

Rokok dan epidemiologi kanker paru

Mulyadi

Abstrak. Sebanyak 90 % dari kanker paru dikaitkan akibat merokok. Beberapa hal yang ikut meningkatkan risiko seseorang untuk menderita kanker paru antara lain : usia, geografi, dan kebiasaan merokok. Kanker paru terutama pada usia menengah hingga lanjut. Beberapa negara yang memiliki insiden tinggi kanker paru dikaitkan dengan pengaruh ras dan genetika. (*JKS 2008; 2: 109-112*)

Kata kunci : rokok, epidemiology, karsinoma bronkogenik.

Abstract. 90% of lung cancer is associated with smoking. Things that also increase the risk for lung cancer are age, geographic condition, and the habit of smoking. Lung cancer is commonly found in adult and elderly. The fact of several countries with higher incidence of lung cancer is associated with race and genetic influence. (*JKS 2008; 2: 109-112*)

Keywords: cigarette, epidemiology, bronchogenic carcinoma.

Pendahuluan

Kebiasaan merokok telah dikenal oleh bangsa Maya jauh sebelum kedatangan orang Spanyol ke Amerika. Colombus memperkenalkan tembakau ke Spanyol, selanjutnya kebiasaan merokok menjadi bagian gaya hidup masyarakat Eropa pada abad 16 dan abad 17.¹ Pada mulanya cara merokok banyak dilakukan dengan memakai pipa yang meniru pada cara merokok penduduk asli Amerika. Perubahan kebiasaan merokok mulai terjadi pada tahun 1840, namun produksi massal rokok mulai terjadi pada tahun 1881 sejak ditemukannya mesin produksi. Kebiasaan merokok kemudian menjadi sangat populer sejak 1920 menyusul adanya publikasi dan iklan yang berkembang pesat.^{1,2,3}

Gangguan kesehatan akibat merokok mulai dilaporkan tahun 1960 an, kini telah ribuan publikasi sejak laporan pertama kali pada tahun 1964 oleh dokter bedah Amerika Serikat, perihal akibat yang ditimbulkan oleh akibat merokok terhadap kesehatan paru baik sebagai perokok aktif maupun pasif.

Berbagai upaya untuk mengurangi akibat kebiasaan merokok mulai dikampanyekan, baik oleh badan kesehatan dunia, *American Lung Association*, *American Cancer Society*, *IASLC*, hingga Perhimpunan Dokter Paru

Indonesia, yang kesemuanya berupaya untuk menurunkan angka kesakitan dan risiko yang dapat ditimbulkan oleh akibat merokok.

Sebanyak 90 % kanker paru dihubungkan sebagai akibat merokok, serta 15 % – 20% kanker lainnya juga dianggap merupakan akibat merokok. Akibat merokok yang lain meliputi 75 % dari seluruh bronkitis kronis dan emfisema, serta 25 % kematian akibat kardiovaskuler pada usia 35 – 69 tahun dihubungkan dengan akibat merokok.^{4,5,6}

Patologi kanker

Sel kanker adalah sel tubuh yang semula bersifat normal, namun oleh pengaruh berbagai kondisi kemudian berubah mempunyai sifat keganasan. Pengertian sel kanker adalah sel yang telah mengalami perubahan dan fungsi sehingga mengalami penambahan jumlah yang abnormal dengan sifat invasif dapat melalui sistim limfatik maupun melalui sistim vaskularisasi yang pada akhirnya dapat memberikan akibat metastase^{7,8,9,10}

Perubahan sifat dari normal menjadi ganas ini didasari oleh adanya mutasi proto-onkogen menjadi onkogen yang terjadi karena pengaruh karsinogen, berbagai karsinogen yang ada seperti virus, radiasi dan bahan kimia. Metabolit antara hasil metabolisme TSNA telah diyakini sebagai karsinogen yang berperan dalam berbagai karsinogenesis, termasuk kanker paru.^{11,12}

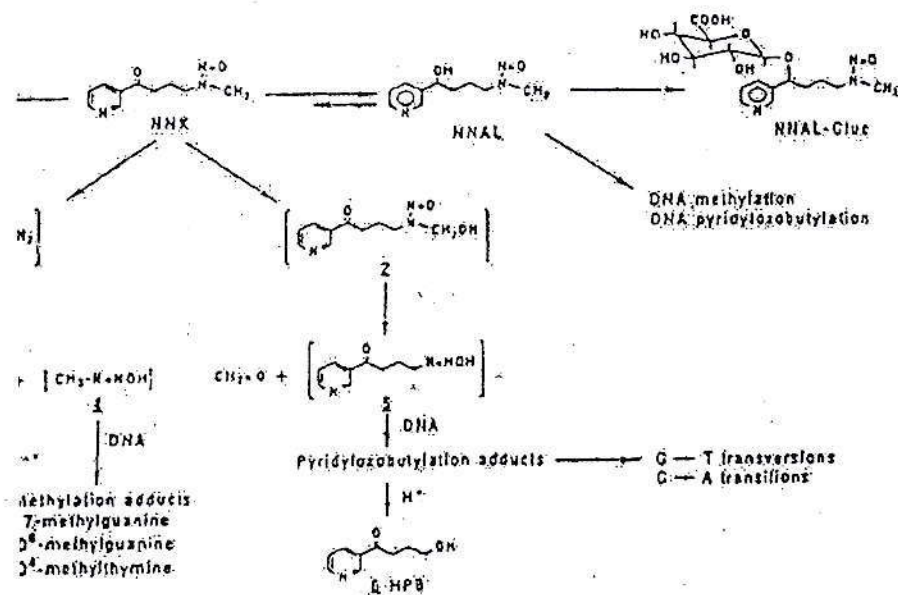
Proto onkogen adalah gen sel normal yang terdiri dari daerah regulasi (*regulator region*) dan

l region), mutasi gen mengakibatkan gangguan pada pertumbuhan, daerah struktural protein yang struktur dan fungsi. ini mengakibatkan onkogen sehingga sel di kanker. mulai melalui reaksi I, enzim ini termasuk 50. Metabolit hasil mengalami polarisasi, pertama hasil i konjugasi dengan seperti UDP-ulfotransferase, dan Hasil konjugasi ini dalam bentuk yang abolit lainnya hasil berupa *electrophilic*,

atau suatu metabolisme yang menghasilkan suatu *electrophile*. Reaksi *electrophiles* dengan *nucleophilic* dalam makro molekul sel seperti DNA, RNA dan protein akan menghasilkan suatu *adducts* yang berperan pada *initiation* proses karsinogenesis.¹²

Perkembangan sel normal dipengaruhi oleh faktor pertumbuhan (*growth factor* = *GF*) yang berperan pada perubahan fase G0 ke G1 pada siklus sel. GF ini merupakan suatu protein esensial berikatan dengan reseptor spesifik yang disandi oleh sekelompok gen termasuk proto onkogen dan onkogen. Ikatan faktor pertumbuhan dengan reseptor spesifik ini mengakibatkan timbulnya *signal transduction* (*ST*) yang akan mempengaruhi gen tertentu untuk pertumbuhan.

Proses karsinogenesis meliputi beberapa tahapan yaitu inisiasi, promosi, konversi ganas dan progresif.



Gambar 1

metabolisme metabolit karsinogenik (van Zandwijk, 1997)

ya kerusakan genetik
sebabkan oleh bahan
pada tahap inisiasi ini
genetik dari proto
ogen. Selanjutnya
ngalami inisiasi akan

mengalami proses yang lebih aktif yaitu
promosi.

Pada dasarnya kanker dapat terjadi karena hal
berikut⁷:

- Mutasi pada proto onkogen yang akan mengakibatkan perubahan sifat pada protein yang dihasilkannya. Mutasi ini dapat terjadi

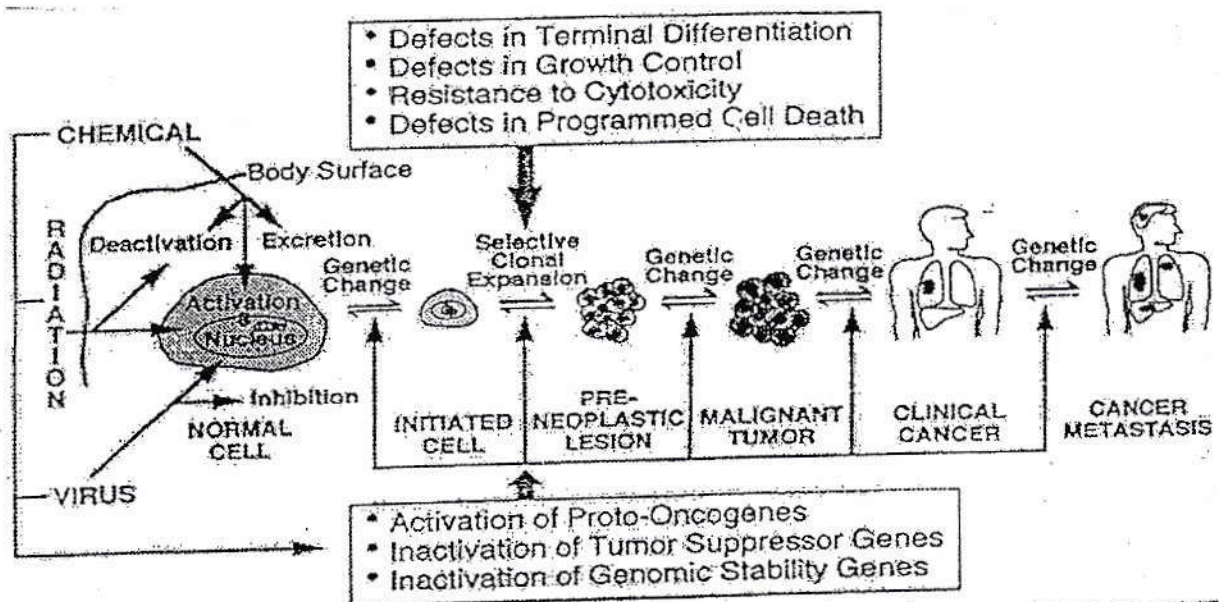
oleh karena pengaruh bahan karsinogenik, radiasi (sinar X, ultra violet) maupun sebab lainnya.

- Produk yang berlebihan dari onkogen normal
- Penyisipan onkogen dari virus onkogenik
- Aktivasi proto onkogen *enhancer* virus onkogenik
- Kematian, atau kurang atau tidak aktifnya anti onkogen.

Proses karsinogenesis dimulai dengan adanya akumulasi kerusakan genetik pada sel yang sensitif dan secara selektif berubah menjadi ganas. Mutan yang terbentuk ini akan

mempengaruhi pengaturan ekspresi penyandian protein dan akan mempengaruhi berbagai fungsi vital sel seperti proliferasi dan diferensiasi. Kesemua ini dapat dilihat pada kemampuan sel kanker dalam memicu dirinya sendiri, diferensiasi dan imortalitas.

Sel kanker paru menghasilkan bombesin yang merupakan suatu tetra decapeptida. Bombesin ini akan berikatan dengan reseptor pertumbuhan yang mengaktifkan protein kinase C yang mengaktifkan ST di sitoplasma dan berlanjut dengan aktifnya proto onkogen pada inti sel.



Gambar 2. Pengaruh metabolik asap rokok terhadap paru (Trabier, 2000)

Merokok dan patologi kanker paru

Karsinogenesis pada mukosa bronkus merupakan proses bertahap yang berakibat pada perubahan spektrum meliputi *basal cell hyperplasia*, *squamous metaplasia*, *dysplasia* dan *carcinoma insitu*. Menurut ICD karsinoma bronkogenik merupakan tumor paru primer yang berasal dari saluran nafas atas. Histopatologi karsinoma bronkogenik tidak banyak berubah. WHO dan IASLC membagi karsinoma bronkogenik kedalam kelompok besar: skuamosa, sel besar, sel kecil, Adenokarsinoma – pembagian ini dapat dipecah lagi kedalam sub klasifikasi yang lebih spesifik. Namun dalam penatalaksanaan pengobatan,

pembagian dibagi menjadi kelompok sel kecil dan bukan sel kecil.

Berdasarkan pada sediaan jaringan paru hasil operasi, secara mikroskopis Kreyberg dan WHO membagi kanker paru secara histopatologis dalam klasifikasi :

1. Kanker paru jenis Skuamosa :
 - a. Differensiasi baik
 - b. Differensiasi sedang
 - c. Differensiasi jelek
2. Kanker paru jenis Adenokarsinoma :
 - a. *Not otherwise specified (NOS)*
 - b. *Bronchioloalveolar*
3. Kanker paru jenis Adeno skuamus karsinoma.
4. Kanker paru jenis sel kecil:
 - a. klasik

- b. campuran *small cell* dan *large cell*
- c. *combined*
 - *Undifferentiated large cell carcinoma*.
 - *Giant cell carcinoma*

Epidemi kanker paru

Kasus kanker pada paru relatif jarang dilaporkan pada abad 19, namun insiden kanker paru secara dramatis dilaporkan meningkat sejak awal abad 20, dan terus meningkat hingga kini.

Pada tahun 1990 diperkirakan terdapat 1,04 juta kasus kanker paru diseluruh dunia termasuk 12,8 % dari seluruh kasus baru kanker merupakan kanker paru. Saat ini insiden kanker paru setiap tahun meningkat sebesar 3 %, dan 58 % kasus kanker paru di laporkan berada di negara yang telah maju.^{14,18}

Kanker paru memberi kontribusi 12,8 % dari seluruh kasus kanker, dan 17,8 % kematian pada kanker merupakan akibat dari kanker paru. Hal ini disebabkan kanker paru merupakan penyebab kematian yang sangat tinggi, hampir setiap penderita kanker paru akan meninggal karena kankernya, angka harapan hidup masih bervariasi diberbagai belahan dunia – pada umumnya harapan hidup 5 tahun pada kanker paru masih kurang dari 10 %.^{15,17}

Tingkat insiden kanker paru dapat dilihat dari jumlah kasus baru kanker paru setiap tahun dari 100.000 populasi yang mempunyai risiko. Besarnya insiden memperlihatkan hubungan antara kanker paru dan faktor yang ikut mempengaruhi, sehingga dapat diperkirakan lama tahapan sebelum munculnya kasus. Menurut Skuladottir (2001) hal yang menjadi fokus adalah : **usia, geografi, kebiasaan merokok, kecenderungan kasus baru, sub tipe kanker paru.**

Usia.

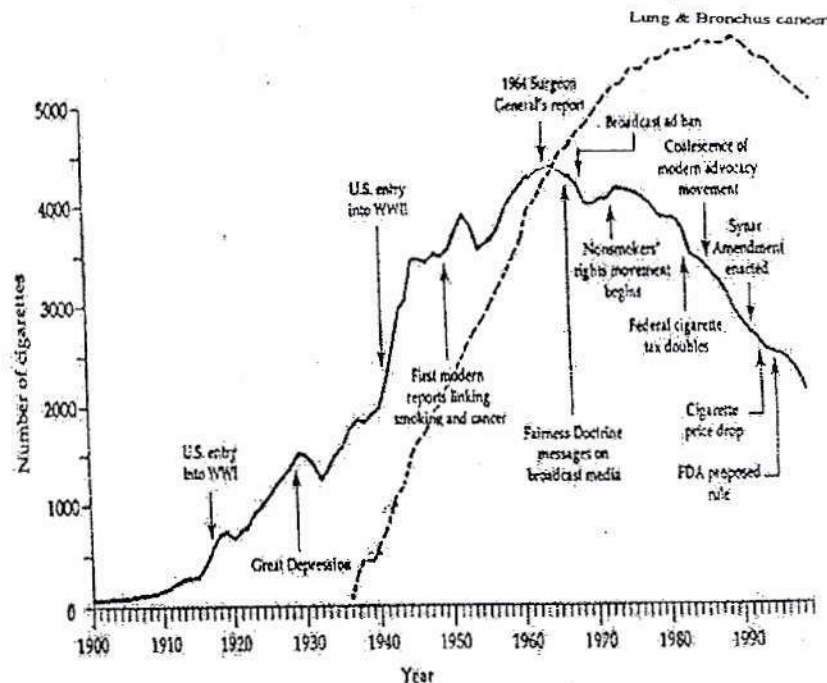
Pada kawasan yang memiliki insiden tinggi kanker paru, usia merupakan salah satu hal penting dalam menduga seseorang menderita kanker paru. Sebagai contoh kenaikan 30 % kasus pada wanita dan 90 % peningkatan kasus pada pria terjadi pada usia 35 – 75 tahun. Hal ini memperlihatkan adanya pengaruh umur dalam kemungkinan besarnya risiko terjadinya kanker paru pada populasi yang berbeda.

Geografi.

Secara geografi insiden kanker paru yang paling tinggi pada pria dialami oleh orang kulit hitam di New Orleans dan Louisiana (110 dan 105 pada 100.000 populasi) selanjutnya orang Maori di Selandia Baru (73 pada 100.000 populasi). Insiden kanker paru wanita paling tinggi pada wanita Maori di Selandia Baru (73 pada 100.000) kemudian *Northwest Territory* (66 per 100.000 populasi) selanjutnya pada wanita Yukon (48 per 100.000). Insiden paling rendah kanker paru pada pedesaan India (1,3 pada pria dan 0,3 pada wanita per 100.000 populasi) serta di Afrika timur dan Afrika barat (berkisar 0,4 – 5,3 per 100.000 populasi).

Kebiasaan merokok.

Insiden kanker paru meningkat dengan cepat setelah kurun waktu 20 – 30 tahun sejak meluasnya kecenderungan merokok pada masyarakat sejak pada tahun 1920an. Memperlihatkan hubungan merokok dengan meningkatnya insiden kanker paru pada masyarakat Amerika Serikat.



Gambar 3. Konsumsi rokok dan insiden kanker paru di Amerika Serikat sejak 1900-1990 (Hurt, 2002)

Kecenderungan kasus kanker paru.

Perkiraan secara kasar kecenderungan kanker paru pada masa mendatang dapat dilakukan dengan melihat insiden kanker paru saat ini pada kelompok usia kurang dari 44 tahun. Berdasarkan hal ini diperkirakan di masyarakat Uni Eropa pada tahun 2020 insiden kanker paru akan meningkat pada pria di Yunani, Spanyol dan Perancis, dan insiden kanker paru akan menurun pada pria Inggris, Irlandia, Finlandia dan Swedia. Pada wanita diperkirakan insiden akan meningkat pada wanita Belanda, Denmark dan Austria. Pada Wanita insiden akan menurun pada masyarakat Spanyol, Irlandia dan Finlandia.

Sub type kanker paru

Terdapat kecenderungan perubahan pola jenis kanker paru yang didiagnosa di beberapa kawasan. Di Denmark keempat jenis kanker paru jenis Skuamosa, sel kecil dan sel besar cenderung menurun pada pria disertai dengan meningkatnya insiden Adenokarsinoma. Di Amerika Serikat insiden yang paling tingi

diantara keempat kanker paru pada pria dan wanita adalah Adenokarsinoma. Perubahan kecenderungan ini menurut berkaitan dengan perubahan pola merokok dan jenis rokok yang beredar saat ini dimana rokok filter dan ringan akan mengakibatkan seorang perokok menghisap lebih dalam dan merokok lebih banyak.³ Namun Christiani masih tetap berpendapat bahwa secara Epidemiologi molekuler merokok berhubungan kuat dengan kanker paru jenis Skuamosa.

Saat ini insiden baru kanker paru cenderung lebih tinggi di negara yang sedang berkembang dan para ahli menganggap kanker paru merupakan salah satu problem kesehatan yang akan memperburuk kondisi pada dekade mendatang. Keadaan tersebut disebabkan oleh berbagai hal seperti perubahan budaya, kebiasaan merokok yang semakin luas, dibanyak negara industri rokok merupakan salah satu sumber perekonomian, semakin bergesernya angka kematian karena penyakit infeksi, serta adanya kecenderungan makin meningkatnya usia harapan hidup. WHO

memperkirakan pada tahun 2025 angka kematian oleh karena kanker paru akan meningkat empat kali, terutama dinegara yang sedang berkembang, dan pada umumnya diakibatkan oleh kebiasaan merokok.^{3, 14, 16}

Ringkasan

Kaitan antara merokok dengan kanker paru mulai diketahui sejak publikasi epidemiologis tentang tingginya insiden kanker paru di Amerika Serikat tahun 1964 menyusul tingginya konsumsi rokok beberapa tahun sebelumnya. Secara epidemiologis beberapa hal yang ikut mempengaruhi insiden kanker paru adalah : usia, ras, serta jumlah konsumsi rokok.

Daftar pustaka

1. Kumra V, Markoff BA. Who's smoking now ? Clin Chest Med 2000, 21:1-9
2. Midthun DE, Jett JR . Screening for lung cancer. Eur Respir Mon 2001.17 : 71 - 85
3. Hurt DH, Ebbett JO. Prevention lung cancer by stopped smoking. Clin Chest Med 2002 23 : 27 - 35
4. Villablanca AC, Mc Donal JM, Rutledge JC., Smoking and cardiovascular disease. Clin Chest Med 2000, 21 : 159 - 169
5. Eisen T. Biology of lung cancer. Eur Respir Mon 2001, 17: 61-70
6. Muller KM. Lung cancer : Morphology. Eur Respir Mon 2001, 06 : 34-47.
7. Constantinides P. General Pathobiology. Appleton & Lange, Norwalk Connecticut. 1994
8. Travis WD. Pathology of Lung Cancer Clin Chest Med 2002, 23 : 65 - 81
9. Mulshine JL, Cutitta F, Tockman MS, De Luca LM Lung cancer evaluation to pre invasive management. Clin Chest Med 2002, 23 : 37 - 47
10. Billello KS, Murin S, Matthay RA. Epidemiology, etiology, and prevention of lung cancer. Clin Chest Med 2002, 23 : 1-23
11. Carbone DP. Molecular biology in the diagnosis, prognosis, and therapy of lung cancer. In (Aisner J, Arriagada R, Green MR, Martini N, Perry MC, eds) Comprehensive Text book of Thoracic Oncology. William & Wilkins Baltimore 1996, pp : 276-287.
12. Christiani DC. Smoking and the molecular epidemiology of lung cancer. (In : Murin S, Silverstri G. Guest Editors). Clin Chest Med 2000, 21 : 87-93
13. Skuladottir H, Olsen JH. Epidemiology of lung cancer. Eur Respir Mon 2001, 17: 1-12
14. van Zandwijk N. Aetiology and prevention of lung cancer. Eur Respir Mon 2001, 17:13-33
15. Wang SS, Samet JM.. Tobacco smoking and cancer : The promise of molecular epidemiology. Solud Publica Mex. 1997, 39:331-345.
16. Wynder EL, Hoffmann D Smoking and Lung cancer : Scientific Challenges and Opportunities. Cancer Res 1994, 54:5284-5295.
17. Zang EA, Wynder EL 1996 Differences in lung cancer risk between men and women : Examination of the evidence. J Natl Cancer Inst 88:183-192