

PAJANAN NITRAT DALAM AIR MINUM DAN RISIKO KANKER : LITERATUR REVIEW

Mutia Ardhaneswari¹, Bambang Wispriyono²

Program Studi Magister Ilmu Kesehatan Masyarakat, Fakultas Kesehatan Masyarakat Universitas Indonesia¹

Departemen Kesehatan Lingkungan, Fakultas Kesehatan Masyarakat Universitas Indonesia²
ardha2207@gmail.com¹, bwispri@ui.ac.id²

ABSTRAK

Nitrat merupakan salah satu senyawa kontaminan sumber air dan dapat ditemukan di air permukaan dan air tanah. Nitrat masuk ke dalam tubuh melalui konsumsi air dan makanan yang mengandung nitrat. Nitrat merupakan senyawa yang kemungkinan dapat menyebabkan kanker, karena masih sedikit studi yang mempelajari hubungan antara nitrat dengan risiko terjadinya kanker. Studi ini bertujuan untuk melihat hubungan pajanan senyawa nitrat terhadap risiko terjadinya berbagai jenis kanker berdasarkan hasil studi yang telah dilakukan sebelumnya. Penelitian ini menggunakan studi *literature review* dengan basis data dari PUBMED DAN SCOPUS, dengan menggunakan strategi pencarian sistematis dan sesuai dengan kriteria yang ditetapkan di awal penelitian. Artikel yang digunakan adalah artikel penelitian dengan informasi terkait pajanan nitrat yang bersumber dari sumber air minum dan dampak kesehatannya yaitu kanker yang dipublikasi pada tahun 2010-2020. Sebanyak 96 literatur yang diambil dengan pencarian basis data, 9 studi yang memenuhi kriteria inklusi dipilih untuk dianalisis. Dari studi yang terpilih tersebut menggunakan desain studi kasus kontrol (3 artikel) dan kohort (6 artikel). Sebagian besar studi menunjukkan bahwa terdapat hubungan positif antara konsumsi nitrat pada air minum dengan risiko kejadian kanker kolorektal, kandung kemih, ginjal, gastrointestinal, ovarium, dan tiroid.

Kata Kunci : Air Minum, Kanker, Nitrat

ABSTRACT

Nitrate is a contaminant in water sources and it can be found in surface water and groundwater. Nitrates enter the body through consumption of water and food that contain nitrate. Nitrate may cause cancer, because there are still few studies that report the relationship between nitrate and the risk of cancer. This study aims to review the relationship between the nitrate exposure and risk of various types of cancer based on the results of previous studies. The method is literature review with a database of PUBMED and SCOPUS, using a systematic search strategy and in accordance with the criteria determined at the start of the study. The article used is a research article with information related to nitrate exposure from drinking water sources and its health effects, namely cancer, published in 2010-2020. Total of 96 literatures are searched from database, 9 studies that met the inclusion criteria were selected for analysis. The selected studies used case control study design (3 articles) and cohort (6 articles). Most studies report that there are positive association between nitrate consumption in drinking water and the risk of developing colorectal, bladder, kidney, gastrointestinal, ovarian and thyroid cancer.

Keywords : Cancer, Drinking Water, Nitrate

PENDAHULUAN

Nitrat merupakan salah satu senyawa kontaminan yang terdapat dalam sumber air sehingga nitrat menjadi salah satu persyaratan kualitas untuk air minum (Republik Indonesia, 2010). Persyaratan senyawa nitrat dalam air minum telah diatur oleh *The Environmental Protection Agency* (EPA) yang mempersyaratkan batasan maksimum nitrat dalam air minum

yang aman yaitu sebesar 10 mg/L (EPA, 2014). Di Indonesia, persyaratan batasan maksimum nitrat dalam air minum telah diatur oleh Kementerian Kesehatan melalui Peraturan Menteri Kesehatan Nomor 492/Menkes/Per/IV/2010 tentang Persyaratan Kualitas Air Minum yang mempersyaratkan nitrat sebagai salah satu parameter wajib yang berhubungan langsung dengan kesehatan dengan nilai 50 mg/L (Republik Indonesia, 2010).

Secara alami, nitrat terdapat di lingkungan dalam bentuk ion sebagai bagian dari siklus nitrogen. Nitrat terbentuk secara alami sebagai produk akhir dari hasil pembusukan hewan dan tumbuhan. Limbah manusia dan hewan yang merupakan sumber ammonia juga berkontribusi terhadap terbentuknya nitrat di lingkungan (ATSDR, 2017). Nitrat dapat ditemukan di perairan permukaan, sumur dan air tanah yang disebabkan karena limpasan air di wilayah pertanian sebagai akibat dari penggunaan pupuk kimia, limbah *septic tank* dan air limbah. Nitrat juga dapat ditemukan di beberapa sayuran, buah-buahan, daging yang diawetkan, ikan, produk susu, bir, sereal. Penggunaan garam natrium nitrit pada makanan dan minuman tersebut bertujuan untuk mengawetkan makanan dan minuman dan menghambat pembentukan mikroorganisme. Selain itu, nitrat dan nitrit juga dapat ditemukan pada beberapa obat yang digunakan untuk pengobatan dan terapi seperti obat malaria (quinone), antibiotic (dapsone) (ATSDR, 2017).

Mengonsumsi air dan makanan yang mengandung nitrat merupakan jalur utama masuknya nitrat ke dalam tubuh (ATSDR, 2017). Senyawa nitrat berbahaya bagi kesehatan manusia (Copeland, 2014). Nitrat memiliki dampak buruk terhadap kesehatan manusia diantaranya adalah efek hematologi yaitu penyakit *Blue Baby Syndrome* atau Methemoglobinemia. Penyakit ini disebabkan karena adanya penurunan kemampuan darah untuk membawa oksigen, yang mengakibatkan kekurangan oksigen di berbagai bagian tubuh. Dampak kesehatan methemoglobinemia telah banyak dilaporkan dalam beberapa penelitian seperti yang telah dilakukan oleh M. Sadeq (Sadeq *et al.*, 2008). Selain itu, dampak kesehatan terhadap efek neurogis juga dapat dikaitkan dengan senyawa ini.

Terkait dengan karsinogenisitas, IARC telah mengklasifikasikan senyawa nitrat ini menjadi sebagai zat yang mungkin bersifat karsinogenik bagi manusia (Grup 2A) (U.S. Environmental Protection Agency, 1991). Studi untuk mengetahui toksisitas senyawa nitrat ini telah dilakukan di beberapa hewan yang menunjukkan bahwa senyawa nitrat dapat berpotensi menyebabkan kanker. Nitrat yang masuk ke dalam tubuh akan menyebabkan senyawa N-nitroso (NOC) endogen yang merupakan karsinogen pada hewan. Namun, penelitian terhadap manusia masih sangat terbatas. Beberapa studi epidemiologi telah dilakukan untuk mengetahui hubungan konsumsi senyawa nitrat pada air minum dengan risiko kanker. Tujuan dari studi ini adalah untuk melihat dan mereview hasil studi yang telah dilakukan terkait pengaruh pajanan senyawa nitrat terhadap risiko terjadinya berbagai jenis kanker.

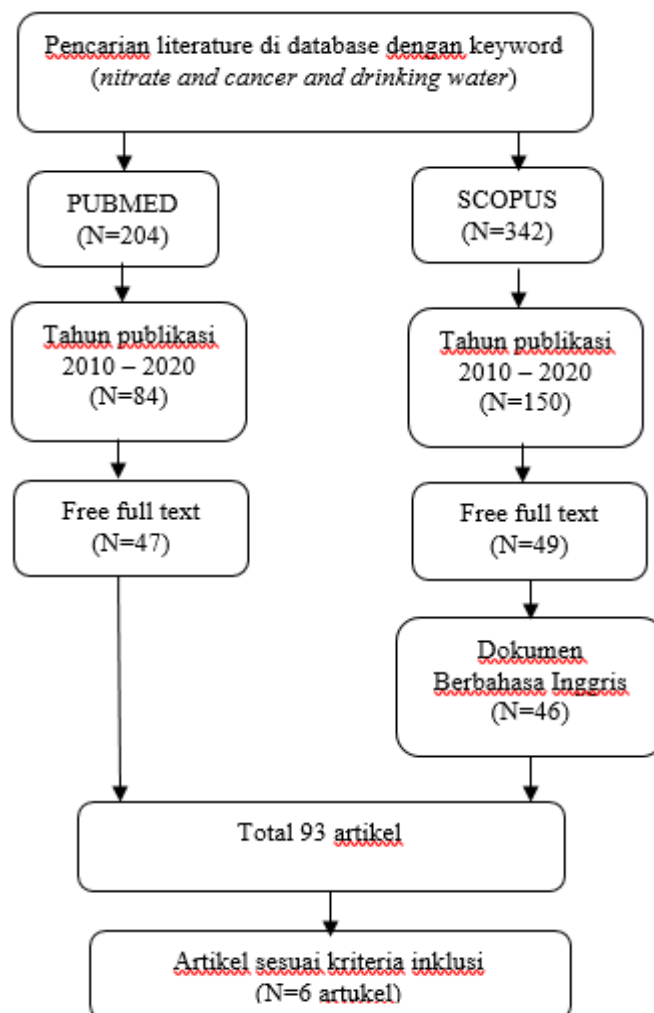
METODE

Studi ini bertujuan untuk mengetahui hubungan konsumsi nitrat yang bersumber dari air minum dengan risiko kanker. Pencarian literatur dilakukan dengan menggunakan database PubMed, Scopus, untuk mencari literatur yang memenuhi syarat. Pencarian literatur dibatasi hanya untuk penelitian yang dilakukan pada tahun 2010 hingga 2020 dan tidak memberlakukan pembatasan geografis untuk lokasi penelitiannya. Pencarian dilakukan dengan menggunakan istilah atau *keyword nitrate and drinking water and cancer*. Kriteria PICOS digunakan untuk mengidentifikasi studi literatur yang sesuai, Kriteria inklusi untuk studi ini adalah sebagai berikut: (1) studi dirancang sebagai *case control* atau *cohort* (2) penelitian melaporkan mengenai hubungan antara asupan nitrat yang berasal dari air

minum dengan risiko kejadian kanker. Data yang dikumpulkan dari literatur meliputi nama penulis, tahun publikasi, desain penelitian, informasi subjek penelitian (usia, jenis kelamin), jenis kanker, dan hasil penelitian terkait hubungan konsumsi air minum yang mengandung nitrat dengan risiko terjadinya kanker.

HASIL

Pencarian awal dari database elektronik menghasilkan 96 artikel, dari jumlah tersebut, hanya 9.artikel yang akan direview. Dari 9 artikel tersebut, diperoleh 3 studi kasus kontrol dan 6 studi kohort. Rincian proses pemilihan artikel dalam data base terdapat pada gambar 1. Hasil studi mengevaluasi hubungan antara konsumsi nitrat dengan terjadinya beberapa jenis kanker, yaitu kanker kolektoral, kanker kandung kemih, ginjal, pancreas, gastrointestinal, kandung kemih, ovarium dan tiroid. Beberapa studi menunjukkan hubungan positif antara konsumsi nitrat dalam air minum dengan risiko kanker tersebut. Tabel 1. menunjukkan hasil penelitian dan desain penelitian yang telah diterbitkan dari tahun 2010 hingga 2020.



Gambar 1 Flow Chart Pencarian Literatur

Tabel 1 Penelitian Terkait Hubungan Nitrat dalam Air Minum dan Risiko Kanker

| No. | Peneliti, Tahun | Desain Penelitian | Subjek Penelitian | Jenis Kanker | Hasil Penelitian |
|-----|--|-------------------|---|------------------------------|--|
| 1. | Jorg Schullehner, 2018, Denmark (Schullehner <i>et al.</i> , 2018) | Kohort, | Pria dan wanita berusia 35 tahun pada periode 1 Januari 1978 | Kolorektal | Seseorang yang terpajan nitrat dengan konsentrasi tinggi yang terdapat pada air minum memiliki <i>Hazard Ratio</i> (HR) (95% CI: 1,08–1,25) untuk kanker kolorektal dibandingkan dengan seseorang yang terpajan nitrat dengan konsentrasi rendah |
| 2. | Nadia Espejo-Herrera, et al. 2016, Spanyol (Espejo-Herrera <i>et al.</i> , 2016) | kasus kontrol | Kelompok kasus : pasien kanker kolorektal yang terdaftar di RS 20-85 tahun. Kelompok kontrol: berbasis rumah sakit (Italia) dan populasi (Spanyol) dan disesuaikan dengan kelompok kasus berdasarkan jenis kelamin, usia dan daerah tempat tinggal | Kolorektal | Seseorang yang mengkonsumsi nitrat dengan konsentrasi lebih dari 10 mg/hari beresiko 1,49 kali mengalami kanker kolorektal dibandingkan seseorang yang mengkonsumsi nitrat dengan konsentrasi 5 mg/hari. |
| 3. | Rena R. Jones, 2019 (Jones <i>et al.</i> , 2019) | Kohort | Wanita pascamenopause berusia 55-69 tahun | Kanker kolorektal | Tidak ada hubungan antara konsentrasi nitrat di sumber air minum umum dengan risiko kanker kolorektal pada wanita pascamenopause |
| 4. | Rena R. Jones et al, 2016 (Jones <i>et al.</i> , 2016) | Kasus kontrol | wanita pascamenopause berusia 55-69 tahun | kanker kandung kemih | Konsumsi jangka panjang nitrat meningkat pada air minum dikaitkan dengan peningkatan risiko kanker kandung kemih pada wanita postmenopause. |
| 5. | Rena R. Jones, 2017 (Jones <i>et al.</i> , 2017) | Kohort | Wanita pascamenopause berusia 55-69 tahun | Kanker ginjal | Terdapat risiko terjadinya kanker ginjal yang lebih tinggi pada wanita pascamenopause yang mengkonsumsi air minum dengan kadar nitrat rata-rata > 5mg / L. |
| 6. | Arbor J.L. Quist, 2019 (Quist <i>et al.</i> , 2019) | Kohort | Wanita pascamenopause berusia 55-69 tahun | Kanker pankreas | Tidak ada hubungan antara konsumsi nitrat yang bersumber dari air minum dengan terjadinya kanker pancreas pada wanita pascamenopause |
| 7. | Pinky Taneja, 2017 (Taneja <i>et al.</i> , 2017) | Kasus kontrol | Kelompok kasus: 78 pasien kanker lambung yang dirawat tahun 2000 hingga | kanker gastrointestinal (GI) | Pajanan nitrat dalam air minum dengan konsentrasi >45 mg/L dapat dikaitkan dengan risiko terjadinya |

| No. | Peneliti, Tahun | Desain Penelitian | Subjek Penelitian | Jenis Kanker | Hasil Penelitian |
|-----|---|-------------------|---|----------------|--|
| | | | 2014 Kelompok kontrol: 156 orang yang bertempat tinggal di lokasi yang sama dan mengonsumsi air minum dari sumber yang sama dengan kelompok kasus | | kanker gastrointestinal. Analisis menunjukkan bahwa orang yang mengonsumsi nitrat dalam air minum memiliki risiko 1,2 kali mengalami kanker gastrointestinal |
| 8. | Maki Inoue-Choi, 2015(Inoue-choi <i>et al.</i> , 2016) | Kohort | Wanita berusia 55 hingga 69 tahun | Kanker ovarium | Wanita yang mengonsumsi air yang mengandung nitrat berisiko lebih tinggi terkena kanker ovarium. Wanita yang mengonsumsi air dengan konsentrasi nitrat lebih dari 5 mg/L selama ≥ 4 tahun memiliki risiko 1,6 kali lebih tinggi untuk terkena kanker ovarium dibandingkan dengan wanita yang tidak terpapar NO ₃ -N melebihi 5 mg / L |
| 9. | Mary H. Ward, 2010(Ward, 2014) | Kohort, | wanita berusia antara 55 dan 69 | Kanker tiroid | Terdapat peningkatan risiko kanker tiroid dengan konsentrasi nitrat yang tinggi pada sumber air publik dan dengan konsumsi air yang lebih lama melebihi 5 mg / L nitrat-N (selama ≤ 5 tahun pada > 5 mg / L, dengan risiko relatif [RR] = 2,6 [95% interval kepercayaan (CI) = 1,1–6,2]). |

PEMBAHASAN

Beberapa hasil studi menunjukkan bahwa terdapat hubungan positif antara konsumsi nitrat pada air minum dengan risiko kejadian kanker kolorektal, kandung kemih, ginjal, gastrointestinal, ovarium, tiroid. Beberapa studi melaporkan bahwa konsumsi jangka panjang air minum yang mengandung nitrat dengan konsentrasi di bawah 50 mg/L dapat meningkatkan risiko kanker. Terkait dengan kualitas air minum, beberapa penelitian melakukan pemantauan sumber air baik sumber air umum, sumur pribadi dan air kemasan. Beberapa penelitian melaporkan bahwa sumur pribadi mengandung konsentrasi nitrat yang lebih tinggi dibandingkan sumur pasokan umum. Hal ini karena belum adanya peraturan pembuatan sumur pribadi terkait dengan kedalaman, jarak dengan sumber kontaminan nitrogen seperti pertanian, peternakan dan sistem *septic tank* di lokasi penelitian tersebut.

Senyawa nitrat dapat masuk ke dalam tubuh manusia melalui jalur ingesti dengan mengonsumsi air minum yang mengandung nitrat dan beberapa sayuran seperti selada, bayam dan beberapa produk makanan yang diawetkan seperti daging dan produk olahan daging yang diawetkan, keju dan minuman yang mengandung pengawet natrium nitrat dan natrium nitrit merupakan sumber nitrat pada tubuh (N. Beudet et al, 2014)(ATSDR, 2013). Senyawa nitrat juga dapat ditemukan pada beberapa obat yang digunakan untuk pengobatan dan terapi seperti obat malaria (quinone), antibiotic (dapsone) (ATSDR, 2013).

Nitrat yang masuk dalam tubuh melalui jalur ingesti, sebanyak 92% akan di absorpsi dalam usus halus dengan cepat (ATSDR, 2013). Sedangkan nitrit dapat diserap secara langsung dari lambung dan usus halus (WHO, 2011). Sebanyak 5% - 10% dari total nitrat yang masuk dalam tubuh akan diubah menjadi nitrit oleh bakteri di dalam saliva, perut dan usus halus (ATSDR, 2013). Perubahan nitrat menjadi nitrit inilah yang dapat meningkatkan potensi racun dalam tubuh. Nitrit dalam darah ini yang akan terlibat dalam proses oksidasi hemoglobin (Hb) menjadi methemoglobin (metHb), dimana Fe^{2+} dalam darah akan dioksidasi menjadi bentuk Fe^{3+} . Bentuk Fe^{3+} ini tidak dapat mengangkut oksigen dalam tubuh (WHO, 2011). Sebanyak 60% -70% nitrat dalam yang masuk dalam tubuh melalui saluran pencernaan akan dikeluarkan melalui urin dalam waktu 24 jam (ATSDR, 2013). Nitrat yang dikeluarkan dalam urin dapat sebagai nitrat, amonian atau urea sedangkan hanya sedikit nitrit yang diekskresikan (WHO, 2011)

Di dalam tubuh, senyawa nitrat dapat direduksi menjadi nitrit dan selanjutnya mengalami metabolisme menghasilkan senyawa N-nitroso yang merupakan senyawa karsinogen yang kuat. Senyawa nitrit yang masuk dalam saluran gastrointestinal, dalam kondisi asam di perut akan mengalami protonasi menjadi asam nitrat (HNO_2) dan selanjutnya menghasilkan dinitrogen trioksida (N_2O_3), oksida nitrat (NO) dan nitrogen dioksida (NO_2). Berbagai metabolit turunan nitrat dan nitrit merupakan agen nitrosasi yang kuat dan dapat mendorong pembentukan senyawa N-nitroso (NOC). Senyawa NOC terdiri dari N-nitrosamin dan N-nitrosamides, dan dapat terbentuk ketika agen nitrosasi bertemu dengan asam amino N-nitrosatable. Proses nitrosasi tergantung pada mekanisme reaksi yang terlibat, pada konsentrasi senyawa yang terlibat, pH lingkungan reaksi, dan faktor modifikasi lebih lanjut, termasuk adanya katalis atau penghambat N-nitrosasi (Ward *et al.*, 2018). Walaupun IARC masih mengklasifikasikan senyawa nitrat dalam Grup 2 A yaitu zat yang mungkin bersifat karsonogenik, namun pada beberapa penelitian dengan menggunakan hewan, senyawa N-nitroso terbukti bersifat karsinogenik (WHO, 2011).

KESIMPULAN

Risiko terjadinya kanker terkait dengan konsumsi pajanan nitrat yang bersumber pada air minum disebabkan oleh konsumsi nitrat dengan konsentrasi yang tinggi dan faktor lainnya yang dapat meningkatkan proses nitrosasi dalam tubuh. Beberapa penelitian telah melaporkan subkelompok populasi yang lebih beresiko mengalami kanker. Hingga saat ini, studi terkait dampak kesehatan yang ditimbulkan dari nitrat pada air minum masih sedikit sehingga belum dapat disimpulkan bahwa nitrat dapat menyebabkan kanker sehingga diperlukan studi lanjutan yang dirancang secara detail dan penelitian lainnya yang melaporkan efek kesehatan jenis kanker lainnya terkait dengan pajanan nitrat ini.

UCAPAN TERIMAKASIH

Penulis mengucapkan terimakasih kepada Kementerian Riset dan Teknologi Republik Indonesia/Badan Riset dan Inovasi Nasional atas dukungan dalam penulisan artikel ini.

DAFTAR PUSTAKA

ATSDR (2013) *ATSDR Case Studies in Environmental Medicine Nitrate / Nitrite Toxicity Nitrate / Nitrite Toxicity, U.S. Department of Health and Human Services Agency for Toxic Substances and Disease Registry Division of Toxicology and Human Health Sciences Environmental Medicine Branch.* Available at: https://www.atsdr.cdc.gov/csem/nitrate_2013/docs/nitrite.pdf.

- ATSDR (2017) *Toxicological Profile: Nitrate and Nitrite*, U.S. Department of Health and Human Services. Available at: <http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/TP.asp?id=1452&tid=258>.
- Copeland, M. (2014) 'Nitrates and Nitrites'. Available at: https://www.epa.gov/sites/production/files/2014-05/documents/nitrates_nitrites_presentation.pdf.
- EPA (2014) 'Consumer Factsheet on: Nitrates/Nitrites', p. 4. Available at: <https://archive.epa.gov/water/archive/web/pdf/archived-consumer-fact-sheet-on-nitrates-and-or-nitrites.pdf>.
- Espejo-Herrera, N. *et al.* (2016) 'Colorectal cancer risk and nitrate exposure through drinking water and diet', *International Journal of Cancer*, 139(2), pp. 334–346. doi: 10.1002/ijc.30083.
- Inoue-choi, M. *et al.* (2016) 'Nitrate and nitrite ingestion and risk of ovarian cancer among postmenopausal women in Iowa', 137(1), pp. 173–182. doi: 10.1002/ijc.29365.Nitrate.
- Jones, R. R. *et al.* (2016) 'Nitrate from drinking water and diet and bladder cancer among postmenopausal women in Iowa', *Environmental Health Perspectives*, 124(11), pp. 1751–1758. doi: 10.1289/EHP191.
- Jones, R. R. *et al.* (2017) 'Ingested Nitrate, Disinfection By-products, and Kidney Cancer Risk in Older Women', *Epidemiology*, 28(5), pp. 703–711. doi: 10.1097/EDE.0000000000000647.
- Jones, R. R. *et al.* (2019) 'Ingested nitrate, disinfection by-products, and risk of colon and rectal cancers in the Iowa Women's Health Study cohort', *Environment International*. Elsevier, 126(February), pp. 242–251. doi: 10.1016/j.envint.2019.02.010.
- N. Beaudet et al (2014) *Nitrates, Methemoglobinemia dan Drinking Water : A Factsheet for Clinicians*.
- Quist, A. J. L. *et al.* (2019) 'Ingested nitrate and nitrite, disinfection by-products, and pancreatic cancer risk in postmenopausal women', 142(2), pp. 251–261. doi: 10.1002/ijc.31055.Ingested.
- Republik Indonesia (2010) 'Permenkes No. 492 Tentang Persyaratan Kualitas Air Minum'.
- Sadeq, M. *et al.* (2008) 'Drinking water nitrate and prevalence of methemoglobinemia among infants and children aged 1-7 years in Moroccan areas', *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, 211(5–6), pp. 546–554. doi: 10.1016/j.ijheh.2007.09.009.
- Schullehner, J. *et al.* (2018) 'Nitrate in drinking water and colorectal cancer risk: A nationwide population-based cohort study', *International Journal of Cancer*, 143(1), pp. 73–79. doi: 10.1002/ijc.31306.
- Taneja, P. *et al.* (2017) 'The risk of cancer as a result of elevated levels of nitrate in drinking water and vegetables in Central India', *Journal of Water and Health*, 15(4), pp. 602–614. doi: 10.2166/wh.2017.283.

- U.S. Environmental Protection Agency (1991) 'Chemical Assessment Summary for Nitrate; CASRN 14797-55-8', *Integrated Risk Information System (IRIS)*, pp. 1–11. Available at: https://cfpub.epa.gov/ncea/iris2/chemicalLanding.cfm?substance_nmbr=76.
- Ward, M. H. (2014) 'Nitrate Intake and the Risk of Thyroid Cancer and Thyroid Disease', 23(1), pp. 1–7. doi: 10.1097/EDE.0b013e3181d6201d.Nitrate.
- Ward, M. H. *et al.* (2018) 'Drinking water nitrate and human health: An updated review', *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 15(7), pp. 1–31. doi: 10.3390/ijerph15071557.
- WHO (2011) *Nitrate and Nitrite in Drinking Water, Nitrate and Nitrite in Drinking Water*. doi: 10.17226/9038.