colorectal cancer: a review of epidemiologic and experimental evidence. *Nutr Cancer*, 60 (2), 131-144.
- Santarelli RL, Vendevre JL, Naud N, Tache S, Gueraud F, Viau M, Genot C, Corpet DE and Pierre FH. (2010). Meat processing and colon carcinogenesis: cooked, nitrite-treated, and oxidized high-heme cured meat promotes mucin-depleted foci in rats. *Cancer Prev Res (Phila)*, 3 (7), 852-864.
- Sawa T, Akaike T, Kida K, Fukushima Y, Takagi K and Maeda H. (1998). Lipid peroxy radicals from oxidized oils and heme-iron: implication of a high-fat diet in colon carcinogenesis. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*, 7 (11), 1007-1012.
- Sesink ALA, Termont DSML, Kleibeuker JH and Van der Meer R. (1999). Red meat and colon cancer: the cytotoxic and hyperproliferative effects of dietary heme. *Cancer Research*, 59 (22), 5704-5709.
- Sesink ALA, Termont DSML, Kleibeuker JH and Van der Meer R. (2001). Red meat and colon cancer: dietary haem-induced colonic cytotoxicity and epithelial hyperproliferation are inhibited by calcium. *Carcinogenesis*, 22 (10), 1653-1659.
- Sugimura T, Wakabayashi K, Nakagama H and Nagao M. (2004). Heterocyclic amines: Mutagens/carcinogens produced during cooking of meat and fish. *Cancer Sci*, 95 (4), 290-299.
- Van der Veere CN, Schoemaker B, van der Meer R, Groen AK, Jansen PM and Oude Elferink RPJ. (1995). Rapid association of unconjugated bilirubin with amorphous calcium phosphate. *J. Lipid Res.*, 36, 1697-1707.
- Vissek WJ and Clinton SK. (1991). Dietary Protein and Cancer. *Cancer and Nutrition*, 7, 103-124.
- World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research (WCRF/AICR). (1997). *Food, nutrition and the prevention of cancer: a global perspective*. Washington DC.
- WCRF/AICR. (2007). *Food, nutrition, physical activity, and the prevention of cancer: a global perspective*. WCRF and AICR, Washington DC, 1-537.
- WCRF/AICR. (2009). *Policy and Action for Cancer Prevention*. WCRF and AICR, Washington DC, 1-400.
- Weinberg ED. (1996). *The role of iron in cancer. Review*. Department of Biology and Program in Medical Sciences, Indiana University Bloomington. IN 47405 USA. *European Journal of Cancer Prevention*. Vol 5. 1996.
- WHO. (2008). *2008-2013 Action Plan for the Global Strategy for the Prevention and Control of Noncommunicable Diseases*. WHO Press. Geneva. Switzerland.
- WHO. (2008). *The World Health Report 2008: Primary health care now more than ever*. WHO Press. Geneva. Switzerland.