

OAINS sebagai Kemoprofilaksis Kanker Kolorektal

Intan Siti Hulaima², Novita Carolia¹

¹Bagian Farmakologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

²Mahasiswa, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

Abstrak

Traktus gastrointestinal memiliki fungsi untuk memperoleh molekul-molekul yang diperlukan dari makanan untuk pertahanan, pertumbuhan, dan kebutuhan energi tubuh. Kanker kolorektal merupakan tumor ganas pada mukosa kolon dan rektum (bagian dari traktus gastrointestinal) yang merupakan keganasan tersering keempat di dunia dengan perkiraan kasus baru 1.023.000 dan kematian lebih dari 600.0000 tiap tahun. Kanker yang paling banyak ditemukan di negara maju ini perlahan menjadi salah satu kanker tersering di negara berkembang termasuk Indonesia. Pada orang-orang yang berisiko kanker kolorektal biasanya dianjurkan kolektomi kolorektal yang dapat menimbulkan sejumlah implikasi. Inflamasi memegang peranan penting dalam karsinogenesis kanker kolorektal sporadis pada orang Indonesia. Kadar prostaglandin yang meningkat akibat peningkatan aktivitas enzim siklooksigenase (COX) dapat menginduksi karsinogenesis. Kadar enzim COX-2 dan prostaglandin ditemukan dalam konsentrasi yang berlebih pada penderita kanker kolorektal. Obat Anti Inflamasi Non Steroid (OAINS) bekerja melalui penghambatan enzim siklooksigenase (COX) sehingga menurunkan sintesis prostaglandin. OAINS diklasifikasikan menjadi COX non-selektif, COX-2 preferensial dan COX-2 selektif. Sehingga beberapa OAINS dari golongan tertentu dapat digunakan sebagai kemoprofilaksis kanker kolorektal.

Kata kunci: kanker kolorektal, kemoprofilaksis, OAINS, siklooksigenase

NSAIDs as Colorectal Cancer Chemoprophylaxis

Abstract

Gastrointestinal tract has a function to obtain the necessary molecules from the food to the defense, the growth and the body's energy needs. Colorectal cancer is a malignant tumor of the colonic mucosa and rectum (part of the gastrointestinal tract), which is the fourth most common malignancy in the world with an estimated 1.023 million new cases and over 600,000 deaths each year. This cancer is most commonly found in developed countries but slowly become one of the most common cancers in developing countries, including Indonesia. In people who are at risk of colorectal cancer colorectal colectomy is usually recommended but this can lead to a number of implications. Inflammation plays an important role in carcinogenesis of sporadic colorectal cancer in Indonesian population. Prostaglandin levels increased due to increased activity of the enzyme cyclooxygenase (COX) can induce carcinogenesis. Levels of the enzyme COX-2 and prostaglandin found in excessive concentrations in patients with colorectal cancer. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) work by inhibiting the enzyme cyclooxygenase (COX) thereby reducing the synthesis of prostaglandins. NSAIDs are classified into non-selective COX, COX-2 preferential and selective COX-2. So some NSAIDs of certain groups can be used as chemoprophylaxis of colorectal cancer.

Keywords: chemoprophylaxis, colorectal cancer, cyclooxygenase, OAINS

Korespondensi: Intan Siti Hulaima, alamat Jl. Abdul Muis 14B Bandar Lampung, HP 08217439-961, e-mail intanshulaima@gmail.com

Pendahuluan

Traktus gastrointestinal terdiri atas rongga mulut, esophagus, lambung, usus halus (duodenum, ileum, yeyunum) dan usus besar (colon), rektum, anus serta kelenjar liur, hati dan pancreas yang memiliki fungsi untuk memperoleh molekul-molekul yang diperlukan dari makanan untuk pertahanan, pertumbuhan, dan kebutuhan energi tubuh. Selain itu, lapisan dalam saluran cerna merupakan sawar pelindung antara isi lumen saluran dan lingkungan internal tubuh.¹

Kanker kolorektal merupakan tumor ganas pada mukosa kolon dan rektum. Kolon dan rektum adalah bagian dari usus besar pada

traktus gastrointestinal. Tepatnya kolon berada di bagian proksimal usus besar dan rektum di bagian distal sekitar 5-7cm di atas anus. Kolon dan rektum merupakan bagian dari saluran pencernaan atau traktus gastrointestinal yang berfungsi menghasilkan energi bagi tubuh dan membuang zat-zat yang tidak berguna.²

Karsinoma kolorektal merupakan keganasan tersering keempat di dunia dengan perkiraan kasus baru 1.023.000 dan kematian lebih dari 600.0000 tiap tahun. Di Indonesia dari berbagai laporan terdapat kenaikan jumlah kasus tetapi belum ada angka yang pasti berapa insiden karsinoma kolorektal.^{3,4}

Kejadian kanker kolorektal ditemukan paling banyak di Amerika Utara, Australia, Selandia Baru dan sebagian di Eropa (Eropa Barat yang sudah masuk kategori negara maju/*developed countries*), namun seiring dengan meningkatnya kondisi sosioekonomi negara berkembang termasuk Indonesia serta adanya kecenderungan *westernisasi* pada pola makan, kanker ini perlahan menanjak menjadi salah satu dari sepuluh kanker tersering. Di Indonesia, kanker ini menjadi semakin penting untuk diwaspadai karena menyerang lebih dari 30% kaum muda (umur kurang dari 40 tahun, dibandingkan dengan 3% di negara barat/maju).⁵

Risiko kanker kolorektal mendekati 100% pada usia pertengahan, kecuali bila dilakukan kolektomi profilaktik.⁶ Kolektomi profilaktik berarti membuang sebagian atau seluruh kolon untuk menghindari kanker, yang akan menyebabkan perubahan fungsi traktus gastrointestinal yang mungkin akan berimplikasi pada gaya hidup dan menyebabkan stress emosional pada anggota keluarga dan teman.⁷

Beberapa penelitian mencoba menjelaskan efek berbagai intervensi dalam mencegah kanker kolorektal. Salah satunya dengan konsumsi inhibitor siklooksigenase (COX).⁵ Untuk itu artikel ini membahas tentang apa saja obat-obat yang termasuk Obat Anti Inflamasi Non Steroid (OAINS) dapat digunakan sebagai kemoprofilaksis kanker kolorektal.

Isi

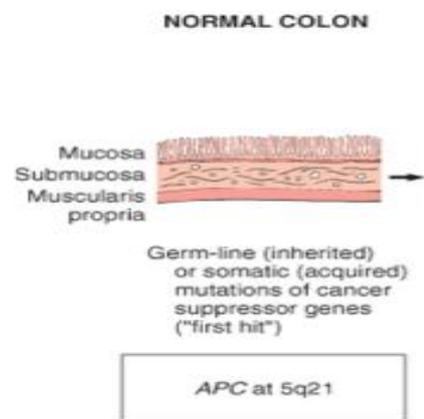
Usus besar terdiri atas membran mukosa tanpa adanya lipatan kecuali pada bagian distalnya (rektum) dan tidak memiliki vili. Usus besar disesuaikan dengan fungsi utamanya yakni absorpsi air, pembentukan massa tinja, dan produksi mukus yang melumasi permukaan usus.¹ Usus besar terdiri dari kolon, sekum, apendiks dan rektum. Kolon terutama berfungsi untuk menyimpan residu makanan yang tidak tercerna (serat, selulosa dinding tumbuhan yang tidak tercerna) dan bilirubin sampai dapat dieliminasi tubuh sebagai feses.⁸

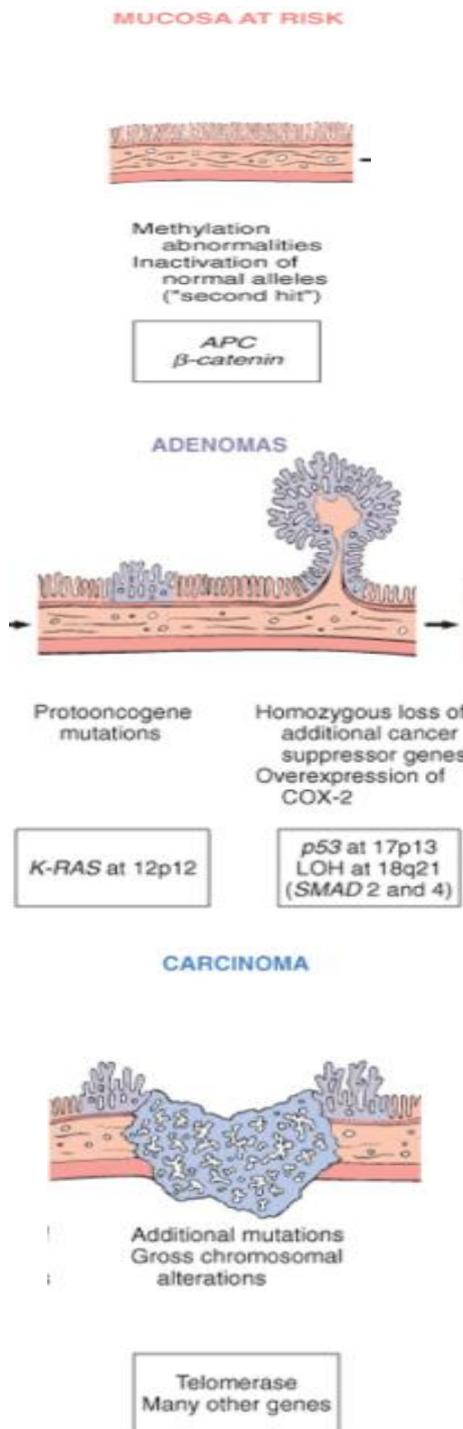
Kanker kolorektal dimulai di usus besar dengan kanker yang berasal dari mukosa organ ini. Kanker kolorektal umumnya berkembang perlahan-lahan dari lesi prekursor jinak yang dikenal sebagai polip. Polip adenomatosa atau adenoma yang ditandai dengan hilangnya diferensiasi sel normal, bisa menjadi ganas dan

menimbulkan kanker kolorektal. Identifikasi dan pembuangan adenoma melalui endoskopi untuk mencegah perkembangannya menjadi lesi ganas. Faktor risiko kanker kolorektal *non-modifiable* antara lain usia 50 tahun atau lebih, pria lebih rentan daripada wanita, ras Afrika dan Amerika, penderita DM tipe 2, riwayat keluarga kanker kolorektal dan individu dengan sindrom hereditas kanker kolorektal. Faktor risiko *modifiable* antara lain merokok, obesitas, konsumsi alkohol, dan aktivitas fisik. Gejala kanker kolorektal termasuk darah dalam tinja, anemia, perubahan kebiasaan buang air besar (termasuk diare dan sembelit), sakit perut atau nyeri, serta penurunan berat badan yang tidak dapat dijelaskan.⁹

Penelitian sebelumnya menyebutkan bahwa kadar prostaglandin yang meningkat akibat peningkatan aktivitas enzim COX dapat menginduksi karsinogenesis. Kadar enzim COX-2 dan prostaglandin ditemukan dalam konsentrasi yang berlebih pada penderita kanker kolorektal.¹⁰

Inflamasi memegang peranan penting dalam karsinogenesis kanker kolorektal sporadis pada orang Indonesia. Hasil penelitian Abdullah, Murdani dkk (2013)¹¹ mendukung kemungkinan penggunaan obat antiinflamasi nonsteroid sebagai agen pencegah kanker kolorektal. Berikut ini merupakan proses karsinogenesis kanker kolorektal yang dapat dilihat pada Gambar 1.





Gambar 1. Proses Karsinogenesis Kanker Kolorektal⁶

OAINS adalah suatu kelompok agen yang berlainan secara kimiawi dan memiliki perbedaan dalam aktivitas antipiretik, analgesik dan anti-inflamasinya. Obat ini terutama bekerja melalui penghambatan enzim COX yang mengatalisis langkah pertama dalam biosintesis prostanoid. Hal ini menyebabkan penurunan sintesis prostaglandin.¹² Berikut klasifikasi OAINS yang dapat dilihat pada Tabel 1.

Tabel 1. Klasifikasi OAINS¹³

COX non-selektif	COX-2 preferensial	COX-2 Selektif
Aspirin	Nimesulid	Generasi 1:
Indometasin	Meloksikam	Selekoksib
Piroksikam	Nabumeton	Rofekoksib
Ibuprofen	Diklofenak	Valdekoksib
Naproxen	Etodolak	Parekoksib
Asam mefenamat		Eterikoksib
		Generasi 2:
		Lumirakoksib

Beberapa penelitian epidemiologi terakhir mengisyaratkan bahwa pemakaian aspirin dan OAINS lain memiliki efek protektif terhadap kanker kolon. Dalam Nurses' Health Study, perempuan yang mengonsumsi empat sampai enam tablet aspirin/hari selama 10 tahun atau lebih, memperlihatkan penurunan insidensi kanker kolon. Federal Drug Administration menyetujui pemakaian inhibitor COX-2 sebagai zat kemopreventif pada pasien dengan sindrom poliposis adenomatosa familial.⁶

Aspirin mengurangi risiko kejadian dan kematian kanker kolorektal pada populasi berisiko dalam waktu 10 tahun dengan dosis 75 mg/hari.⁹ Penelitian lain menunjukkan ada bukti jelas bahwa aspirin dalam dosis 325 mg per hari mengurangi risiko kanker kolorektal.³ Aspirin dan selekoksib dapat mengurangi kekambuhan adenoma dan kejadian adenoma pada individu dengan peningkatan risiko kolorektal kanker karena riwayat adenoma, dan COX-2 inhibitor dapat menurunkan jumlah polip pada pasien dengan FAP (Familial Adenomatous Polyposis).¹⁴

Asam asetil salisilat dapat digunakan sebagai salah satu alternatif penyelesaian masalah kanker kolorektal dengan menghambat proses karsinogenesis dan angiogenesis.¹⁰ Konsumsi asam asetil salisilat dengan dosis 81 - 325 mg/hari akan mengurangi risiko kanker kolorektal secara bermakna.¹⁵

Koksib (selekoksib, rofekoksib, valdekoksib, parekoksib, eterikoksib, lumira koksib), aspirin, dan OAINS lain dengan aktifitas penghambatan COX-2 mendapat perhatian yang lebih karena efek protektif terhadap berbagai keganasan pada manusia. Penelitian eksperimental menunjukkan bahwa over-ekspresi COX-2 akan menimbulkan angiogenesis dan tumorigenesis. Mekanisme

dimana COX-2 merangsang angiogenesis masih dalam penelitian yang intensif. Pada model tikus dari angiogenesis korneal, selekoksib akan menekan formasi pembuluh darah kornea. Pengobatan dengan koksib dihubungkan dengan penurunan produksi prostaglandin, peningkatan dalam apoptosis, dan penurunan proliferasi dari angiogenik, namun tidak pada sel endotelialnya.¹⁶

Beberapa OAINS seperti sulindak dan selekoksib telah terbukti secara efektif menurunkan insidens berulangnya adenoma pada pasien dengan Familial Adenomatous Polyposis (FAP). Data epidemiologi menunjukkan adanya penurunan risiko kanker di kalangan pemakai OAINS namun bukti yang mendukung manfaat pemberian aspirin dan OAINS lainnya untuk mencegah kanker kolon sporadik masih lemah.¹³

Manfaat penggunaan aspirin antara lain aspirin dalam dosis tinggi untuk jangka waktu yang lebih lama mengurangi kejadian polip adenomatosa, aspirin digunakan dalam dosis yang lebih tinggi dari yang direkomendasikan untuk pencegahan penyakit kardiovaskular dapat dikaitkan dengan penurunan kejadian kanker kolorektal, aspirin digunakan selama waktu yang lebih lama dapat berhubungan dengan penurunan kejadian kanker kolorektal, aspirin menurunkan angka kematian terkait kanker kolorektal.⁹

Ringkasan

Kolon dan rektum adalah bagian dari usus besar pada sistem pencernaan yang disebut juga traktus gastrointestinal. Lebih jelasnya kolon berada di bagian proksimal usus besar dan rektum di bagian distal sekitar 5-7cm di atas anus. Kolon dan rektum merupakan bagian dari saluran pencernaan atau traktus gastrointestinal di mana fungsinya adalah untuk menghasilkan energi bagi tubuh dan membuang zat-zat yang tidak berguna.

Kanker kolorektal ditujukan pada tumor ganas yang ditemukan di kolon dan rektum. Karsinoma kolorektal merupakan keganasan keempat di seluruh dunia dengan perkiraan kasus baru 1.023.000 dan kematian lebih dari 600.0000 tiap tahun. Di Indonesia dari berbagai laporan terdapat kenaikan jumlah kasus tetapi belum ada angka yang pasti berapa insiden karsinoma kolorektal.

Inflamasi memegang peranan penting dalam karsinogenesis kanker kolorektal yaitu

meningkatkan sintesis prostaglandin diperantarai enzim COX. Prostaglandin menyebabkan hiperproliferasi sel dan angiogenesis dengan meningkatkan produksi faktor pertumbuhan endotel vaskular (VEGF). OAINS menghambat enzim COX sehingga menurunkan sintesis prostaglandin yang berakibat induksi apoptosis dan inhibisi angiogenesis karena penurunan produksi VEGF.

Simpulan

Obat-obat yang termasuk Obat Anti-Inflamasi Non Steroid (OAINS) seperti aspirin, selekoksib, rofekoksib, valdekoksib, parekoksib, eterikoksib, lumirakoksib dan sulindak dapat digunakan sebagai kemoprofilaksis kanker kolorektal.

Daftar Pustaka

1. Mescher AL, editor. Junqueira's basic histology: text and atlas. Edisi ke-12. New York: The McGraw-Hill Companies Inc; 2010.
2. Alberti LR, De Lima DCA, De Lacerda Rodrigues KC, Taranto MPL, Gonçalves SHL, Petroianu A, et al. The impact of colonoscopy for colorectal cancer screening. *Surg Endosc Other Interv Tech*. 2012; 26(11):3157-162.
3. Garcia-Albeniz X, Chan AT. Aspirin for the prevention of colorectal cancer. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2011; 25(4-5):461-72.
4. Suharti SC. Epidermal growth factor receptor (EGFR) as therapeutic target in colorectal cancer. *CDK*. 2009; 36(1):28-32.
5. Sudoyo AW. Apakah oxaliplatin atau irinotecan yang digunakan sebagai terapi ajuvan kanker kolorektal ? sebuah perjalanan sejarah dalam kemoterapi kanker usus besar. *Medicus*. 2010; 23(2):6.
6. Kumar V, Cotran RS, Robbins SL, editor. Robbins basic pathology. Edisi ke-8. New York: W. B. Saunders Company; 2007.
7. Kalady MF, Church JM. Prophylactic colectomy: rationale, indications, and approach. *J Surg Oncol*. 2015; 111(1):112-17.
8. Sherwood L, editor. Human physiology from cells to systems. Edisi ke-77. Singapore: Cengage Learning; 2010.
9. Services H, Permanente K, Chubak J, et al. Aspirin use for the prevention of

- colorectal cancer : an updated systematic evidence review for the U.S. preventive services task force. National Institutes of Health Manuscript. 2011; 25: 1-9.
10. Kurniawati A, Tenggara R. Pengaruh asam asetil salisilat terhadap penurunan prevalensi kanker kolorektal. CDK. 2011; 38(5):350-52.
 11. Abdullah M, Rani AA, Sudoyo AW, Makmun D, Handjari DR, Hernowo BS, et al. Expression of NF-kB and COX2 in colorectal cancer among native indonesians: the role of inflammation in colorectal carcinogenesis. Acta Med Indonesia. 2013; 45(3):187-192.
 12. Harvey RA, Champe PC, Finkel R, Cubeddu LX, Clark MA, editor. Pharmacology. Edisi ke-4 . USA: Lippincott Williams & Wilkins; 2009.
 13. Sudoyo AW, Setiyohadi B, Alwi I, Simadibrata MK, Setiati S, editor. Buku ajar ilmu penyakit dalam. Edisi ke-4. Jakarta: FKUI; 2009.
 14. Cooper K, Squires H, Carroll C. Chemoprevention of colorectal cancer: systematic review and economic evaluation. Health Technol Assess (Rockv). 2010; 14(32):1-205.
 15. Baron JA, Cole BF, Sandler RS. A randomized trial of aspirin to prevent colorectal adenomas. N Engl J Med. 2003; 348(10):891-899.
 16. Biantoro IK, editor. Obat anti-inflamasi non-steroid yang menghambat aktivitas enzim siklooksigenase-2 secara selektif (COX-2 selective inhibitor). Jogjakarta : Universitas Gajah Mada; 2008.