

**KAJIAN POTENSI DAN EFEK TOKSISITAS ASAM LEMAK OMEGA-3 IKAN
SEBAGAI AGEN KEMOPREVENTIF PADA KANKER KOLOREKTAL**

Karya Tulis Ilmiah

Scoping Review

**untuk Memenuhi Sebagian Syarat
Memperoleh Derajat Sarjana Kedokteran**

**Program Studi Kedokteran
Program Sarjana**



Oleh:

**Indah Syavitri
19711049**

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS ISLAM INDONESIA
YOGYAKARTA
2023**

**STUDY OF POTENCY AND TOXICITY EFFECT OF OMEGA-3 FISH FATTY
ACID AS CHEMOPREVENTIVE AGENT AGAINST COLORECTAL CANCER**

Scientific Writing

Scoping Review

as A Requirement for the Degree of Undergraduate Program in Medicine

Undergraduate Program in Medicine



by:

**Indah Syavitri
19711049**

**FACULTY OF MEDICINE
UNIVERSITAS ISLAM INDONESIA
YOGYAKARTA
2023**

HALAMAN PENGESAHAN

**KAJIAN POTENSI DAN EFEK TOKSISITAS ASAM LEMAK OMEGA-3 IKAN
SEBAGAI AGEN KEMOPREVENTIF PADA KANKER KOLOREKTAL**

Karya Tulis Ilmiah

Scoping Review

Disusun dan diajukan oleh:

**Indah Syavitri
19711049**

Telah diseminarkan tanggal: 26 Mei 2023

Dan telah disetujui oleh:

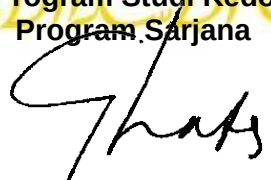
Penguji

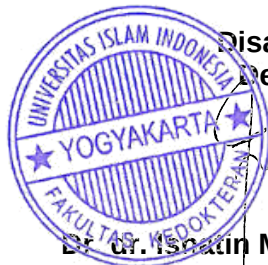
Pembimbing


dr. Riana Rahmawati, M.Kes, Ph.D.
NIK. 017110418


Dr. dr. Isnatin Miladiyah, M.Kes.
NIK. 017110409

**Ketua Program Studi Kedokteran
Program Sarjana**


dr. Pariawan Luthfi Gazali, M.Kes.
NIK. 017110413



**Disahkan
Pekan**


Dr. dr. Isnatin Miladiyah, M.Kes.
NIK. 017110409

PERNYATAAN PUBLIKASI

Bismillaahirrahmaanirrahiim

Yang bertanda tangan di bawah ini, saya

Nama : Indah Syavitri
NIM : 19711049
Judul KTI : KAJIAN POTENSI DAN EFEK TOKSISITAS
ASAM LEMAK OMEGA-3 IKAN SEBAGAI AGEN
KEMOPREVENTIF PADA KANKER
KOLOREKTAL
Dosen Pembimbing : Dr. dr. Isnatin Miladiyah, M.Kes.

Dengan ini menyatakan bahwa:

☐

Memberi ijin kepada Perpustakaan FKUII mempublikasikan di repository
UII berupa seluruh bagian Laporan KTI (tanpa lampiran)

☒

Memberi ijin kepada Perpustakaan FKUII mempublikasikan di repository
UII berupa abstrak saja karena akan dipublikasikan di jurnal

Demikian pernyataan ini dibuat dengan sesungguhnya dan dapat dipergunakan
sebagaimana mestinya.

Yogyakarta, 9 Juni 2023

Dosen Pembimbing

Yang Menyatakan



Dr. dr. Isnatin Miladiyah, M.Kes.
NIK. 017110409



Indah Syavitri
NIM. 19711049

DAFTAR ISI

Halaman Judul (Bahasa Indonesia)	i
Halaman Judul (Bahasa Inggris).....	ii
Halaman Pengesahan	iii
Halaman Pernyataan Publikasi	iv
Daftar Isi	v
Daftar Tabel.....	vi
Daftar Gambar	vii
Daftar Lampiran.....	viii
Kata Pengantar.....	x
Intisari.....	xii
Abstract	xiii
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Perumusan Masalah	9
1.3 Tujuan <i>Scoping Review</i>	9
1.4 Manfaat	9
BAB II. METODE	10
2.1 Kriteria Artikel.....	10
2.2 Sumber Informasi	11
2.3 Strategi Pencarian.....	12
2.4 Proses Seleksi Artikel.....	14
2.5 Ekstraksi Data	15
2.6 Item Data.....	16
2.7 Sintesis Data	17
BAB III. HASIL	18
3.1 Hasil Seleksi Sumber Bukti	18
3.2 Karakteristik Sumber Bukti	20
3.3 Hasil dari Setiap Sumber Bukti	32
3.3.1 Metode Pemberian, Dosis dan Frekuensi Pemberian, serta Lama Pemberian Asam Lemak Omega-3 Ikan.....	32
3.3.2 Karakteristik Subjek yang Diteliti Artikel Terpilih	34
3.4 Sintesis Hasil.....	35
BAB IV. PEMBAHASAN	36
4.1 Temuan Hasil.....	36
4.1.1 Pengaruh Hubungan Metode Pemberian, Dosis dan Frekuensi Pemberian, serta Lama Pemberian Asam Lemak Omega-3 Ikan sebagai Agen Kemopreventif pada Kanker Kolorektal	36
4.1.2 Efek Toksisitas dan Efek Samping Pemberian Asam Lemak Omega-3 Ikan sebagai Agen Kemopreventif pada Kanker Kolorektal	41
4.2 Keterbatasan Penelitian	43
4.3 Implikasi	44
BAB V. SIMPULAN DAN SARAN	45
5.1 Simpulan	45
5.2 Saran	45
DAFTAR PUSTAKA.....	46
LAMPIRAN	49

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Jumlah kasus baru dan jumlah kematian akibat kanker kolon dan rektum di RS Kanker Dharmais Tahun 2010 – 2013.....	5
Tabel 2. Analisis <i>population, concept, context</i>	11
Tabel 3. Pemakaian kombinasi kata kunci dalam pencarian artikel.....	12
Tabel 4. Komponen yang dicermati dari masing-masing artikel	16
Tabel 5. Item data yang memuat informasi tambahan artikel yang diperiksa	16
Tabel 6. Komponen dan item data keseluruhan yang harus dicermati tiap artikel	17
Tabel 7. Pencarian komprehensif berdasarkan database/ <i>search engine</i> ilmiah.....	18
Tabel 8. Rangkuman hasil potensi asam lemak omega-3 ikan sebagai agen kemopreventif pada kanker kolorektal	22
Tabel 9. Rangkuman hasil efek toksisitas asam lemak omega-3 ikan pada kanker kolorektal	31
Tabel 10. Rangkuman metode pemberian, dosis dan frekuensi, serta lama pemberian asam lemak omega-3 ikan	33

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Sepuluh perilaku khas semua jenis kanker sebagai dasar pemahaman mekanisme patofisiologi kanker	2
Gambar 2. Lingkungan mikro sel kanker.....	3
Gambar 3. Target terapi penanda kanker	8
Gambar 4. Proses pencarian artikel <i>scoping review</i> berdasarkan PRISMA-ScR	15
Gambar 5. Diagram <i>flow chart</i> hasil proses seleksi jurnal artikel.....	20
Gambar 6. Mekanisme aksi potensi asam lemak omega-3 ikan sebagai agen kemopreventif pada kanker kolorektal	41
Gambar 7. Mekanisme aksi efek toksisitas asam lemak omega-3 ikan sebagai agen kemopreventif pada kanker kolorektal	43

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Strategi pencarian Pubmed	49
Lampiran 2. Strategi pencarian Springer Link	50
Lampiran 3. Strategi pencarian EBSCO Host	52
Lampiran 4. Strategi pencarian ProQuest	53
Lampiran 5. Strategi pencarian Science Direct	54
Lampiran 6. Strategi pencarian Taylor & Francis Online	55
Lampiran 7. Strategi pencarian JSTOR	57
Lampiran 8. Strategi pencarian OVID Medline	58
Lampiran 9. Strategi pencarian Google Scholar (Bahasa Inggris)	59
Lampiran 10. Strategi pencarian Google Scholar (Bahasa Indonesia)	60
Lampiran 11. Strategi pencarian Neliti	61
Lampiran 12. Strategi pencarian Oneresearch.....	62
Lampiran 13. Strategi pencarian Portal Garuda	63
Lampiran 14. Referensi final yang diekstraksi	64

HALAMAN PERNYATAAN

Saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Indah Syavitri
NIM : 19711049
Judul KTI : KAJIAN POTENSI DAN EFEK TOKSISITAS
ASAM LEMAK OMEGA-3 IKAN SEBAGAI AGEN
KEMOPREVENTIF PADA KANKER
KOLOREKTAL

Dosen Pembimbing : Dr. dr. Isnatin Miladiyah, M.Kes.

Menyatakan bahwa dalam Karya Tulis Ilmiah (KTI) ini tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu perguruan tinggi dan merupakan hasil sendiri dan bukan hasil plagiasi, kecuali yang secara tertulis diacu dalam naskah ini dan disebutkan dalam daftar pustaka.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenar-benarnya tanpa paksaan atau tekanan dari pihak manapun. Saya bersedia bertanggungjawab secara hukum apabila terdapat hal-hal yang tidak benar dalam penelitian ini.

Yogyakarta, 9 Juni 2023



Indah Syavitri
19711049

KATA PENGANTAR

Alhamdulillah, puji syukur senantiasa kita panjatkan kepada Allah SWT karena atas ridho dan rahmat-Nya, penulis dapat menyelesaikan Karya Tulis Ilmiah (KTI) yang berjudul “Kajian Potensi dan Efek Toksisitas Asam Lemak Omega-3 Ikan sebagai Agen Kemopreventif pada Kanker Kolorektal” sebagai salah satu syarat dalam memperoleh gelar Sarjana Kedokteran, Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Indonesia. Shalawat serta salam juga tak lupa kita panjatkan kepada junjungan kita Nabi Muhammad SAW yang telah membawa kita dari zaman jahiliyah menuju zaman yang penuh rahmat seperti sekarang ini.

Selama proses penulisan KTI ini, penulis tak lepas dari bantuan dan bimbingan dari berbagai pihak. Masukan dari pihak-pihak tersebut membuat penulis dapat melewati segala hambatan sehingga KTI ini dapat diselesaikan dengan lancar. Pada kesempatan ini penulis ingin menyampaikan rasa terima kasih sebanyak-banyaknya kepada seluruh pihak yang telah berjasa, khususnya kepada :

1. Prof. Fathul Wahid, S.T., M.Sc., Ph.D. selaku Rektor Universitas Islam Indonesia.
2. Dr. dr. Isnatin Miladiyah, M.Kes, selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Islam Indonesia sekaligus dosen pembimbing yang sudah memberikan banyak ilmu pengetahuan kepada penulis selama berada di Fakultas Kedokteran Universitas Islam Indonesia serta telah sabar memberikan bimbingan, motivasi, meluangkan waktu dan tak henti memberi dukungan sehingga penulis dapat menyelesaikan KTI ini.
3. dr. Pariawan Lutfi Ghazali, M.Kes. selaku Ketua Program Studi Kedokteran Program Sarjana di Fakultas Kedokteran Universitas Islam Indonesia yang sudah memberikan kesempatan kepada penulis sehingga penulis dapat menyelesaikan karya tulis ilmiah (KTI) ini.
4. dr. Riana Rahmawati, M.Sc., Ph.D. selaku Dosen Penguji yang juga meluangkan waktu untuk memberi bimbingan dan masukan sehingga KTI ini menjadi lebih baik.
5. Seluruh dosen Fakultas Kedokteran Universitas Islam Indonesia yang telah memberikan ilmu dengan tulus hingga akhir perkuliahan.
6. Kedua orang tua penulis, Bapak Sarjilan dan Ibu Tri Nuryati yang telah memberikan fasilitas, dukungan, doa, kasih sayang dan motivasi sehingga penulis mampu sampai pada titik ini.
7. Adik penulis, Muhammad Faried Saputra, yang telah memberikan motivasi, dukungan, dan menemani penulis sehingga dapat sampai pada titik ini.
Sahabat penulis, Dea, Indika, Maharani, Naila S, Ayyida, Erlina, Dias, Aulia, Vatia, Veronica, Sely, Naila, Itsna, Fayik, Hasna, Nisriinaa, Indri, Demontantri, Andira, Fathiya yang telah memberikan dukungan serta menghibur penulis dalam proses penyusunan KTI ini.
8. Seluruh teman-teman Angkatan 2019 Fakultas Kedokteran Universitas Islam Indonesia, Rahtellza yang telah mendukung dan kebersamaan penulis selama masa pre-klinik di Universitas Islam Indonesia.
9. Seluruh teman-teman Komunitas Kejar Mimpi Yogyakarta, Kejar Mimpi Indonesia, dan komunitas *non governmental organization*/ NGO kolaborator lainnya di Yogyakarta yang telah memberikan pengalaman dan pembelajaran bagi penulis selama masa-masa menjadi mahasiswa.

10. Kepada pihak lain yang tidak bisa disebutkan namanya satu persatu, yang turut membantu dalam proses pengerjaan karya tulis ilmiah ini.

Penulis menyadari bahwa masih banyak kekurangan dalam karya tulis ilmiah ini. Oleh karena itu, penulis mengharapkan kritik dan saran untuk penyempurnaan dalam penelitian berikutnya. Penulis juga menyampaikan permohonan maaf atas segala kekurangan pada penulisan karya tulis ilmiah ini. Dengan ini, semoga karya tulis ilmiah ini dapat menjadi salah satu sumber referensi yang bermanfaat bagi kita semua.

Wassalamualaikum Warahmatullah Wabarakaatuh.

Yogyakarta, 9 Juni 2023



Indah Syavitri
19711049

KAJIAN POTENSI DAN EFEK TOKSISITAS ASAM LEMAK OMEGA-3 IKAN SEBAGAI AGEN KEMOPREVENTIF PADA KANKER KOLOREKTAL

Scoping Review

Indah Syavitri¹, Isnatin Miladiyah², Riana Rahmawati²

¹Mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Islam Indonesia

²Departemen Farmakologi, Fakultas Kedokteran Universitas Islam Indonesia

INTISARI

Latar Belakang : Kanker kolorektal merupakan keganasan usus besar dan rektum yang dipengaruhi mutasi gen, perubahan epigenetik, inflamasi lokal, dan faktor risiko gaya hidup. Kasus baru kanker kolorektal di seluruh dunia sebesar 10% dengan mortalitas sebesar 9,4% sedangkan di Indonesia menempati empat besar dalam insidensi dan mortalitas. Adanya riwayat kanker kolorektal diperlukan upaya preventif salah satunya dengan konsumsi asam lemak omega-3 ikan yang mengandung PUFAs, EPA, dan DHA. Penelitian *scoping review* ini bertujuan untuk melakukan kajian terhadap data penelitian mengenai potensi dan efek toksisitas asam lemak omega-3 ikan sebagai agen kemopreventif kanker kolorektal.

Metode : Sumber data yang digunakan adalah *original article* terkait asam lemak omega-3 ikan sebagai agen kemopreventif pada kanker kolorektal, dipublikasikan rentang 2012-2022, dan berbahasa Inggris/ Indonesia. *Database* yang digunakan yaitu *Ovid, ScienceDirect, Taylor & Francis, ProQuest, JSTOR, PubMed, Springer Link, Emerald Insight, EBSCO, Google Scholar, Neliti, Oneresearch*, dan Portal Garuda dengan *Boolean search*. Artikel hasil pencarian diseleksi berdasarkan alur PRISMA-ScR.

Hasil : Dari sebanyak sembilan artikel yang lolos seleksi, didapatkan bahwa asam lemak omega-3 ikan berpotensi sebagai agen kemopreventif terhadap kanker kolorektal dengan beberapa variasi rentang dosis harian dengan diimbangi gaya hidup yang baik. Dosis oral suplementasi omega-3 ikan yang berpotensi dalam rentang 96 mg – 2 gram EPA dan 360 mg – 1 gram DHA sedangkan asupan harian pada rentang 0 – 14 gram/ hari. Efek toksisitas asam lemak omega-3 ikan masih terbatas yang diberikan melalui jalur parenteral atau intravena dapat meningkatkan risiko infeksi *post-operative*. Adapun sediaan suplementasi oral dan dalam diet tidak dilaporkan adanya efek samping pada pasien.

Kesimpulan : Asam lemak omega-3 ikan berpotensi sebagai agen kemopreventif sedangkan efek toksisitas masih terbatas pada pemberian parenteral pasien kanker kolorektal *post-operative*.

Kata Kunci : asam lemak omega-3 ikan, EPA, DHA, potensi, toksisitas, kemopreventif, kanker kolorektal.

STUDY OF POTENCY AND TOXICITY EFFECT OF OMEGA-3 FISH FATTY ACID AS CHEMOPREVENTIVE AGENT AGAINST COLORECTAL CANCER

Scoping Review

Indah Syavitri¹, Isnatin Miladiyah², Riana Rahmawati²

¹Medical Student, Faculty of Medicine, Universitas Islam Indonesia

²Departement Pharmacology, Faculty of Medicine, Universitas Islam Indonesia

ABSTRACT

Background : Colorectal cancer is a malignancy of the colon and rectum that influenced by gene mutations, epigenetic changes, local inflammation, and lifestyle risk factors. New cases of colorectal cancer globally account for 10% with mortality for 9.4%, while Indonesia occupies the top four incidence and mortality cases. Having history of colorectal cancer requires preventive measures, one of which is consuming omega-3 fish fatty acids which contain PUFAs, EPA, and DHA. This scoping review aims to review research data regarding the potency and toxicity effect of omega-3 fish fatty acid as chemopreventive agent against colorectal cancer.

Methods : The data sources used for this review are original articles about omega-3 fish fatty acid as chemopreventive agents against colorectal cancer, published in 2012-2022, and with English/ Indonesian language. Databases used are Ovid, ScienceDirect, Taylor & Francis, ProQuest, JSTOR, PubMed, Springer Link, Emerald Insight, EBSCO, Google Scholar, Neliti, Oneresearch, and Portal Garuda using Boolean search. The articles in the search results were selected by PRISMA-ScR.

Results : From the nine articles that passed the selection, it was found that omega-3 fish fatty acid have the potential as chemopreventive agent against colorectal cancer with several variations in daily dose ranges balanced with healthy lifestyle. The potential dose of oral omega-3 fish supplementation ranges from 96 mg – 2 grams of EPA and 360 mg – 1 gram of DHA while daily intake ranges from 0 – 14 grams/ day. The toxicity effect of omega-3 fish fatty acid is limited by given parenteral or intravenously can increase the risk of post-operative infection. As for the preparation of oral supplementation and in the diet have no report of side effects to patients.

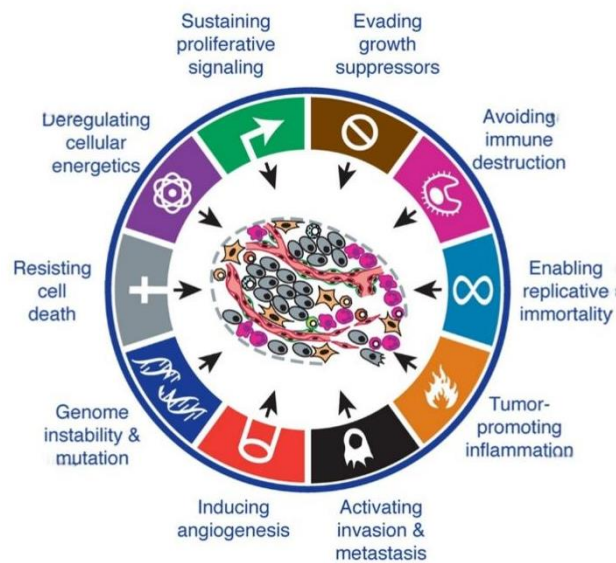
Conclusion : Omega-3 fish fatty acid have the potential as chemopreventive agent, while the toxicity effect is limited on parenteral administration for post-operative colorectal cancer patients.

Keywords : omega-3 fish fatty acids, EPA, DHA, potency, toxicity, chemopreventive, colorectal cancer

BAB I PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Kanker kolorektal atau *colorectal cancer* (CRC) merupakan keganasan yang menyerang jaringan usus besar (kolon) dan rektum (bagian terbawah usus sampai anus). Pembentukan kanker atau neoplasma kolorektal merupakan akumulasi dari perubahan genetik dan epigenetik yang mengubah sel epitel kelenjar kolorektal normal menjadi adenokarsinoma invasif yang bervariasi secara histologis. Seperti jenis kanker lainnya, kanker kolorektal juga memiliki perilaku khas kanker yang akan dapat menjadi dasar pemahaman biologis mengenai kanker. Perilaku khas kanker antara lain mempertahankan sinyal proliferasi sel, menghindari faktor penekan pertumbuhan, aktivasi invasi sel dan metastasis, aktivasi replikasi gen yang abadi, induksi angiogenesis, dan melawan kematian sel (apoptosis). Sepuluh perilaku khas sel kanker yang berbeda ini saling melengkapi sehingga membentuk lingkungan mikro atau *microenvironment* yang memungkinkan untuk pertumbuhan tumor sampai bisa melakukan metastasis. Normalnya sel epitel kolorektal memiliki masa hidup sekitar lima hari yang terus diperbarui oleh sel punca atau *stem cell* di dasar kriptas usus serta terlibat dalam homeostasis dan perbaikan jaringan di bawah pengaruh lingkungan mikro. Jalur persinyalan Wingless/Int (Wnt) berperan penting dalam regulasi pembaruan diri *stem cell*. Pada sel normal, sinyal Wnt ditransduksi melalui kompleks Frizzled/LRP5/6 untuk menghambat degradasi β -catenin yang bergantung pada fosforilasi. Sedangkan pada sel kanker kolorektal, mutasi konstan pada *adenomatous polyposis cell* dan gen β -catenin menghasilkan aktivitas persinyalan Wnt yang tinggi. Patofisiologi kanker secara keseluruhan dapat dilihat pada Gambar 1 (Hanahan and Weinberg, 2011; Grady and Markowitz, 2015).

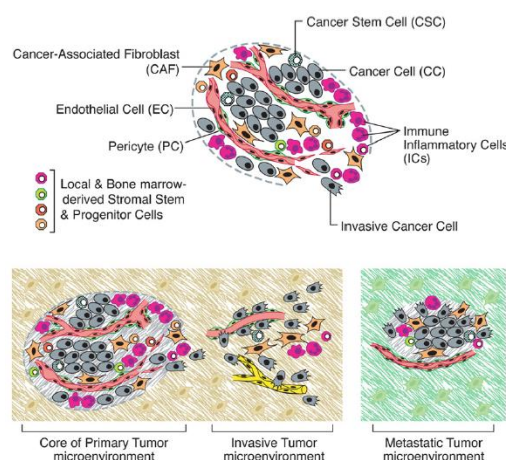


Gambar 1. Sepuluh perilaku khas semua jenis kanker sebagai dasar pemahaman mekanisme patofisiologi kanker (Hanahan and Weinberg, 2011).

Lingkungan mikro kanker membentuk sebuah *niche* atau ceruk tumorogenik. Ceruk tumorogenik ini terdiri dari sel-sel myeloid yang direkrut *cancer stem like's cell* (CSC), sel-sel endotel vaskuler dan limfovaskuler, makrofag, dan myofibroblast yang dikelilingi jaringan stroma. Selain itu, *mesenchymal stem cell* (MSC), yang merupakan sel prekursor non-hematopoetik di sum-sum tulang, juga mempengaruhi perkembangan tumor, metastasis, dan resistensi terhadap kemoterapi. MSC di kolon mengekspresikan *vascular endothelial growth factor* (VEGF) yang tinggi saat dirangsang oleh interferon- γ (IFN- γ) dan *tumor necrosis factor- α* (TNF- α) sehingga menyebabkan pertumbuhan kanker kolorektal. MSC di kolorektal mengekspresikan faktor pertumbuhan endotelial vaskuler VEGF yang tinggi ketika dirangsang TNF- α yang kemudian dapat merekrut sel-sel endotel dengan membuat CXCL1 dan CXCL2 serta mensekresikan *interleukin-6* (IL-6) untuk dapat menginduksi sel non-kanker yang mengekspresikan penanda CSC dan membentuk tumor *in vivo*. Interleukin-6 juga menginduksi sekresi endotelin-1 (ET-1) dari sel kanker dan mendorong perkembangan tumor. Pada lingkungan mikro kanker juga terjadi proses angiogenesis sebagai hasil pencampuran MSC non-tumorogenik dan sel HT-29, yang merupakan salah satu gen sel kanker kolorektal, diblokir oleh antibodi IL-6 atau ET-1. Pasien dengan CRC memiliki kadar serum VEGF dan IL-6 yang signifikan lebih tinggi yang berhubungan dengan

stadium lanjut dan metastasis (Hanahan and Weinberg, 2011; Grady and Markowitz, 2015).

Selain pada lingkungan mikro yang berpengaruh pada pertumbuhan sel kanker, peristiwa angiogenesis juga termasuk salah satu perilaku khas kanker. Angiogenesis pada orang normal hanya diaktifkan sementara sedangkan pada tumor menghasilkan neovaskularisasi terus menerus sebagai respon sel neoplastik terhadap kebutuhan nutrisi dan oksigen sehingga terbentuk pertumbuhan tumor yang meluas. Proses angiogenesis pada tumor juga terdapat faktor penyeimbang yang menginduksi atau menghambat angiogenesis yaitu VEGF dan trombospondin. Tumor juga memiliki pertahanan diri ketika kekurangan oksigen atau dalam kondisi hipoksia untuk mempertahankan nutrisinya dengan cara penghancuran diri atau *autophagy* tumor yang diinduksi oleh faktor HIF1. *Cancer-Associated Fibroblast* (CAF) yang terdapat pada ceruk tumorogenik mengeluarkan sitokin CXCL1 dan CXCL2, serta IL-1 β dan IL-6 untuk meningkatkan angiogenesis, perkembangan tumor, dan juga mampu memodulasi ekspresi gen onkogenik dalam sel kanker seperti Her2, EGFR, dan Ras sehingga sel ini berkontribusi terhadap resistensi kemoterapi. Selain itu, CAF juga merupakan kontributor utama lingkungan mikro yang rawan tumor yang mendorong pertumbuhan tumor. Patogenesis kanker kolorektal selain dari akumulasi mutasi pada gen tertentu juga termasuk proses deregulasi jalur persinyalan spesifik yang mengontrol. Lingkungan mikro pada perkembangan sel kanker dapat dilihat dalam Gambar 2 berikut ini (Mathonnet *et al.*, 2014; Grady and Markowitz, 2015).



Gambar 2. Lingkungan mikro sel kanker (Hanahan and Weinberg, 2011).

Jalur yang dideregulasi pada kanker kolorektal antara lain jalur persinyalan Wnt- β -catenin, jalur persinyalan faktor pertumbuhan (TGF β), jalur reseptor faktor pertumbuhan epidermal (EGFR)-MAPK, dan jalur *phosphatidylinositol 3-kinase* (PI3K). Faktor-faktor lain yang dimungkinkan berpengaruh pada terbentuknya polip *CRC sequence* antara lain termasuk mutasi gen, perubahan epigenetik, dan perubahan inflamasi lokal. Salah satu faktor yang banyak menjadi dasar mekanisme terbentuknya sel keganasan yaitu genetik dan perubahan molekuler epigenetik. Perubahan molekuler pada kanker kolorektal ternyata berperan dalam inisiasi dan perkembangan polip usus besar. Terdapat beberapa jalur polip usus besar berkembang menjadi kanker kolorektal antara lain dapat dinilai berdasarkan kelainan DNA secara utuh, perubahan pola epigenetik, dan pola spesifik mutasi gen serta gen termetilasi yang menyimpang. Kelainan DNA dapat berupa aneuploidi dan ketidakstabilan mikrosatelit sedangkan perubahan pola epigenetik misalnya berdasarkan *CpG Island Methylator Phenotype* (CIMP) (Grady and Markowitz, 2015; Malki *et al.*, 2021; Schmitt and Greten, 2021).

Mekanisme kelainan genetik kanker kolorektal dijelaskan dalam model perkembangan tumor. Menurut model perkembangan tumor klasik yang dikemukakan Fearon dan Vogelstein (1988), inisiasi neoplasma berkembang menjadi karsinoma invasif kolorektal berasal dari pembentukan neoplasma jinak (adenoma dan polip bergerigi *sessile* atau *sessile serrated polyps*, adenoma tubular, dan adenoma tubulovillous). Namun seiring perkembangan ilmu, ditemukan bahwa polip bergerigi subset polip hiperplastik mikrovesikuler sebagai jalur alternatif pembentukan kanker kolorektal termasuk *sessile serrated polyps* (SSA/P) dan *traditional-serrated adenomas* (TSA) juga berpotensi berubah menjadi ganas. Polip bergerigi mayoritas muncul di kolon proksimal dan terkait dengan CIMP yang memiliki penyimpangan dinukleotida *CpG* termetilasi sangat tinggi. Berbeda dengan TSA yang pembentukannya dari proses inaktivasi *biallelic antigen presenting cell* (APC) dari *tumor suppressor gene* (TSG) dan ketidakstabilan kromosom yang disebut aneuploidi. Dengan demikian, molekuler polip dapat digunakan dalam pendekatan skrining dan pengembangannya untuk pencegahan kanker kolorektal serta pencegahan kanker kolorektal yang dipersonalisasi. Selain itu, mutasi gen BRAFV600E biasanya melalui jalur neoplasia bergerigi (Grady and Markowitz, 2015; Malki *et al.*, 2021; Schmitt and Greten, 2021).

Kasus kejadian kanker kolorektal berdasarkan data *Global Burden Cancer* (GLOBOCAN) 2020 sebesar 10% dari total estimasi kasus baru di dunia serta juga menyumbang kasus mortalitas kanker sebesar 9,4%. Pola kasus kanker kolorektal di Indonesia serupa dengan dunia yang menduduki prevalensi tiga teratas, berdasarkan data GLOBOCAN 2020 pertambahan kasus baru baik pada laki-laki maupun perempuan mencapai angka 34.189 kasus atau meningkat 8,6% dengan angka kematian sebesar 17.786 kasus. Perbandingan insidensi kasus kanker kolorektal lebih banyak pada laki-laki dibanding perempuan. Berdasarkan data RS Kanker Dharmais Tahun 2010 - 2013, jumlah kasus baru dan jumlah kematian akibat kanker kolon dan rektum terus mengalami peningkatan seperti yang disajikan pada Tabel 1. Dengan demikian, kanker kolorektal menduduki peringkat tiga teratas pada insidensi kasus dan peringkat empat teratas pada mortalitas kanker tertinggi di Indonesia. GLOBOCAN menyebutkan bahwa negara-negara di Asia, termasuk salah satunya Indonesia, berkontribusi terhadap kasus kanker di seluruh dunia karena memang merupakan negara dengan populasi besar dilihat dari angka *Human Developmental Index* (HDI) tinggi sebesar 37,3% (Kementrian Kesehatan RI, 2015; Kemenkes, 2019; Globocan, 2020; Sung *et al.*, 2021).

Tabel 1. Jumlah kasus baru dan jumlah kematian akibat kanker kolon dan rektum di RS Kanker Dharmais Tahun 2010 - 2013 (Kementrian Kesehatan RI, 2015).

Tahun	Jumlah Kasus Baru	Jumlah Kematian
2010	7	86
2011	11	100
2012	12	112
2013	15	133

Adanya riwayat kanker kolorektal dalam keluarga menjadi salah satu faktor risiko penting untuk kejadian kanker kolorektal sehingga perlu dilakukan diagnosis dini. Sistem deteksi dini pada kanker kolorektal di Indonesia dilakukan dengan pemeriksaan identifikasi polip atau pertumbuhan pra kanker antara lain dengan pemeriksaan kondisi anus, DNA feses, tes darah samar pada feses, kadar pertanda tumor atau *Carcinoembryonic marker* (CEA), dan penapis tumor *M2-Piruvat Kinase* (M2-PK) dari feses. Selain itu, kanker kolorektal merupakan salah satu kanker yang paling dapat dicegah karena hampir selalu muncul dari neoplasma jinak yaitu dari adenoma tubular dan polip bergerigi (*serrated polyps*) yang dapat berkembang menjadi kanker kolorektal dalam jangka waktu bertahun-

tahun (Grady and Markowitz, 2015; Kementrian Kesehatan RI, 2015; Kemenkes, 2019; Caini *et al.*, 2022).

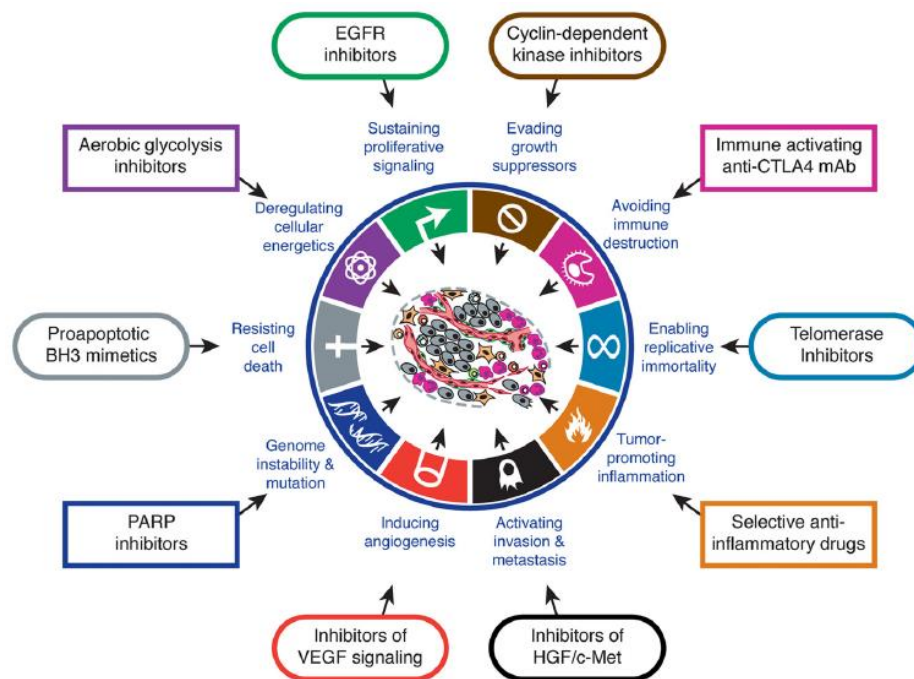
Umumnya perkembangan kanker polip ini cenderung lambat sehingga berpotensi untuk dilakukan deteksi dini sebagai tindakan preventif pada fase-fase pembentukan polip dan menghilangkan polip sebelum sel tersebut bertransformasi menjadi ganas. Penilaian kondisi mukosa kolorektal menjadi penanda fase-fase polip yang mengarah ke CRC juga dapat digunakan dalam langkah kemoprevensi. Selain faktor genetik, lebih dari 30% kasus kematian akibat kanker disebabkan oleh lima faktor risiko perilaku dan pola makan yaitu indeks massa tubuh yang tinggi, kurang konsumsi sayur dan buah, kurang aktivitas fisik, konsumsi rokok, dan konsumsi alkohol berlebihan (Grady and Markowitz, 2015; Kementrian Kesehatan RI, 2015; Kemenkes, 2019; Caini *et al.*, 2022).

Sementara itu, kebiasaan mengonsumsi makanan yang diolah dengan cara dibakar atau dipanggang dan mengonsumsi makanan hewani berpengawet cenderung lebih tinggi sebagai faktor risiko kanker pada kelompok umur muda. Dengan demikian perlu dilakukan upaya preventif dalam kasus kejadian kanker kolorektal. Upaya preventif dapat dilakukan dengan menjaga pola hidup sehat, salah satunya dengan konsumsi makanan sehat dan bernutrisi. Nutrisi yang juga berpotensi sebagai kemopreventif kanker kolorektal yaitu asam lemak omega-3 pada ikan. Asam lemak pada ikan yang dimaksud berupa *polyunsaturated fatty acids* (PUFAs), *eicosapentaenoic acid* (EPA), dan *deosahexa eonic acid* (DHA). EPA dan DHA diperkirakan dapat mencegah kanker kolorektal dengan berbagai mekanisme antara lain menurunkan prostaglandin E2 (PGE2), menurunkan *1,2 dimethylhydrazine* (DMH) - *induced microscopic preneoplastic lesions*, dan memiliki efek proteksi melawan AOM - *induced carcinogenesis* dengan meningkatkan diferensiasi sel dan apoptosis sel kanker, *epidermal growth factor receptor* dan *human epidermal growth factor-2 signaling* yang menghambat proliferasi (Grady and Markowitz, 2015; Kementrian Kesehatan RI, 2015; Kemenkes, 2019; Caini *et al.*, 2022).

Indonesia merupakan negara maritim dan kaya akan sumber daya laut terutama ikan sehingga konsumsi ikan sudah umum di masyarakat Indonesia karena dari segi ekonomi terjangkau dan cara konsumsinya cukup mudah. Potensi pemanfaatan konsumsi ikan selain sebagai upaya preventif terhadap risiko kejadian kanker kolorektal juga mendukung program pemerintah yaitu gerakan

nasional GEMARIKAN (Gemar Memasyarakatkan Makan Ikan). Penelitian cohort Aglago *et al.* (2020) menunjukkan bahwa penggunaan asam lemak omega-3 pada konsumsi ikan terhadap kanker kolorektal dengan *intake* omega-3 reguler menurunkan risiko kanker kolorektal. *Review* dalam Caini *et al.*, (2022). melaporkan bahwa studi preklinik menunjukkan hubungan efek protektif dengan risiko rendah kanker kolorektal. *Review* meta-analisis penelitian epidemiologi dan studi preklinik pada hewan tersebut memaparkan bahwa peningkatan konsumsi ikan dapat secara efektif mencegah kanker kolorektal. Artikel dalam *review* tersebut melibatkan 25 penelitian prospektif epidemiologi yang menjelaskan bahwa konsumsi 50 gram ikan harian berhubungan signifikan secara statistik 4% menurunkan risiko kanker kolorektal. Pada studi preklinik hewan telah membuktikan beberapa mekanisme aksi komponen ikan pada karsinogenesis kanker kolorektal seperti pengaruh omega-3 PUFA pada metabolisme EPA dengan menghambat produksi PGE2 dan DHA sebagai substrat COX untuk mensintesis senyawa *prostaglandin series* yang kurang memiliki aksi inflamasi (Aglago *et al.*, 2020; Caini *et al.*, 2022).

Hasil di atas belum konsisten, penelitian cohort Shin *et al.* (2020) memaparkan bahwa omega-3 PUFA dan kanker kolorektal memiliki hubungan yang terbatas sebagai agen protektif namun secara signifikan hanya mengurangi risiko pada kanker rektal. *Review* Caini *et al.*, (2022) menjelaskan bahwa produk ikan laut juga memiliki kontaminan baik zat organik maupun zat non-organik seperti dioksin atau merkuri yang menyebabkan potensi toksik dalam penggunaan kadar tertentu. Sistematik *review* oleh Chapelle *et al.* (2020) juga memperkuat bahwa asam lemak omega-3 pada ikan termasuk dalam kelompok tidak ada bukti kuat yang berhubungan dengan efek protektif pada kanker kolorektal (Aglago *et al.*, 2020; Chapelle *et al.*, 2020; Shin *et al.*, 2020; Caini *et al.*, 2022).



Gambar 3. Target terapi penanda kanker (Hanahan and Weinberg, 2011).

Perilaku khas kanker berpotensi untuk mengembangkan terapi kanker yang potensial diteliti lebih lanjut. Menurut teori yang telah dijabarkan sebelumnya, lingkungan mikro kanker kolorektal mengusulkan peluang pengembangan terapi kanker. Pendekatan terapeutik harus mencakup beberapa target yang bertujuan untuk mengganggu interaksi kooperatif antara sel tumor dan lingkungan mikronya. Hal ini juga dapat sebagai dasar dalam kemoprevensi dalam langkah pencegahan kanker salah satunya kanker kolorektal. Lingkungan mikro kanker kolorektal juga berpengaruh dalam kemoprevensi (Mathonnet *et al.*, 2014).

Berdasarkan uraian tersebut, diperlukan adanya studi lebih lanjut untuk mengetahui potensi-potensi asam lemak omega-3 ikan sebagai agen kemopreventif pada kanker kolorektal. Studi lebih lanjut diperlukan untuk mengetahui dosis respon dan mengetahui efek toksisitas asam lemak omega-3 ikan sebagai kemopreventif kanker kolorektal. Namun, informasi ilmiah terkait potensi asam lemak omega-3 ikan terhadap kanker kolorektal masih tidak konsisten. Informasi dasar yang tidak konsisten ini berpotensi menjadi bias atau meragukan validitas terkait hubungan asam lemak omega-3 ikan dengan kanker kolorektal dalam perkembangan penelitian. Studi *scoping review* ini diharapkan dapat memberikan informasi mengenai potensi asam lemak omega-3 ikan sebagai

agen kemopreventif pada kanker kolorektal yang dapat digunakan sebagai dasar dalam perkembangan penelitian di bidang kemopreventif lebih lanjut.

1.2 Perumusan Masalah

1. Bagaimana potensi asam lemak omega-3 ikan sebagai agen kemopreventif pada kanker kolorektal?
2. Bagaimana efek toksisitas asam lemak omega-3 ikan sebagai agen kemopreventif pada kanker kolorektal?

1.3 Tujuan *Scoping Review*

1. Untuk mengetahui potensi asam lemak omega-3 ikan sebagai agen kemopreventif pada kanker kolorektal
2. Untuk mengetahui efek toksisitas asam lemak omega-3 ikan sebagai agen kemopreventif pada kanker kolorektal

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat bagi Peneliti

- a. Membantu memetakan bukti-bukti ilmiah terkait potensi dan efek toksisitas asam lemak omega-3 ikan sebagai agen kemopreventif pada kanker kolorektal sehingga didapatkan informasi yang lebih komprehensif dan konsisten.
- b. Dapat menjadi dasar bagi penelitian lebih lanjut mengenai potensi asam lemak omega-3 ikan sebagai agen kemopreventif pada kanker kolorektal.

1.4.2 Manfaat bagi Masyarakat

- a. Bagi individu yang memiliki faktor risiko seperti keturunan dan gaya hidup, dapat mengetahui tindakan kemopreventif yang dapat dilakukan melalui modifikasi gaya hidup terutama pola makan dengan memastikan potensi-potensinya yang dapat disampaikan oleh tenaga medis yang bertanggung jawab.
- b. Mengetahui potensi dan efek toksisitas asam lemak omega-3 ikan sebagai salah satu pilihan agen kemopreventif yang dapat dilakukan pada kanker kolorektal.
- c. Sebagai bagian dari usaha dalam mengembangkan pengobatan yang lebih maju, komprehensif, dan terjangkau bagi masyarakat secara luas.

BAB II. METODE

2.1 Kriteria Artikel

Studi *scoping review* ini dilaksanakan sesuai dengan panduan Protokol *Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analysis* (PRISMA) (Tricco *et al.*, 2018). Adapun artikel ilmiah yang dianalisis harus memenuhi kriteria berikut.

a. Artikel merupakan *original article* atau *research article*

Artikel yang diulas dalam *scoping review* ini menggunakan *original article* atau *research article* terkait potensi dan efek toksisitas asam lemak omega-3 sebagai kemopreventif kanker kolorektal. Desain artikel merupakan *randomized controlled trial* (RCT) dan *non-randomized control trial* seperti *cohort* dan *case control* pada pasien dengan riwayat dan risiko kanker kolorektal untuk mengetahui potensi dan efek toksisitas pemberian asam lemak omega-3 ikan sebagai kemopreventif.

b. Artikel terpublikasi dalam rentang tahun 2012 - 2022

Rentang tahun publikasi artikel adalah 10 tahun terakhir sehingga hasil studi yang didapatkan merupakan hasil studi yang *up-to-date* dan meningkatkan *novelty* (kebaruan) dari hasil penyusunan *scoping review*. Hal ini sesuai dengan panduan protokol *review* yang dikeluarkan oleh *Cochrane* dan *Newcastle-ottawa* yang menyatakan batas tahun publikasi artikel adalah lima hingga sepuluh tahun terakhir.

c. Artikel yang diulas berbahasa Indonesia atau Inggris

Bahasa artikel yang dipilih adalah dalam bahasa Indonesia dan bahasa Inggris. Pemilihan artikel dalam bahasa Indonesia bertujuan memperoleh hasil dari *database search engine* nasional serta mempermudah pemahaman, sedangkan bahasa Inggris didasarkan atas penggunaan bahasa terbanyak dari *database search engine* internasional.

Kriteria inklusi berdasarkan populasi dan objek penelitian disajikan berdasarkan poin PCC (*Patient/ Population, Concept, and Context*) yang tertera pada Tabel 2 berikut:

Tabel 2. Analisis *population, concept, context*

Komponen	Kriteria
<i>Population</i>	individu dengan riwayat dan risiko kanker kolorektal
<i>Concept</i>	potensi dan efek toksisitas asam lemak omega-3 ikan
<i>Context</i>	individu dengan riwayat dan risiko kanker kolorektal di semua fasilitas kesehatan dan penelitian komunitas

Artikel yang telah dipilih berdasarkan kriteria inklusi selanjutnya diseleksi kembali dengan kriteria eksklusi berupa :

- a. Artikel identik yang didapatkan dari proses pencarian pada *database* yang berbeda
- b. Artikel yang tidak dapat diakses secara *full text* atau hanya memuat abstrak saja
- c. Artikel yang tidak menjelaskan metode dan alur penelitian dengan jelas

Setelah proses identifikasi jurnal yang didapatkan dari hasil seleksi berdasarkan kriteria inklusi dan kriteria eksklusi, selanjutnya dimasukkan ke dalam penelitian *scoping review* ini.

2.2 Sumber Informasi

Seluruh jurnal artikel yang digunakan dalam *scoping review* ini didapatkan dari beberapa *search engine* ilmiah baik nasional maupun internasional. Sumber informasi yang digunakan berasal dari *database search engine* nasional yaitu Neliti, Oneresearch, dan Portal Garuda yang dalam proses penelusurannya menggunakan kata kunci berbahasa Indonesia. Sumber informasi dari *database search engine* internasional yaitu Ovid, ScienceDirect, Taylor & Francis Online, ProQuest, JSTOR, PubMed, Springer Link, Emerald Insight, dan EBSCO host menggunakan kata kunci berbahasa Inggris dalam penelusurannya. Pencarian sumber informasi dari *database search engine Google Scholar* dapat menggunakan dua bahasa terkait kata kunci penelusuran untuk memaksimalkan cakupan pencarian jurnal. Sumber data tersebut dipilih karena kemudahan akses dan tidak membutuhkan biaya karena dapat diakses menggunakan akun Universitas Islam Indonesia.

2.3 Strategi Pencarian

Pada pencarian dengan database *PubMed*, strategi pencarian menggunakan *advanced search* dengan kombinasi kata kunci “*Omega-3*” AND “*Colorectal Cancer*” AND “*chemoprevention*”. Penyaringan pencarian tipe artikel berupa penelitian RCT dan *non-randomized control trial* seperti *cohort* dan *case control*. Selain itu, digunakan kata kunci “*omega-3 fatty acid*”, “*polyunsaturated fatty acid*”, “*omega-3 fish consumption*”, dan “*fatty acid fish*” sebagai pengganti kata kunci “*omega-3 fish*”; beserta pemakaian kata kunci “*CRC*”, “*Colorectal adenoma*”, “*Colorectal carcinoma*”, “*colorectal tumor*”, “*colorectal benign*”, “*colorectal malign*”, dan “*colorectal metastasis*” sebagai pengganti kata kunci “*Colorectal cancer*”; pemakaian “*chemopreventive*”, “*prevention*”, “*preventive*”, dan “*against*” sebagai pengganti kata kunci “*chemop88revention*” digunakan untuk menambah hasil pencarian seperti yang disajikan dalam Tabel 3.

Tabel 3. Pemakaian kombinasi kata kunci dalam pencarian artikel.

Database	Kombinasi kata kunci
Pubmed, Springer Link	- (<i>Omega-3 fish or Omega-3 fatty acid or Polyunsaturated fatty acid or Omega-3 fish consumption or Fatty acid fish</i>) AND (<i>Colorectal Cancer or CRC or Colorectal adenoma or Colorectal carcinoma or Colorectal tumor or Colorectal benign or Colorectal malign or Colorectal metastasis</i>) AND (<i>Chemoprevention or Chemopreventive or Prevention or Preventive or Against</i>) NOT (<i>Review or Systematic Review or Meta-analysis or Scoping review</i>)
	- (<i>Omega-3 fish potentition or Omega-3 fatty acid potentition or Polyunsaturated fatty acid or Omega-3 fish consumption potentition or Fatty acid fish potentition</i>) AND (<i>Colorectal Cancer or CRC or Colorectal adenoma or Colorectal carcinoma or Colorectal tumor or Colorectal benign or Colorectal malign or Colorectal metastasis</i>) AND (<i>Chemoprevention or Chemopreventive or Prevention or Preventive or Against</i>) NOT (<i>Review or Systematic Review or Meta-analysis or Scoping review</i>)
	- (<i>Omega-3 fish toxicity or Omega-3 fatty acid toxicity or Polyunsaturated fatty acid toxicity or Omega-3 fish consumption toxicity or Fatty acid fish toxicity</i>) AND (<i>Colorectal Cancer or CRC or Colorectal adenoma or Colorectal carcinoma or Colorectal tumor or Colorectal benign or Colorectal malign or Colorectal metastasis</i>) AND (<i>Chemoprevention or Chemopreventive or Prevention or Preventive or Against</i>) NOT (<i>Review or Systematic Review or Meta-analysis or Scoping review</i>)
EBSCO Host, ProQuest	- (<i>Omega-3 fish or Omega-3 fatty acid or Polyunsaturated fatty acid or Fatty acid fish</i>) AND (<i>Colorectal Cancer or Colorectal adenoma or Colorectal carcinoma or Colorectal tumor</i>) AND (<i>Chemoprevention or Chemopreventive or Against</i>)

Tabel 3. Lanjutan

Database	Kombinasi kata kunci
	<ul style="list-style-type: none"> - (Omega-3 fish potentation or Omega-3 fatty acid potentation or Polyunsaturated fatty acid or Omega-3 fish consumption potentation or Fatty acid fish potentation) AND (Colorectal Cancer or CRC or Colorectal adenoma or Colorectal carcinoma or Colorectal tumor or Colorectal benign or Colorectal malign or Colorectal metastasis) AND (Chemoprevention or Chemopreventive or Prevention or Preventive or Against) - (Omega-3 fish toxicity or Omega-3 fatty acid toxicity or Polyunsaturated fatty acid toxicity or Omega-3 fish consumption toxicity or Fatty acid fish toxicity) AND (Colorectal Cancer or CRC or Colorectal adenoma or Colorectal carcinoma or Colorectal tumor or Colorectal benign or Colorectal malign or Colorectal metastasis) AND (Chemoprevention or Chemopreventive or Prevention or Preventive or Against)
Science Direct, Taylor & Francis Online, Emerald Insigth, JSTOR, Ovid Medline, Google Scholar (Bahasa Inggris)	<ul style="list-style-type: none"> - (Omega-3 fish or Omega-3 fatty acid or Polyunsaturated fatty acid or Fatty acid fish) AND (Colorectal Cancer or Colorectal adenoma or Colorectal carcinoma or Colorectal tumor) AND (Chemoprevention or Chemopreventive or Against) - (Omega-3 fish potentation or Omega-3 fatty acid potentation or Polyunsaturated fatty acid potentation or Fatty acid fish potentation) AND (Colorectal Cancer or Colorectal adenoma or Colorectal carcinoma or Colorectal tumor) AND (Chemoprevention or Chemopreventive or Against) - (Omega-3 fish toxicity or Omega-3 fatty acid toxicity or Polyunsaturated fatty acid toxicity or Omega-3 fish consumption toxicity or Fatty acid fish toxicity) AND (Colorectal Cancer or CRC or Colorectal adenoma or Colorectal carcinoma or Colorectal tumor or Colorectal benigna or Colorectal maligna or Colorectal metastasis) AND (Chemoprevention or Chemopreventive or Prevention or Preventive or Against)
Google Scholar (Bahasa Indonesia), Neliti, One research, dan Portal Garuda	<ul style="list-style-type: none"> - (Omega-3 ikan ATAU minyak ikan omega-3 ATAU minyak omega-3) DAN (Kanker kolorektal ATAU adenoma kolorektal ATAU karsinoma kolorektal ATAU tumor kolorektal ATAU kanker kolorektal jinak ATAU kanker kolorektal ganas ATAU metastasis kanker kolorektal) DAN (Kemoprevensi ATAU kemopreventif ATAU prevensi ATAU pencegahan ATAU melawan) - (Potensi toksisitas minyak ikan omega-3 ikan ATAU Potensi toksisitas asam lemak polyunsaturated fatty acid ATAU Potensi toksisitas asam lemak omega-3) DAN (Kanker kolorektal ATAU Tumor kolorektal) DAN (Kemopreventif ATAU Pencegahan)

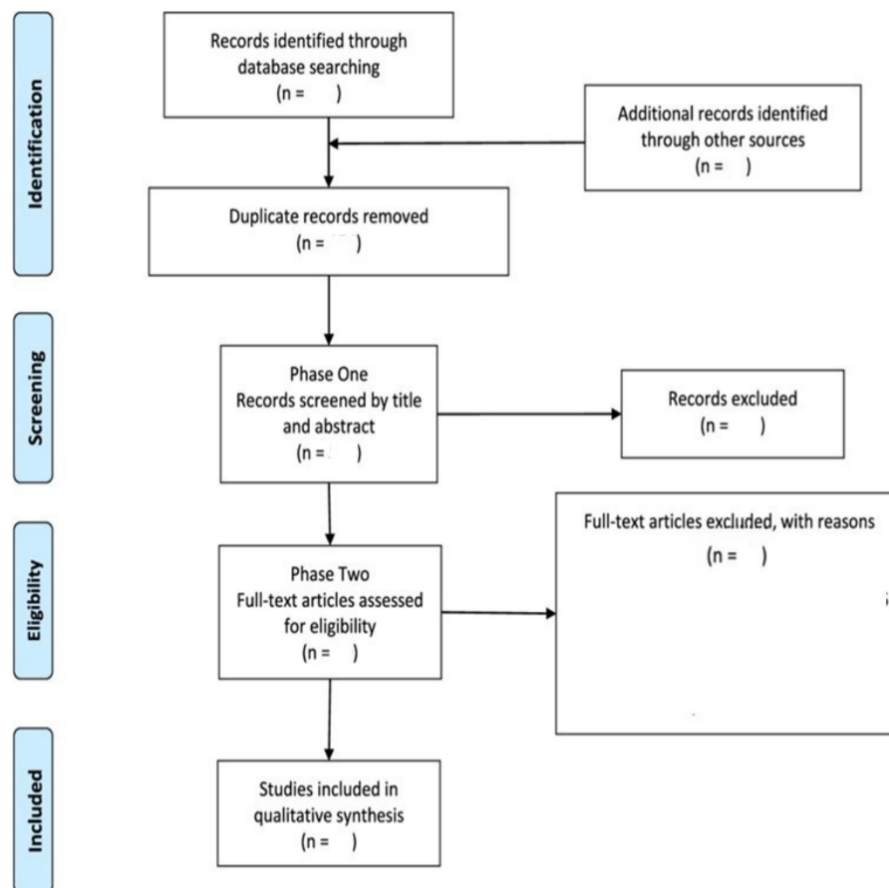
Pada pencarian dengan database Google Scholar, ProQuest, ScienceDirect, Taylor & Francis Online, JSTOR, Ovid dan Springer Link selain menggunakan *Boolean search* dengan kombinasi kata kunci di atas, juga ditambahkan kata kunci "*randomized control trial*". Hal ini disebabkan database tersebut tidak memiliki penyaringan tipe artikel berdasarkan metode penelitiannya

sehingga penambahan kata kunci tersebut bertujuan agar metode- metode penelitian selain RCT tidak ikut tersaring.

2.4 Proses Seleksi Artikel

Hasil pencarian jurnal diseleksi untuk menghilangkan artikel yang datanya tidak dapat diekstrak dan artikel yang terduplikasi. Proses seleksi artikel dilakukan berdasarkan kriteria inklusi. Kriteria inklusi yang ditetapkan ditinjau dari segi artikel, subjek yang diteliti, dan objek yang diteliti. Kriteria inklusi dari segi artikel yang dipilih adalah uji klinis dengan desain penelitian RCT maupun dan *non-randomized control trial* seperti *cohort* dan *case control* yang secara klinis dengan membandingkan potensi asam lemak omega-3 pada konsumsi ikan dengan efek toksisitas asam lemak omega-3 pada konsumsi ikan sebagai kemopreventif kanker kolorektal berbahasa Inggris atau Indonesia dan diterbitkan dalam rentang tahun 2012-2022. Dari segi subjek yang diteliti kriteria inklusi yang dipilih adalah semua penelitian yang berkaitan dengan asam lemak omega-3 pada ikan dan kanker kolorektal. Adapun dari segi objek yang diteliti kriteria inklusi yang dipilih adalah asam lemak omega-3 pada ikan, termasuk sediaan berbagai jenis ikan/ minyak ikan dengan kadar batasan konsumsi harian. Dari keseluruhan artikel yang memenuhi kriteria inklusi dilakukan pemilahan berdasarkan beberapa aspek sebagai kriteria eksklusi yaitu: (1) Artikel identik yang didapatkan dari proses pencarian pada *database* yang berbeda, (2) Artikel yang tidak dapat diakses secara *full text* atau hanya memuat abstrak saja, (3) Artikel yang tidak menjelaskan metode dan alur penelitian yang dilakukan dengan jelas.

Adapun alur seleksi artikel dilakukan berdasarkan diagram *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses extension for Scoping Review* (PRISMA-ScR) (Tricco *et al.*, 2018). Skema PRISMA-ScR sebagaimana tercantum dalam Gambar 1, digunakan untuk mempermudah proses pembuatan *artikelscoping review* berdasarkan ceklis yang telah ditentukan.



Gambar 4. Proses pencarian artikel *scoping review* berdasarkan PRISMA-ScR (Tricco et al., 2018)

2.5 Ekstraksi Data

Ekstraksi data atau disebut sebagai pemetaan data merupakan proses yang menyediakan ringkasan artikel-artikel yang telah terseleksi berdasarkan tujuan *scoping review* yang telah ditetapkan. Hasil studi final inklusi diekstrak yang kemudian dianalisis dan disintesis melalui pendekatan kualitatif, berupa tabulasi, analisis tematik, dan deskripsi kontekstual. Tabulasi merupakan bentuk ekstraksi data yang menggunakan tabel, dalam penelitian ini menggunakan *Microsoft Excel* untuk menyajikan tabel karakteristik studi dan hasil studi. Ringkasan tersebut dapat pula disajikan dalam bentuk tabel yang mencakup nama penulis, tahun publikasi, metode, hasil penelitian, dan seterusnya (Aromataris, 2020). Analisis tematik merupakan analisis yang digunakan untuk menunjukkan hubungan antar variabel, seperti hubungan asam lemak omega-3 pada konsumsi ikan dengan kejadian kanker kolorektal, sedangkan deskripsi kontekstual merupakan bentuk sintesis yang berupa penjelasan komprehensif pada masing-masing hasil studi.

Hasil ekstraksi data setiap artikel kemudian disajikan dalam tabel aplikasi *Microsoft Office Word* dengan komponen data seperti di dalam Tabel 4 secara random.

Tabel 4. Komponen yang dicermati dari masing-masing artikel

No.urut artikel yang diperiksa :		
Judul :		
No.	Komponen yang diperiksa	Keterangan
1	Nama Peneliti	
2	Tahun Publikasi	
3	Desain Penelitian	
4	Lokasi Penelitian	
5	Jumlah dan kriteria partisipan	
6	Hasil ulasan	
	a. Metode penelitian	
	b. Hasil Penelitian	
	c. Kesimpulan	
	d. Informasi Tambahan	

2.6 Item Data

Item data merupakan proses mengurutkan hasil ekstraksi data setiap artikel dan menghubungkan informasi-informasi tambahan dari setiap artikel (Tricco *et al.*, 2018). Item-item yang dicari dalam penelitian ini meliputi populasi, jumlah subjek, durasi pemberian asam lemak omega-3 ikan, toksisitas asam lemak omega-3 ikan, hasil penelitian, dan efek samping serta hasil lainnya yang disusun dalam Tabel 5. Analisis hasil disusun dalam kajian naratif yang membahas potensi asam lemak omega-3 sebagai kemopreventif kanker kolorektal secara utuh berdasarkan artikel-artikel yang telah di-review.

Tabel 5. Item data yang memuat informasi tambahan artikel yang diperiksa

No.urut artikel yang diperiksa :		
Judul :		
No.	Komponen yang diperiksa	Keterangan
6	Hasil Ulasan	
	d. Informasi Tambahan :	
	1) Durasi Penelitian	
	2) Cara Pemberian Omega-3	
	3) Toksisitas Omega-3	
	4) Efek Samping	

Tabel 4 dan Tabel 5 digabung untuk ringkasan dari keseluruhan informasi artikel sehingga memudahkan dalam pemahaman dan analisis masing-masing jurnal. Gabungan akhir tabel komponen yang dicermati masing-masing artikel beserta item data yang memuat informasi tambahan sebagai berikut :

Tabel 6. Komponen dan item data keseluruhan yang harus dicermati tiap artikel

No.urut artikel yang diperiksa :

Judul :

No.	Komponen yang diperiksa	Keterangan
1	Nama Peneliti	
2	Tahun Publikasi	
3	Desain Penelitian	
4	Lokasi Penelitian	
5	Jumlah dan kriteria partisipan	
6	Hasil ulasan	
	a. Metode penelitian	
	b. Hasil Penelitian	
	c. Kesimpulan	
	d. Informasi Tambahan	
	1) Durasi Penelitian	
	2) Cara Pemberian Omega-3	
	3) Toksisitas Omega-3	
	4) Efek Samping	

2.7 Sintesis Data

Umumnya, tujuan *scoping review* bukan untuk mensintesis hasil dari sumber-sumber artikel. Sintesis atau analisis data dari *scoping review* tidak lebih dari analisis deskriptif mendasar seperti frekuensi, populasi, atau lokasi penelitian. Hasil deskriptif tersebut dapat dipaparkan dalam tabel, grafik, maupun paragraf. Hasil ekstraksi yang dipaparkan dalam sintesis data adalah populasi, jumlah subjek, durasi pemberian asam lemak omega-3 ikan, toksisitas asam lemak omega-3 ikan, hasil penelitian, dan efek samping.

BAB III. HASIL

3.1 Hasil Seleksi Sumber Bukti

Pencarian sumber bukti dilakukan dengan melakukan pencarian artikel di 14 *database* atau *search engine* ilmiah yaitu *PubMed*, *Springer Link*, *EBSCO Host*, *ProQuest*, *Science Direct*, *Taylor & Francis Online*, *JSTOR*, *Emerald Insigth*, *OVID Medline*, *Google Scholar* (Bahasa Inggris dan Bahasa Indonesia), *Neliti*, *Oneresearch*, dan *Portal Garuda* dengan kata kunci dan penyesuaian filter seperti yang tertera dalam Tabel 7. Dari proses identifikasi menggunakan kata kunci yang telah dibuat didapatkan sejumlah 898 artikel dengan menggunakan *Mendeley Web Importer* dan aplikasi *Mendeley Dekstop*. Proses skrining terdapat 168 artikel yang memiliki duplikat di *database* lain yang menyisakan 730 artikel. Artikel tersebut dilakukan pemilihan berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi. Terdapat 141 artikel selain *original/ research article*, 16 artikel tidak menyediakan *full text free access*, 295 artikel bukan kanker kolorektal, 207 artikel yang tidak terkait omega-3 ikan, 21 artikel menggunakan bahasa selain Inggris dan Indonesia, serta 1 artikel di luar tahun 2012 - 2022. Kemudian ditemukan 49 artikel yang selanjutnya dilakukan proses eligibilitas dengan membaca artikel secara *full text* dan didapatkan 40 artikel yang termasuk dalam kriteria eksklusi. Terdapat 14 artikel dengan subjek bukan pasien dengan riwayat dan risiko kanker kolorektal, 15 artikel tidak spesifik relevan mengenai omega-3 ikan dan kanker kolorektal, 3 artikel tidak menjelaskan hasil penelitian dengan lengkap, 7 artikel terkait kombinasi omega-3 dengan obat lain, dan 1 artikel terkait metastasis kanker kolorektal. Hasil akhir didapatkan 9 artikel terpilih yang dilakukan sintesis dan ekstraksi data. Ringkasan jumlah artikel dapat dilihat dalam *flow chart* PRISMA-ScR sebagaimana tercantum dalam Gambar 5.

Tabel 7. Pencarian komprehensif berdasarkan *database/search engine*

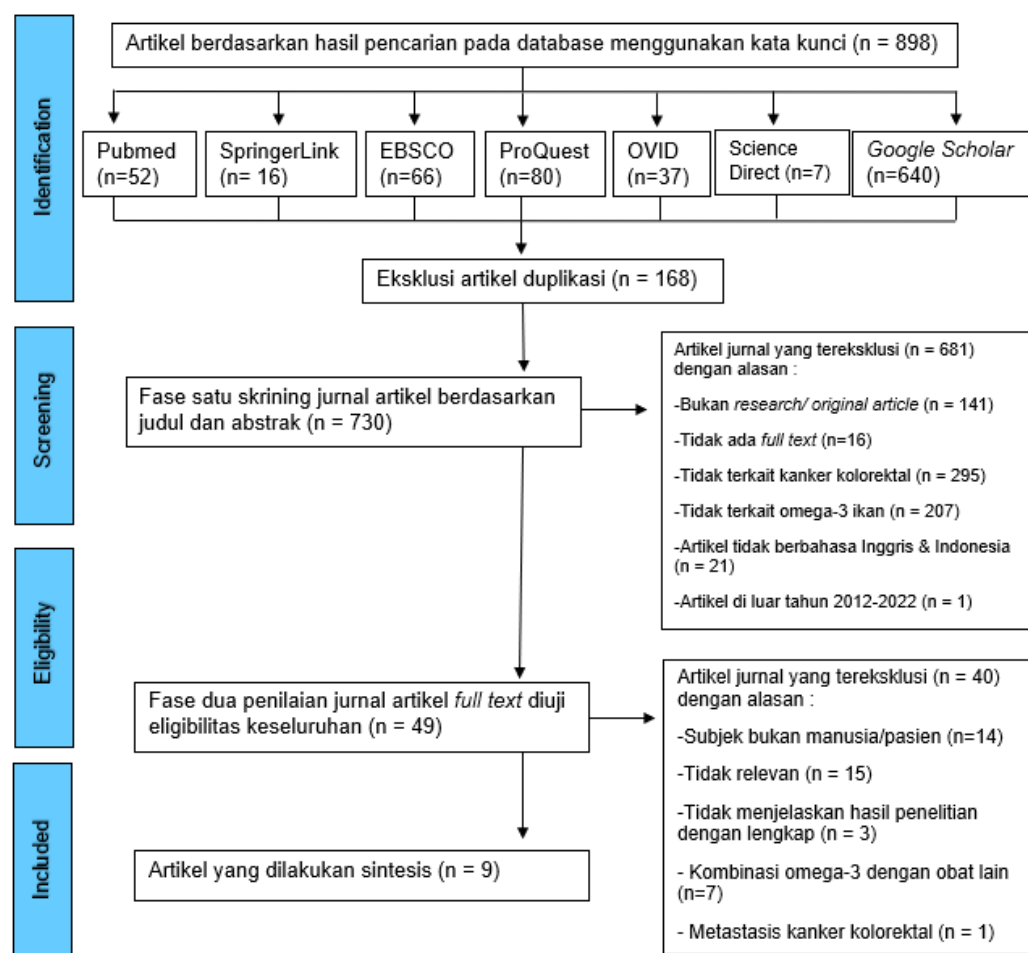
No.	Search Engine	Hasil
1.	Pubmed	Filter 2012-2022 <i>Free access</i> <i>Full text</i> <i>Clinical trial</i> <i>Randomised control trial (RCT)</i> == 52 results 51 masuk Mendeley

Tabel 7. Lanjutan

No.	Search Engine	Hasil
2.	SpringerLink	Filter 2012-2022 Research Articles Language : English == 16 results
3.	EBSCO Host	Filter Include Preview Only (unticked) 2012-2022 Full text Language : English == 66 results 64 masuk Mendeley
4.	ProQuest	Filter Scholarly journals Only show content I have full access to Clinical trials 01/01/2012 – 12/31/2022 Type : Not systematic Review, Evidence Based Healthcare Language : English == 80 results
5.	Science Direct	Filter 2012-2022 Research article == 6 results Handsearching Kata kunci : Epidemiologic AND Seafood AND Omega-3 AND Tumorigenesis == 1 result
6.	Taylor & Francis Online	Filter 2012-2022 Open access Full text == 0 results
7.	JSTOR	Filter 2012-2022 Research article == 0 results
8.	Emerald Insighth	== 0 results
9.	OVID Medline	Filter 2012-2022 Open access == 37 results

Tabel 7. Lanjutan

No.	Search Engine	Hasil
10.	Google Scholar (Bahasa Inggris)	Filter 2012-2022 == 636 results 624 masuk Mendeley
11.	Google Scholar (Bahasa Indonesia)	Filter 2012-2022 == 0 results
12.	Neliti	== 0 results
13.	Oneresearch	== 0 results
14.	Portal Garuda	== 0 results



Gambar 5. Flow chart hasil proses seleksi jurnal artikel

3.2 Karakteristik Sumber Bukti

Artikel yang telah lolos seleksi dilakukan ekstraksi berdasarkan beberapa karakteristik. Karakteristik sumber bukti pada penelitian ini terdiri dari judul

penelitian, nama peneliti, tahun publikasi, desain penelitian, lokasi, hasil ulasan yang menjelaskan metode penelitian, hasil penelitian, kesimpulan, informasi tambahan berupa durasi penelitian, cara pemberian omega-3, toksisitas omega-3, dan efek samping. Pada tahap ini, dilakukan analisis artikel berdasarkan karakteristik tersebut dan disajikan dalam bentuk matriks sebagaimana tampak pada Tabel 8.

Sembilan artikel yang terseleksi merupakan artikel yang dipublikasikan dalam rentang tahun 2012 – 2020. Lokasi penelitian artikel terseleksi antara lain 1 artikel berasal dari Belanda, 1 artikel dari Denmark, 5 artikel dari Amerika, 1 artikel dari Jepang, dan 1 artikel dari Eropa yang pengambilan data dilakukan di 10 negara (Denmark, Prancis, Jerman, Yunani, Italia, Belanda, Norwegia, Spanyol, Swedia, Inggris). Kesembilan artikel tersebut berisi penelitian terkait potensi asam lemak omega-3 ikan sebagai agen kemopreventif pada kanker kolorektal. Desain penelitian yang digunakan dalam artikel terpilih yaitu 4 artikel berdesain *randomized controlled trial* (RCT), 1 artikel berdesain *multicenter phase III trial*, 1 artikel berdesain *case control*, dan 3 artikel berdesain *cohort*. Selain itu, rentang usia partisipan penelitian dalam artikel dari 30 – 85 tahun baik laki-laki maupun perempuan. Karakteristik rangkuman hasil potensi asam lemak omega-3 ikan sebagai agen kemopreventif pada kanker kolorektal dapat dilihat pada Tabel 8 dan rangkuman hasil efek toksisitas asam lemak omega-3 ikan pada kanker kolorektal pada Tabel 9.

Tabel 8. Rangkuman hasil potensi asam lemak omega-3 ikan sebagai agen kemopreventif pada kanker kolorektal

No.	Judul Penelitian	Nama Penulis, Tahun Publikasi, dan Lokasi Penelitian	Desain Penelitian	Jumlah dan kriteria partisipan	Hasil Ulasan		
					Metode Penelitian	Hasil Penelitian	Kesimpulan
1.	Effects of fish oil supplementation on eicosanoid production in patients at higher risk for colorectal cancer	White, M.N., et al. (2019) Lokasi Penelitian : Amerika	<i>Randomized, double-blind, controlled trial</i> Durasi penelitian: 6 bulan.	141 partisipan Kriteria inklusi : 1.Partisipan teridentifikasi <i>colorectal adenoma</i> melalui TCPS & kolonoskopi 2.Usia 40-80 tahun 3.Memiliki riwayat 1 atau lebih adenoma 4.Genotipe rs174535 SNP dari <i>FADS1</i> Kriteria eksklusi: 1.Riwayat reseksi kanker kolorektal, gagal jantung, <i>inflammatory bowel disease</i> , kanker lainnya, penyakit ginjal, sirosis, hamil/menyusui 2.Riwayat konsumsi suplemen minyak ikan atau antikoagulan 3.Alergi pada produk ikan	Grup: 1. <i>Fish oil group</i> (n = 70) Dosis 3 kapsul Lovaza® (465 mg EPA & 375 mg DHA) 2. <i>Olive oil group</i> (n = 71) Dosis 3 kapsul <i>olive oil</i> (1.000 mg per kapsul) Pengukuran Luaran : 1.Data laboratorium : phosfolipid membran eritrosit, eicosanoid sel epitel rektal, metabolit urin prostaglandin E2. Informasi Tambahan: Cara Pemberian Omega-3 : Oral suplementasi.	1.Suplementasi minyak ikan menurunkan kadar PGE-M urin Lebih tinggi pada 3 bulan pengukuran dan tidak signifikan pada 6 bulan pengukuran. Tidak ada hubungan antara suplementasi minyak ikan dan PGE-M urin berdasarkan genotipe <i>FADS</i> . 2.Suplementasi minyak ikan tidak berhubungan dengan kadar PGE2 mukosa rektal Pada 6 bulan pengukuran. 3.Suplementasi minyak ikan berhubungan signifikan secara statistik dengan NSAID Suplemen minyak ikan menurunkan kadar PGE2 rektal pada pasien yang tidak mengkonsumsi NSAID secara reguler. 4.Peningkatan PGE-M urin berhubungan lemah dengan peningkatan PGE2 rektal	Suplementasi minyak ikan memiliki efek sederhana tapi bermanfaat berhubungan dengan kanker kolorektal dengan menurunkan kadar PGE-M urin pada pengukuran 3 dan 6 bulan, terutama menurunkan kadar PGE2 rektal pada pasien tanpa konsumsi aspirin/NSAID.

Tabel 8. Lanjutan

No.	Judul Penelitian	Nama Penulis, Tahun Publikasi, dan Lokasi Penelitian	Desain Penelitian	Jumlah dan kriteria partisipan	Hasil Ulasan		
					Metode Penelitian	Hasil Penelitian	Kesimpulan
2.	Marine omega-3 fatty acid intake and survival of stage III colon cancer according to tumor molecular markers in NCCTG Phase III trial N0147 (Alliance)	Song, M., <i>et al.</i> (2019) Lokasi Penelitian : Amerika	<i>Multicenter phase III trial</i> Durasi penelitian: Median 6,9 tahun.	1.735 partisipan (hingga analisis) Kriteria inklusi : 1.Terkonfirmasi adenocarcinoma kolon secara histologi 2.Terkonfirmasi patologis minimal pada 1 limfonodi 3.Menjalani bedah reseksi secara keseluruhan < 56 hari sebelum penelitian 4.Nilai status <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> (ECOG) 0-2 Kriteria eksklusi: 1.Terdapat metastasis 2.Terdapat keganasan sebelumnya atau keganasan lainnya 3.Riwayat terapi EGFR 4.Usia < 18 tahun 5.Terdapat 1 atau lebih komorbid saat penelitian.	Analisis dilakukan pada 1.735 pasien yang menjalani pengobatan FOLFOX vs. FOLFOX + cetuximab dan melengkapi kuosioner diet. Kuosioner : 1. <i>Food frequency questionnaire</i> (FFQ) : kebiasaan konsumsi diet dan daftar makanan serta minuman selama 1 tahun terakhir, konsumsi <i>Marine Omega-3 PUFA</i> /MO3PUFA (ikan goreng, <i>sandwich</i> ikan, ikan atau kerang yang tidak digoreng. 2. <i>NutrientQuest</i> : menghitung komposisi nutrisi dalam diet. Informasi Tambahan : Cara Pemberian Omega-3 : Oral diet	1.Pasien yang mengkonsumsi MO3PUFA lebih tinggi memiliki angka kejadian kanker kolon proksimal, dMMR, mutasi BRAF lebih rendah. 2.Tidak terdapat hubungan signifikan antara konsumsi MO3PUFA dengan <i>disease-free survival</i> (DFS) dan <i>overall survival</i> (OS). 3.Terdapat hubungan signifikan secara statistik pada interaksi status KRAS. Konsumsi MO3PUFA lebih tinggi dari median berhubungan dengan angka DFS lebih baik selama 3 tahun pada pasien dengan KRAS <i>wild-type tumors</i> tetapi tidak berhubungan pada KRAS-mutant. 4.Konsumsi ikan lebih tinggi berhubungan dengan DFS yang lebih baik pada pasien KRAS <i>wild-type</i> .	Konsumsi MO3PUFA yang tinggi berhubungan dengan kelangsungan hidup pasien kanker kolon stadium III dengan <i>wild-type KRAS</i> lebih baik dan juga pada tumor dengan defisiensi MMR.

Tabel 8. Lanjutan

No.	Judul Penelitian	Nama Penulis, Tahun Publikasi, dan Lokasi Penelitian	Desain Penelitian	Jumlah dan kriteria partisipan	Hasil Ulasan		
					Metode Penelitian	Hasil Penelitian	Kesimpulan
3.	Long-term outcomes after perioperative treatment with omega-3 fatty acid supplements in colorectal cancer	Sorensen, L.S., et al. (2020) Lokasi Penelitian : Denmark	<i>Randomized, double-blind, placebo-controlled, single-centre trial</i> Durasi penelitian: 3 tahun.	125 partisipan Kriteria inklusi : 1.Partisipan menjalani bedah kanker kolorektal di Departement of Gastrointestinal Surgery, Aalborg University Hospital dari Juli 2007 sampai Januari 2010. 2.Partisipan dirujuk dari klinik rawat jalan bedah dan dikelola sesuai <i>Danish Guideline</i> saat ini Kriteria eksklusi: 1.Partisipan yang menolak, meninggal <i>postoperative</i> , 2.Partisipan dengan stadium IV yang telah diberikan <i>neoadjuvant radiochemotherapy</i> atau <i>postoperative palliative chemotherapy</i>	Grup: Kedua kelompok menerima ONS Supportan® (200 mL 2x/hari selama 7 hari) 1. <i>n-3 FA-enriched Oral Nutrition Supplement/ ONS</i> (n = 65) -Menerima <i>n-3 FA</i> yang berisi minyak ikan dengan dosis 2 gram EPA dan 1 gram DHA per hari dikonsumsi 2x/ sehari 2. <i>Standard ONS</i> (n = 60) -Tidak menerima <i>n-3 FA</i> Pengukuran Luaran : 1.Hasil perioperatif (pneumonia,infeksi, ISK, peritonitis, <i>anastomoticleakage</i> , sepsis) 2.Kelangsungan 5 tahun & risiko kekambuhan. Informasi Tambahan : Cara Pemberian Omega-3 : Oral suplementasi.	1.Perioperative outcome Tidak ada perbedaan signifikan pada angka infeksi, komplikasi non-infeksi, angka kematian selama 30 hari, dan median lama di rumah sakit. 2.Survival rate Pada model yang telah disesuaikan untuk <i>adjuvant chemotherapy</i> , <i>usia</i> , dan <i>stadium saat diagnosis</i> berhubungan dengan mortalitas yang lebih tinggi tetapi pada model yang tidak disesuaikan (<i>unadjusted</i>) tidak signifikan. Dengan demikian, kelompok <i>n-3 FA</i> tidak signifikan. 3.Disease recurrent Tidak berhubungan signifikan dengan kematian dan risiko kekambuhan pada kedua kelompok.	Suplementasi perioperatif dengan <i>n-3 PUFA</i> tidak berhubungan dengan penurunan risiko kanker kolorektal setelah pembedahan.

Tabel 8. Lanjutan

No.	Judul Penelitian	Nama Penulis, Tahun Publikasi, dan Lokasi Penelitian	Desain Penelitian	Jumlah dan kriteria partisipan	Hasil Ulasan		
					Metode Penelitian	Hasil Penelitian	Kesimpulan
4.	Dietary intake of PUFAs and colorectal polyp risk	Murff, H.J., <i>et al.</i> (2012) Lokasi Penelitian : Amerika	<i>Case-control study</i> Durasi penelitian: Tidak ada data	5307 partisipan Kriteria inklusi : 1.Usia 40-75 tahun 2.Pasien yang dijadwalkan melakukan kolonoskopi di <i>Vanderbilt Gastroenterology Clinic</i> antara 1 Februari 2003 hingga 31 April 2010 dan di <i>Veterans Affairs Tennessee Valley Health System Nashville</i> antara 21 Agustus 2003 hingga 30 Mei 2007. Kriteria eksklusi: 1.Pasien dengan riwayat genetik sindrom kanker kolorektal seperti <i>hereditary nonpoluposis CRC</i> atau <i>familial adenomatous polyposis</i>) 2.Riwayat <i>inflammatory bowel disease</i> , <i>adenomatous polyps</i> , kanker lainnya misalnya nonmelanoma sebelumnya.	Grup : 1. <i>Polyp- free control group</i> (n = 3.166) 2. <i>Adenomatous polyps group</i> (n = 1.597) 3. <i>Hyperplastic polyps only group</i> (n = 544) Pengukuran Luaran : 1.Hasil kolonoskopi direkam dengan <i>standardized data-entry forms</i> berisi jumlah, lokasi, dan ukuran polip 2. <i>Standardized telephone interview</i> oleh interviewer terlatih. 3. <i>Food frequency questionnaire/ FFQ</i> yang berisi 108 item diisi mandiri oleh partisipan 4.Tes laboratorium menilai konsentrasi PGEM. Informasi Tambahan : Cara Pemberian Omega-3 : <i>Oral diet</i>	1.Total asupan harian kalsium dan konsumsi <i>marine-derived n-3 PUFA</i> lebih tinggi pada kelompok kontrol. 2.Tidak terdapat hubungan signifikan antara asupan diet asam linoleat & asam arakidonat dengan <i>adenomatous</i> atau <i>hyperplastic polyps</i> . 3.Asupan <i>marine-derived n-3 PUFA</i> yang tinggi pada perempuan berhubungan dengan penurunan <i>adenomatous polyp risk</i> . 4. <i>Hyperplastic polyp risk</i> tidak berhubungan signifikan dengan asupan asam linoleat, asam arakidonat, <i>marine-derived n-3 PUFA</i> , dan <i>n-6 PUFA</i> . 5.Asupan <i>marine-derived n-3 PUFA</i> yang tinggi pada perempuan menurunkan risiko <i>non-advanced</i> dan <i>advanced adenomas</i> . 6.Asupan diet <i>marine-derived n-3 PUFA</i> pada perempuan berkorelasi negatif dengan konsentrasi urin PGEM.	Perempuan yang mengonsumsi kadar <i>marine-derived n-3 PUFA</i> lebih tinggi memiliki risiko adenoma kolorektal yang lebih rendah dan juga mengonsumsi asam lemak ini dalam kadar tinggi berkorelasi negatif dengan produksi PGEM.

Tabel 8. Lanjutan

No.	Judul Penelitian	Nama Penulis, Tahun Publikasi, dan Lokasi Penelitian	Desain Penelitian	Jumlah dan kriteria partisipan	Hasil Ulasan		
					Metode Penelitian	Hasil Penelitian	Kesimpulan
5.	Long-chain omega-3 polyunsaturated fatty acid intake and risk of colorectal cancer	Kantor, E.D., Lampe, J.W., Peters, U., Vaughan, T.L., White, E. (2014) Lokasi Penelitian : Amerika	<i>VITamins And Lifestyle (VITAL) prospective cohort study</i> Durasi penelitian: 8 tahun	68.109 partisipan Kriteria inklusi : 1.Usia 50-76 tahun tinggal di 13-county Western Washington catchment area of the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) cancer registry 2.Dinilai dan dikirim kuosioner melalui mail/kartu pos antara Oktober 2000 – November 2002. Kriteria eksklusi: 1.Riwayat kanker kolorektal, penyakit yang belum diketahui kondisi <i>following up</i> seperti kolitis ulseratif atau Crohn's disease, polyp intestinal, dan sindrom malabsorptif 2.Terdiagnosis kanker kolorektal selama <i>follow-up</i> dan kondisi morfologis langka kanker kolorektal misalnya tumor malignan carcinoid dan limfoma 3.Kehilangan informasi diet dan asupan suplemen minyak ikan 4.Tidak mengisi FFQ dengan lengkap dan dilaporkan masukan energi yang rendah/tinggi (abnormal).	Kategori : 1. <i>High use</i> : 4+ hari/minggu selama 3+ tahun 2. <i>Low use</i> : < 4 hari/minggu atau < 3 tahun 3. <i>No use</i> Pengukuran Luaran : 1. <i>Food frequency questionnaire/</i> FFQ menilai frekuensi asupan dan ukuran saji selama 1 tahun terakhir dengan EPA dan DHA <i>intake</i> . Dinilai juga rerata hari/minggu asupan suplemen minyak ikan selama 10 tahun terakhir. Rerata dosis EPA 0.64 gram dan DHA 0.35 gram. Informasi Tambahan : Cara Pemberian Omega-3 : Oral suplementasi	1.Partisipan yang mengkonsumsi suplemen minyak ikan 4+ hari/minggu selama 3+ tahun menurunkan risiko kanker kolorektal dibandingkan yang tidak mengkonsumsi suplemen. 2.Konsumsi <i>dark fish</i> tidak berhubungan dengan risiko kanker kolorektal. 3.Terdapat hubungan signifikan antara konsumsi suplemen minyak ikan dengan jenis kelamin, peningkatan dosis berhubungan dengan penurunan risiko kanker kolorektal pada laki-laki. 4.Peningkatan konsumsi suplemen minyak ikan berhubungan menurunkan risiko kanker kolon sedangkan pada kanker rektal tidak berhubungan signifikan.	Hubungan antara asupan <i>long chain - PUFA</i> dan kanker kolorektal dipengaruhi dengan variasi jenis kelamin, <i>subsite</i> , risiko genetik.

Tabel 8. Lanjutan

No.	Judul Penelitian	Nama Penulis, Tahun Publikasi, dan Lokasi Penelitian	Desain Penelitian	Jumlah dan kriteria partisipan	Hasil Ulasan		
					Metode Penelitian	Hasil Penelitian	Kesimpulan
6.	Marine ω -3 polyunsaturated fatty acids and risk for colorectal cancer according to microsatellite instability	Song, M., et al. (2015) Lokasi Penelitian : Amerika	<i>Cohort study</i> Durasi penelitian: Tidak ada data	173.230 partisipan (hingga analisis) Kriteria inklusi : 1. Usia 30 – 55 tahun bagi perawat perempuan dan 40-75 tahun bagi tenaga kesehatan profesional laki-laki. 2. Mengisi <i>informed consent</i> tertulis. Kriteria eksklusi: Tidak ada data	Grup: 1. <i>Nurses Health Study (NHS) group for females nurses</i> (n = 121.701) 2. <i>Health Professionals Follow-up Study (HPFS) for male professionals</i> (n = 51.529) Pengukuran Luaran : 1. <i>Dietary Assesment</i> dengan mengisi <i>food frequency questionnaire/ FFQ</i> selama 1 tahun terakhir. Konsumsi <i>marine-omega-3 PUFA</i> dihitung dari jumlah total konsumsi EPA, DHA, dan DPA. Rerata asupan PUFA dari kedua kelompok sama 1.4 dan 1.34 gram/hari. 2. <i>End Point Ascertainment</i> dengan konfirmasi kanker kolorektal. Infomasi yang dikumpulkan antara lain lokasi anatomis, stadium, dan tipe histologi kanker dari sampel <i>paraffin-embedded archival tumor tissue block</i> . Sampai tahun 2010, peneliti mendokumentasikan kejadian kanker kolorektal sebanyak 1.488 kasus pada kelompok NHS dan 1.125 kasus pada kelompok HPFS dengan <i>microsatellite instability high tumor</i> (MSI-high tumor). 3. <i>MSI Assesment</i> dengan penilaian DNA menggunakan sampel ekstrak dari <i>paraffin-embedded archival tumor and normal tissue</i> . MSI status menggunakan 10 <i>microsatellite marker</i> . Informasi Tambahan : Cara Pemberian Omega-3 : Oral diet	1. Individu yang mengonsumsi <i>marine-omega-3 PUFA</i> lebih tinggi memiliki karakteristik cenderung aktif, pernah melakukan endoskopi gastrointestinal bagian bawah, dan rutin mengonsumsi multivitamin/ suplemen minyak ikan. 2. Hubungan antara asupan <i>marine-omega-3 PUFA</i> dengan risiko kanker kolorektal dibedakan berdasarkan MSI status. 3. Asupan <i>marine-omega-3 PUFA</i> yang tinggi berhubungan linear dengan risiko <i>MSI-high tumor</i> yang lebih rendah tetapi tidak dengan <i>MSS tumor</i> .	Asupan <i>marine-omega-3 PUFA</i> yang tinggi berhubungan dengan risiko rendah <i>MSI-high CRC</i> tetapi tidak berhubungan dengan <i>MSS-tumor</i> . Hal ini menjelaskan bahwa peran omega-3 PUFA berpotensi protektif melawan kanker kolorektal melalui <i>DNA mismatch repair</i> .

Tabel 8. Lanjutan

No.	Judul Penelitian	Nama Penulis, Tahun Publikasi, dan Lokasi Penelitian	Desain Penelitian	Jumlah dan kriteria partisipan	Hasil Ulasan		
					Metode Penelitian	Hasil Penelitian	Kesimpulan
7.	Dietary n-3/long-chain n-3 polyunsaturated fatty acids for prevention of sporadic colorectal tumors: a randomized controlled trial in polypectomized	Tokudome, S., et al. (2015) Lokasi Penelitian : Jepang	<i>Randomized controlled trial</i> Durasi penelitian: 12 tahun.	205 partisipan (hingga analisis) Kriteria inklusi : 1.Partisipan direkrut di Nagoya City University Hospital selama 1996 – 2005 2.Memiliki lesi adenoma grade 3 dengan atypia ringan/ menengah, grade 4 dengan atypia berat, grade 5 adenocarcinoma berdasarkan <i>General Rules for Clinical and Pathological Studies on Cancer of the Colon, Rectum, and Anus, Japan.</i> Kriteria eksklusi: 1.Usia > 75 tahun 2.Memiliki riwayat <i>familial adenomatous polyposis, hereditary nonpolyposis colorectal cancer, bleeding diathesis,</i> atau riwayat kanker	Grup : 1. <i>Experimental group</i> (n = 104) Disarankan meningkatkan asupan n-3 PUFA termasuk ikan/ <i>shellfish</i> , suplemen minyak ikan, minyak perilla dan mengurangi 1/3 atau ½ konsumsi n-6 PUFA dan lemak/ minyak secara keseluruhan selama 24 bulan. Dosis 12 mg EPA + 45 mg DHA/ kapsul dikonsumsi 8 kapsul minyak ikan/ hari. 2. <i>Control group</i> (n = 101) Hanya dihindari mengurangi konsumsi lemak/ minyak secara keseluruhan. Pengukuran Luaran : 1. <i>Compliance/ adherence</i> monitor konsumsi ikan/ <i>shellfish</i> (gram atau mg/ 1000 kcal), makanan yang dimasak/ digoreng,	1.Compliance/ Adherence -Konsumsi protein, serat, karoten, vitamin C, besi, n-3 PUFA, konsentrasi asam lemak plasma, k Komposisi asam lemak eritrosit dan membran sigmoid kolon meningkat pada <i>experimental group</i> . Tidak terdapat perbedaan pada konsentrasi marker biokimia serum pada kedua kelompok. 2.Primary end points : follow up 96 partisipan kelompok eksperimen dan 85 partisipan kelompok kontrol memenuhi kolonoskopi setelah 24 bulan intervensi. Pada kelompok eksperimen, 1 partisipan menerima <i>Barium enema examination</i> (BEE) dan 4 partisipan menerima <i>Fecal occult blood test</i> (FOBT). Hasil setelah intervensi 24 bulan, tidak terdapat hubungan signifikan dengan angka kejadian tumor kolorektal secara statistik. 3.Secondary end points : tidak terdapat efek samping selama periode intervensi dan tidak terdapat perubahan	<i>Long chain</i> n-3 PUFA terutama EPA dan DHA sebagai n-3 series leukotrienes, thromboxanes, dan prostaglandin dimungkinkan memiliki peran kompetitif, termasuk apoptosis, melawan komponen n-6 <i>family pharmacologic chemicals</i> pada jalur LOX dan COX. Ikan/ <i>shellfish</i> , atau <i>long chain</i> n-3 PUFAs dari makanan aman, dapat ditoleransi, dan efektif.

Tabel 8. Lanjutan

No.	Judul Penelitian	Nama Penulis, Tahun Publikasi, dan Lokasi Penelitian	Desain Penelitian	Jumlah dan kriteria partisipan	Metode Penelitian	Hasil Ulasan	
						Hasil Penelitian	Kesimpulan
				kolorektal sebelumnya 3. Pernah melakukan gastrectomy atau cholecystectomy.	suplemen minyak ikan dengan semi-kuantitatif FFQ. <i>2.Primary end points</i> : menilai jumlah/multiplikasi, ukuran, dan onset tumor kolorektal <i>3.Secondary end points</i> : menilai efek samping termasuk fibrinogen, <i>prothrombin time</i> , <i>activated partial thromboplastin time</i> , dan lipid peroksida dari kedua kelompok pada 12 dan 24 bulan setelah intervensi diet. Informasi Tambahan : Cara Pemberian Omega-3 : Oral suplementasi	signifikan pada parameter yang digunakan.	

Tabel 8. Lanjutan

No.	Judul Penelitian	Nama Penulis, Tahun Publikasi, dan Lokasi Penelitian	Desain Penelitian	Jumlah dan kriteria partisipan	Hasil Ulasan		
					Metode Penelitian	Hasil Penelitian	Kesimpulan
8.	Consumption of Fish and Long-chain n-3 Polyunsaturated Fatty Acids Is Associated With Reduced Risk of Colorectal Cancer in a Large European Cohort	Aglago, E. K., et al. (2020) Lokasi Penelitian : Eropa (Denmark, Prancis, Jerman, Yunani, Italia, Belanda, Spanyol, Swedia, Inggris).	<i>European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) cohort.</i> Durasi penelitian: 14,9 tahun.	521.324 partisipan 476.160 partisipan hingga analisis Kriteria inklusi : 1.Partisipan direkrut antara tahun 1992- 2000 di 23 pusat dari 10 negara Eropa. 2.Pada rekrutmen diukur antropometri, gaya hidup, dan asupan diet. Kriteria eksklusi: 1.Hilang saat <i>follow up</i> (n=4.148) 2.Telah terdiagnosis dengan kanker sebelum rekrutmen partisipan (n= 25.184) 3.Hilang data asupan diet (n=6.259) 4.Asupan energi < 1% atau lebih rendah dari kebutuhan (n=142.241)	Grup : Laki-laki = 142.241 Perempuan = 333.919 Pengukuran Luaran : 1. <i>Food Frequency Questionnaires</i> (FFQ) : untuk mengetahui asupan ikan total, minyak ikan, dan asam lemak omega-3 ikan. Asupan harian ikan 100 gram/ hari dan 100 mg/hari omega-3 PUFA. 2.Pengukuran kadar phospholipid LC-PUFA dengan kromatografi gas sampel plasma. Informasi Tambahan : Cara Pemberian Omega-3 : Oral diet	Setelah median <i>follow-up</i> hingga 14,9 tahun sebanyak 6.291 kasus kanker kolorektal terdiagnosis dengan 2.719 kasus laki-laki dan 3.572 kasus perempuan. Berdasarkan letaknya, sebanyak 4.197 kasus kanker kolon sedangkan 2.094 kasus kanker rektal. 1.Total asupan omega-3 LC PUFA berhubungan menurunkan risiko kanker kolorektal. Hal tersebut dapat dilihat berdasarkan HR (quintile 5 vs. 1) = 0.86; 95% CI, 0.78-0.95; $P_{trend} = 0.010$. Dengan asupan mingguan 100-200 gram asam lemak omega-3 ikan, sesuai rekomendasi WHO, dapat menurunkan 7% risiko kanker kolorektal. 2. Kadar phospholipid omega-3 LC PUFA plasma tidak berhubungan dengan keseluruhan risiko kanker kolorektal. Tren terbalik (<i>inverse trend</i>) diamati untuk kanker kolorektal di proksimal dibandingkan dengan kanker kolorektal distal.	Konsumsi ikan yang rutin dengan asupan sesuai rekomendasi nutrisi harian berhubungan dengan penurunan risiko kanker kolorektal. Hal tersebut mungkin dari paparan asam lemak omega-3 rantai panjang PUFA.

Tabel 9. Rangkuman hasil efek toksisitas asam lemak omega-3 ikan pada kanker kolorektal

No.	Judul Penelitian	Nama Penulis, Tahun Publikasi, dan Lokasi Penelitian	Desain Penelitian	Jumlah dan kriteria partisipan	Hasil Ulasan		
					Metode Penelitian	Hasil Penelitian	Kesimpulan
1.	Effects of perioperative intravenous ω -3 fatty acids in colon cancer patients: A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial	Bakker, N., et al. (2020) Lokasi Penelitian : Belanda	<i>Randomized, controlled, double-blind, placebo-controlled clinical trial</i> Durasi penelitian: 1 tahun 8 bulan.	44 partisipan (hingga analisis) Kriteria inklusi : 1.Laki-laki & perempuan usia 55-85 tahun 2.BMI 20-35 kg/m ² 3.Sedang menjalani <i>elective laparoscopic resection</i> untuk kanker kolorektal Kriteria eksklusi: 1.Partisipan yang sedang menjalani penelitian lainnya 2.Partisipan yang mengonsumsi <i>oral coagulants</i> 3.Preoperative Hb < 50.0 mmol/L 4.Partisipan yang memiliki metastasis, penyakit infeksi, akses IV buruk 5.Partisipan yang menggunakan obat antiinflamasi, pengobatan thyroid, dan konsumsi minyak ikan/ ikan > 2 x/minggu.	Grup: 1. <i>Saline group</i> (n = 23) Dosis 2 mL/kg 2. <i>n-PUFAs</i> (n = 21) Dosis 2 mL/kg Omegaven® (0.2 gram minyak ikan) Pengukuran Luaran : 1.Primer : produksi sitokin IL-6 pada LPS-stimulated <i>whole blood cells</i> pada T5 2.Sekunder : komposisi asam lemak leukosit membran & respon inflamasi (IL-10, CRP, angka leukosit, serum IL-6 & IL-10). Informasi Tambahan : Cara Pemberian Omega-3 : <i>Parenteral intravenous</i>	1.Perioperative inflammatory response Konsentrasi ex-vivo LPS-stimulated IL-6, darah lengkap, kadar CRP serum signifikan lebih tinggi pada kelompok <i>n-PUFAs</i> 2.Komposisi asam lemak leukosit membran -Leukosit membran EPA signifikan lebih tinggi setelah <i>baseline</i> pada kelompok <i>n-PUFAs</i> dan kemudian meningkat pada kedua kelompok. -Analisis PP (<i>per protocol</i>) EPA & DHA lebih rendah pada kelompok <i>n-PUFAs</i> . 3.Komplikasi postoperative Kelompok <i>n-PUFAs</i> signifikan meningkatkan kejadian infeksi saluran kemih, SIRS, dan <i>anastomotic leakage</i> . Tidak ada hubungan signifikan pada pengukuran Hb, AST, ALT, bilirubin, dan trigliserida.	Omega-3 PUFA <i>infusion</i> secara cepat meningkatkan leukosit membran EPA & DHA pada pasien kanker kolorektal dan signifikan lebih menimbulkan komplikasi infeksi.

3.3 Hasil dari Setiap Sumber Bukti

Hasil yang telah didapatkan dari analisis sumber bukti dilakukan proses analisis lanjutan yang terfokus pada tujuan penelitian. Sejumlah delapan artikel yang memenuhi kriteria untuk dianalisis menunjukkan bahwa terdapat variasi metode pemberian, dosis, dan lama pemberian asam lemak omega-3 ikan. Selain itu, terdapat variasi pada karakteristik pasien dengan riwayat dan/atau risiko kanker kolorektal dengan variasi genetik, rentang usia, gaya hidup dan nutrisi, serta faktor lainnya yang terlibat dalam penelitian.

3.3.1 Metode Pemberian, Dosis dan Frekuensi Pemberian, serta Lama Pemberian Asam Lemak Omega-3 Ikan

Metode pemberian asam lemak omega-3 ikan yang digunakan pada delapan artikel antara lain dalam bentuk sediaan parenteral atau intravena, oral suplementasi, dan oral diet. Penelitian dalam artikel ini menggunakan minyak ikan omega-3 dalam bentuk infus Omegaven® yang tiap 100 mL mengandung *fish oil triglycerides*, oral suplementasi menggunakan kapsul Lovaza® yang mengandung 1 gram *omega-3 acid ethyl ester liquid*, Supportan® *drink* yang mengandung 1 gram EPA/ 200 mL, dan dua jurnal tidak menyebutkan dengan jelas suplementasi minyak ikan yang digunakan, serta asupan diet omega-3 ikan berupa konsumsi berbagai jenis ikan dengan total asupan omega-3 atau akumulasi asupan EPA dan DHA. Dosis pemberian omega-3 ikan dalam artikel via parenteral atau intravena sebanyak 2 mL/ kg, via oral suplementasi memiliki rentang 96 mg – 2 gram EPA dan 360 mg – 1 gram DHA dengan total omega-3 ikan sampai 2,5 gram/ hari, dan via oral diet rentang asupan harian 0 – 1,4 gram/hari. Frekuensi pemberian omega-3 ikan via parenteral atau intravena selama 4 jam *pre-surgery* (18.00 – 22.00) dan *post-surgery* (08.00 – 12.00), via oral suplementasi 2 – 3x/ sehari, dan via oral diet frekuensi asupan omega-3 ikan dihitung dari asupan harian normal. Lama pemberian asam lemak omega-3 ikan dari ketiga administrasi bentuk sediaan dari rentang 3 bulan sampai 6,9 tahun. Untuk lebih mudahnya, rangkuman metode Pemberian, dosis dan frekuensi, serta lama pemberian asam lemak omega-3 ikan dapat dilihat pada Tabel 10.

Tabel 10. Rangkuman metode pemberian, dosis dan frekuensi, serta lama pemberian asam lemak omega-3 ikan

No.	Sumber	Metode Pemberian	Dosis, Lama, dan Frekuensi Pemberian
1.	Bakker, <i>et al.</i> (2020).	<i>Parenteral intravenous</i>	<p>Dosis : 2 mL / kg Omegaven® (2 gram minyak ikan) selama 4 jam antara 18.00 – 22.00 malam hari <i>pre-surgery</i> dan 08.00 – 12.00 di pagi hari <i>post-surgery</i>.</p> <p>Setiap 10% minyak ikan mengandung 1,25 – 2,82 gram EPA dan 1,44 – 3,09 gram DHA.</p> <p>Lama Pemberian : 3 bulan</p>
2.	White, <i>et al.</i> (2019).	Oral suplementasi	<p>Dosis : 3 kapsul Lovaza® (465 mg EPA dan 375 mg DHA). Total 2,5 gram minyak ikan per hari.</p> <p>Lama Pemberian : 6 bulan</p>
3.	Song, <i>et al.</i> (2019).	Oral diet	<p>Dosis : Rerata asupan -Laki-laki = 0.06 gram/hari -Perempuan = 0.05 gram/hari</p> <p>Lama Konsumsi : 6,9 tahun</p>
4.	Sorensen, <i>et al.</i> (2020).	Oral suplementasi	<p>Dosis : ONS Supportan® (200 mL 2x/ sehari selama 7 hari sebelum dan sesudah pembedahan) dengan <i>n-3 FA supplement</i> (2 gram EPA, 1 gram DHA) 2x/sehari.</p> <p>Lama Pemberian : 7 hari</p>
5.	Murff, <i>et al.</i> (2012).	Oral diet	<p>Dosis : Rerata asupan -Laki-laki = 0 – 1,4 gram/hari -Perempuan = 0 – 0,9 gram/hari</p> <p>Lama Pemberian : Tidak ada data</p>
6.	Kantor, <i>et al.</i> (2014).	Oral suplementasi	<p>Dosis : -<i>High use</i> = 4 +hari/ minggu selama 3+ tahun -<i>Low use</i> = < 4 hari/ minggu atau < 3 tahun -<i>No use</i></p> <p>Lama Konsumsi : 2 tahun</p>
7.	Song, M., <i>et al.</i> (2015).	Oral diet	<p>Dosis : Rerata asupan 1,3 – 1,4gram/ hari marine omega-3 PUFA dalam bentuk <i>dietary intake</i></p>

Tabel 10. Lanjutan

No.	Sumber	Metode Pemberian	Dosis, Lama, dan Frekuensi Pemberian
			Lama Konsumsi : 1 tahun
8.	Tokudome, <i>et al.</i> (2015).	Oral suplementasi	Dosis : 8 kapsul minyak ikan/ hari (per kapsul Mengandung 12 mg EPA+45 mg DHA) dan konsumsi diet. Lama Pemberian : 2 tahun
9.	Aglago, E. K., <i>et al.</i> (2020)	Oral diet	Dosis : Asupan ikan yang mengandung minyak ikan maupun tidak sebanyak 100 – 200 gram/ minggu. Lama Konsumsi : 8 tahun

3.3.2 Karakteristik Subjek yang Diteliti Artikel Terpilih

Secara genetik subjek penelitian dalam artikel terpilih memiliki risiko dan/atau riwayat kanker kolorektal maupun dalam keadaan sehat. Pasien yang memiliki risiko dan/atau riwayat kanker kolorektal antara lain sedang menjalani *elective laparoscopic resection* untuk kanker kolorektal, teridentifikasi *colorectal adenoma* melalui *Tennessee Colorectal Polyps Study* (TCPS) dan kolonoskopi, memiliki riwayat satu atau lebih adenoma, polyps, maupun kanker kolorektal, memiliki genotipe rs174535 SNP dan FADS1, terkonfirmasi adenokarsinoma kolon secara histologi dan patologis minimal pada satu limfonodi, menjalani bedah reseksi secara keseluruhan < 56 hari sebelum penelitian, nilai status *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) 0 – 2, pasien sedang menjalani bedah kanker kolorektal dan dirujuk dari klinik rawat jalan bedah, dan memiliki lesi adenoma grade 3 – 5. Selain itu, karakteristik subjek penelitian berdasarkan gaya hidup dan nutrisi diet meliputi *body mass index* (BMI), status merokok, diet yang terdiri dari *white fish* maupun *dark fish* (ikan salmon dan ikan tuna) dengan rerata asupan 100 - 200 gram sajian/ minggu, total asupan energi dan *micronutrient* lainnya, riwayat penggunaan rutin multivitamin, konsumsi alkohol, dan aktivitas fisik. Pada salah satu artikel juga mencatumkan karakteristik subjek dengan BMI 20 – 35 kg/m². Informasi tambahan terkait karakteristik subjek pada artikel antara lain terkait riwayat penggunaan NSAID/ aspirin dan mutasi BRAF dan KRAS.

3.4 Sintesis Hasil

Setelah ekstraksi data dilakukan pada sembilan artikel terseleksi yang dipublikasikan dalam rentang tahun 2012 – 2020, didapatkan hasil yang menunjukkan potensi dan efek toksisitas asam lemak omega-3 ikan dengan kanker kolorektal. Sebanyak tujuh artikel menunjukkan hasil asam lemak omega-3 ikan berhubungan dengan penurunan risiko kanker kolorektal, satu artikel menunjukkan tidak terdapat hubungan signifikan antara asam lemak omega-3 ikan dengan penurunan risiko kanker kolorektal, dan satu artikel menunjukkan adanya efek toksisitas yang signifikan menimbulkan komplikasi infeksi. Proses selanjutnya adalah tahapan pembahasan terkait hasil ekstraksi data yang telah dilakukan.

BAB IV. PEMBAHASAN

4.1 Temuan Hasil

Berdasarkan hasil analisis yang telah dilakukan terhadap sembilan artikel, didapatkan hasil adanya variasi metode pemberian, dosis dan frekuensi pemberian, dan lama pemberian asam lemak omega-3 ikan yang digunakan. Asam lemak omega-3 ikan dapat menurunkan risiko kejadian kanker kolorektal sehingga berpotensi sebagai agen kemopreventif. Selain itu, efek toksisitas asam lemak omega-3 ikan dapat meningkatkan risiko infeksi pada pasien kanker kolorektal yang telah menjalani pembedahan. Dari kesembilan artikel yang terpilih tidak ditemukan penelitian yang dilakukan di Indonesia meskipun potensi sumber daya omega-3 ikan cukup besar.

4.1.1 Pengaruh Hubungan Metode Pemberian, Dosis dan Frekuensi Pemberian, serta Lama Pemberian Asam Lemak Omega-3 Ikan sebagai Agen Kemopreventif pada Kanker Kolorektal

Perbedaan metode pemberian, dosis dan frekuensi pemberian, serta lama pemberian menjelaskan adanya perbedaan hasil potensi asam lemak omega-3 ikan sebagai agen kemopreventif pada kanker kolorektal. Dari sembilan jurnal artikel yang disintesis tujuh artikel asam lemak omega-3 ikan memiliki potensi sebagai agen kemopreventif pada kanker kolorektal, satu artikel menjelaskan asam lemak omega-3 ikan tidak berhubungan sebagai agen kemopreventif pada kanker kolorektal, dan hanya satu artikel menjelaskan efek toksisitas asam lemak omega-3 ikan berupa peningkatan risiko komplikasi infeksi pada kanker kolorektal.

White, *et al.* (2019) menjelaskan bahwa asam lemak omega-3 ikan berperan menurunkan kadar PGE-M urin dan PGE2 rektal pada pasien yang memiliki riwayat kanker kolorektal tanpa konsumsi *nonsteroidal anti-inflammatory agents* (NSAID) dengan dosis total 2,5 gram minyak ikan per hari. Pasien mengonsumsi 3 kapsul Lovaza® yang mengandung 465 mg EPA dan 375 mg DHA tiap kapsul. Dosis rasional yang dipilih sama dengan *clinical trials* yang berhasil menurunkan indeks proliferasi mukosa rektal dan dapat ditoleransi dengan baik tanpa efek samping yang dilaporkan. Selain itu, dosis tersebut termasuk dalam rentang batas konsumsi harian menurut *Food and Drug Administration* (FDA, 2020) yaitu tidak boleh mengonsumsi lebih dari 4 kapsul sekaligus atau 2 kapsul 2x/ sehari. Mekanisme aksi Lovaza® belum diketahui dengan baik, namun mekanisme

potensialnya termasuk inhibisi acyl-CoA 1,2-diacylglycerol acyltransferase, peningkatan mitokondria, β -oksidasi peroksisomal di hati, penurunan lipogenesis di hati, dan peningkatan plasma aktivitas lipoprotein lipase sehingga dapat mengurangi sintesis trigliserida hati karena EPA dan DHA adalah substrat yang buruk untuk enzim yang menyintesis komponen tersebut dan menghambat esterifikasi asam lemak lainnya. Berdasarkan penelitian tersebut, menunjukkan bahwa asam lemak omega-3 ikan menurunkan kadar *prostaglandin E2 metabolite* (PGE-M) pada 3 bulan konsumsi dan kadar *prostaglandin E2* (PGE2) rektal pada pasien yang memiliki riwayat kanker kolorektal tanpa konsumsi NSAID. PGE-M urin merupakan indikator metabolit utama produksi PGE2 sistemik yang merupakan salah satu faktor risiko neoplasia kolorektal lanjut sehingga berpotensi sebagai biomarker. Hal tersebut dapat dihubungkan dengan patogenesis efek pemicu tumor dari enzim COX-2 pada kanker kolorektal yang sebagian besar diperkirakan melalui regulasi inflamasi kronis jalur PGE2 (FDA, 2020; White, *et al.*, 2019; Maresso, Vilar, dan Hawk, 2014; Bezawada, *et al.*, 2014; Higurashi, *et al.*, 2012).

Pada jalur siklooksigenase (COX), n-6 *polyunsaturated fatty acid* (PUFA) dilepaskan dari membran seluler dan secara enzimatis diubah menjadi berbagai molekul lipid bioaktif termasuk prostaglandin E2 (PGE2) yang mempromosikan karsinogenesis dengan stimulasi proliferasi seluler, menghambat apoptosis, mempromosikan angiogenesis, dan meningkatkan invasivitas. EPA mempengaruhi fungsi biologis adiposit melalui dua mekanisme berbeda. Pertama melalui aktivasi transkripsi gen lipogenik dan adipogenik dengan mengikat reseptor nuklir seperti *peroxisome proliferator activator receptors* (PPARs) dan kedua melalui kompetisi langsung dengan kombinasi asam arakidonat (AA) ke dalam fosfolipid membran dan selanjutnya dikonversi menjadi eikosanoid termasuk prostaglandin. Asam lemak *marine- ω -3* bekerja memblokir produksi prostaglandin-enderoperoxide synthase 2- mediated melalui inhibisi kompetitif asam lemak omega-6. Membran plasma yang kaya asam lemak omega-3 akan mengubah persinyalan membran terkait dengan beberapa proses seluler pada tumorogenesis kolon termasuk penurunan proliferasi sel dan peningkatan apoptosis. Sedangkan DHA diketahui meningkatkan aktivitas protein C kinase dan *second messenger* lainnya sehingga mampu menginduksi apoptosis tumor melalui modulasi gen pada siklus sel atau melalui jalur mitokondria-dependen dan

independen untuk menginduksi kematian sel yang dimediasi Bax. Asam lemak omega-3 ikan berpotensi menurunkan kadar PGE2 rektal pada pasien tanpa konsumsi NSAID/ aspirin secara rutin. Data tersebut diperoleh dari analisis sekunder setelah pasien diklasifikasikan menjadi kelompok pasien yang rutin mengonsumsi NSAID dan tidak rutin mengonsumsi NSAID. Pada kelompok yang rutin mengonsumsi NSAID tidak terdapat perbedaan kadar PGE2 signifikan sebelum dan sesudah intervensi. Padahal NSAID memiliki efek menekan perkembangan adenoma kolorektal sporadis terutama COX-2 inhibitor. Biasanya NSAID diberikan tunggal atau dalam kombinasi dengan agen lain menunjukkan penurunan risiko kanker kolorektal namun juga dapat meningkatkan risiko kejadian kardiovaskular. Perbedaan status PGE2 rektal ini dimungkinkan berhubungan dengan faktor perancu yang tidak terukur pada karakteristik subjek penelitian yang mungkin mempengaruhi hasil (FDA, 2020; White, *et al.*, 2019; Ahangar, *et al.*, 2016; Wang, *et al.*, 2015; Maresso, Vilar, dan Hawk, 2014; Bezawada, *et al.*, 2014; Higurashi, *et al.*, 2012).

Suplementasi terakhir yaitu Supportan®. Supportan® merupakan salah satu manajemen diet pasien yang memiliki penyakit berisiko terkait malnutrisi khususnya dengan kanker, penyakit katabolik kronis, dan *cachexia* yang digunakan menggunakan dosis anjuran nutrisi suplementer 2 botol (600 kkal)/ hari atau nutrisi lengkap ≤ 5 botol (1500 kkal) /hari dengan asupan cairan yang cukup. Kandungan EPA dan DHA dari minyak ikan yang tinggi dalam Supportan®, 2 gram EPA dan 1 gram DHA, yang dikonsumsi selama minimal tujuh minggu dapat mengurangi efek samping terapi, melawan penurunan berat badan dan kehilangan massa otot, serta menjaga fungsi kekebalan tubuh. Indikasi penggunaan Supportan® cocok untuk digunakan di bawah pengawasan medis sebagai satu-satunya sumber nutrisi tetapi jika digunakan sebagai sumber nutrisi lengkap, pertimbangkan kembali kadar minyak ikan dan protein yang tinggi. Sørensen, *et al.* (2020) menjelaskan bahwa pada pemberian suplementasi perioperatif Supportan® 200 mL (1 botol)/ hari yang dikonsumsi 2x/sehari selama tujuh hari tidak berhubungan dengan penurunan risiko kekambuhan kanker kolorektal setelah pembedahan. Parameter yang diukur dalam penelitian tersebut yaitu *perioperative outcome*, *survival rate*, dan *disease recurrent* yang ketiganya tidak berhubungan signifikan pada kanker kolorektal. Hal ini dapat dilihat bahwa dalam penelitian tersebut menggunakan dosis anjuran nutrisi suplementasi akan tetapi

tidak memenuhi rekomendasi penggunaan Supportan® selama minimal tujuh minggu sehingga efek yang diberikan tidak signifikan (Sørensen, *et al.* 2020; Fresenius Kabi, 2023; Fresenius Kabi, 2019).

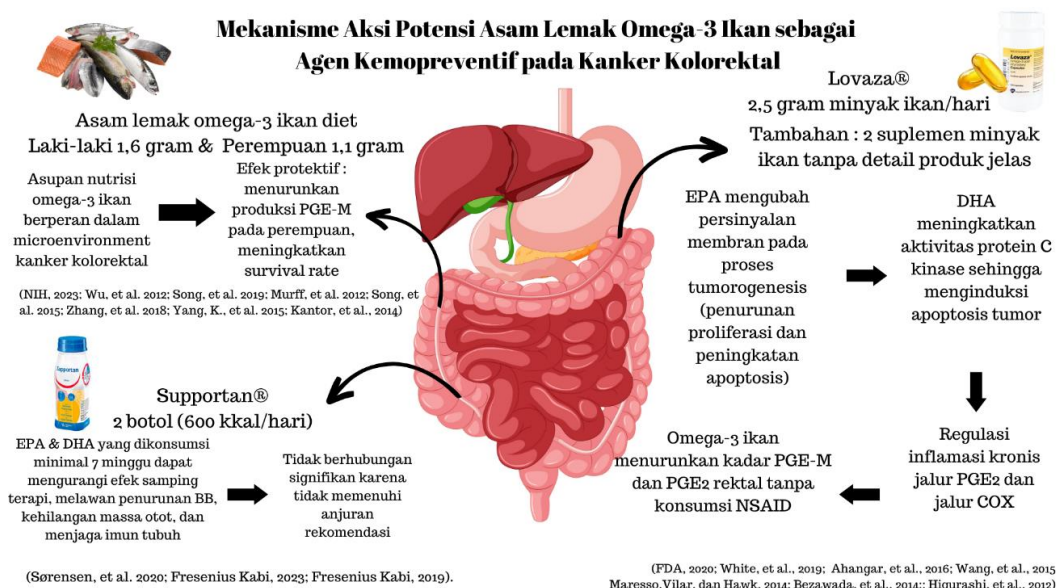
Selain itu, terdapat dua penelitian yang menggunakan suplementasi oral minyak ikan tanpa disertai detail produk suplemen minyak ikan yang digunakan. Rekomendasi *reference daily intake* atau referensi asupan harian gabungan EPA dan DHA adalah 250 – 500 mg. Kantor, *et al.* (2014) menjelaskan bahwa hubungan asupan *long chain-PUFA* dengan kanker kolorektal dipengaruhi dengan variasi jenis kelamin, *subsite* kanker, dan risiko riwayat genetik pada ketiga kelompok (*high use*, *low use*, dan *no use*) karena kanker kolorektal juga berhubungan dengan *lifestyle-related diseases* seperti hiperlipidemia, diabetes mellitus, dan obesitas. Dosis *high use* mengonsumsi minyak ikan > 4 hari dalam seminggu selama > 3 tahun, dosis *low use* mengonsumsi < 4 hari dalam seminggu selama < 3 tahun. Tokudome, *et al.* (2015) menjelaskan bahwa mengonsumsi 8 kapsul minyak ikan/ hari disertai konsumsi diet yang baik berperan dalam apoptosis sel kanker kolorektal. Tiap kapsul dalam penelitian tersebut mengandung 12 mg EPA dan 45 mg DHA. Dengan demikian konsumsi dalam kedua penelitian masih dalam dosis anjuran sehingga efektif berpotensi dalam menurunkan risiko kanker kolorektal dengan dipengaruhi variasi genetik, jenis kelamin, dan *subsite* kanker (Kantor, *et al.*, 2014; Tokudome, *et al.*, 2015; EFSA, 2012; Higurashi, *et al.*, 2012).

Potensi suplementasi oral asam lemak omega-3 ikan secara keseluruhan menunjukkan efek imunonutrisi positif melalui aktivasi respon imun bawaan, respon terhadap sel *natural killer* (NK) fagositik dan sitotoksik, dan profil sitokin antiinflamasi yang berpotensi dalam mempertahankan respon imun terhadap sel efektor anti tumor. Selain itu, modulasi ekspresi gen mendukung potensi manfaat asam lemak omega-3 ikan pada pasien kanker kolorektal (Cedron, *et al.*, 2019; Heine-Broring, *et al.*, 2013).

Rekomendasi asupan asam lemak omega-3 dinilai berdasarkan *Dietary Reference Intake* (DRIs) yang dikembangkan oleh *Food and Nutrition Board of the Institute of Medicine* (IOM). DRI adalah istilah umum sebagai nilai referensi untuk merencanakan dan menilai asupan gizi orang sehat yang mana nilai tersebut bervariasi berdasarkan usia dan jenis kelamin. Nilai *recommended dietary allowance* (RDA) yaitu rata-rata tingkat asupan harian yang cukup untuk memenuhi kebutuhan gizi hampir (97-98%) semua orang sehat dan sering

digunakan untuk merencanakan diet nutrisi yang cukup bagi individu. Sedangkan nilai *adequate intake* (AI) yaitu nilai untuk memastikan kecukupan gizi yang digunakan ketika bukti penilaian tidak cukup untuk mengembangkan RDA. Nilai AI asam lemak omega-3 ikan pada rentang usia 14 – 51 tahun lebih pada laki-laki yaitu 1,6 gram sedangkan pada perempuan 1,1 gram. Pada penelitian cohort Wu, *et al.* (2012) menunjukkan bahwa dalam analisis stratifikasi menunjukkan bahwa partisipan dengan konsumsi ikan tertinggi setidaknya makan ikan tujuh kali lebih sering dalam sebulan, memiliki risiko kanker kolorektal 22% lebih rendah dibandingkan partisipan yang konsumsi ikan rendah. Secara keseluruhan, data dari studi observasional menunjukkan bahwa asupan asam lemak omega-3 yang lebih tinggi mengurangi risiko kanker kolorektal. Hal ini sejalan dengan tiga penelitian artikel terpilih. Song, *et al.* (2019) menjelaskan bahwa konsumsi *marine omega-3* PUFA yang tinggi berhubungan dengan kelangsungan hidup pasien kanker kolon stadium III dengan *wild-type* KRAS dan pada tumor dengan defisiensi MMR. Murff, *et al.* (2012) menjelaskan bahwa konsumsi kadar *marine n-3* PUFA lebih tinggi memiliki risiko adenoma kolorektal lebih rendah dan berkorelasi negatif dengan produksi PGEM pada perempuan. Song, *et al.* (2015) menjelaskan bahwa asupan *marine-omega-3* PUFA lebih tinggi berhubungan dengan risiko MSI-high CRC rendah tetapi bukan pada MSS-tumor sehingga berpotensi sebagai efek protektif. Pada penelitian cohort Aglago, *et al.* (2020) mengemukakan bahwa konsumsi ikan rutin dengan asupan sesuai rekomendasi nutrisi harian WHO yaitu 100 – 200 gram/ minggu asam lemak omega-3 ikan dari konsumsi baik ikan yang kaya minyak maupun tidak mengandung minyak atau *white/ lean fish* berhubungan dengan 7% penurunan risiko kanker kolorektal. Hal tersebut mungkin dari paparan asam lemak omega-3 LC PUFA. Asupan nutrisi memainkan peran penting dalam karsinogenesis dan terbukti bahwa *microenvironment* sebagai faktor penting pada kanker kolorektal. Efek nutrisi pada komponen makanan, salah satunya asam lemak omega-3 ikan, ini yang berpotensi menjadi agen kemopreventif pada kanker kolorektal (NIH, 2023; Wu, *et al.* 2012; Song, *et al.* 2019; Murff, *et al.* 2012; Song, *et al.* 2015; Zhang, *et al.* 2018; Yang, K., *et al.* 2015; Aglago, E. K., *et al.*, 2020).

Berikut rangkuman mekanisme aksi potensi asam lemak omega-3 ikan sebagai agen kemopreventif pada kanker kolorektal yang disajikan pada Gambar 6.



Gambar 6. Mekanisme aksi potensi asam lemak omega-3 ikan sebagai agen kemopreventif pada kanker kolorektal (NIH, 2023; Wu, et al. 2012; Song, et al. 2019; Murff, et al. 2012; Song, et al. 2015; Zhang, et al. 2018; Yang, K., et al. 2015; Kantor, et al., 2014; Sørensen, et al. 2020; Fresenius Kabi, 2023; Fresenius Kabi, 2019; FDA, 2020; White, et al., 2019; Ahangar, et al., 2016; Wang, et al., 2015; Maresso, Vilar, dan Hawk, 2014; Bezawada, et al., 2014; Higurashi, et al., 2012).

4.1.2 Efek Toksisitas dan Efek Samping Pemberian Asam Lemak Omega-3 Ikan sebagai Agen Kemopreventif pada Kanker Kolorektal

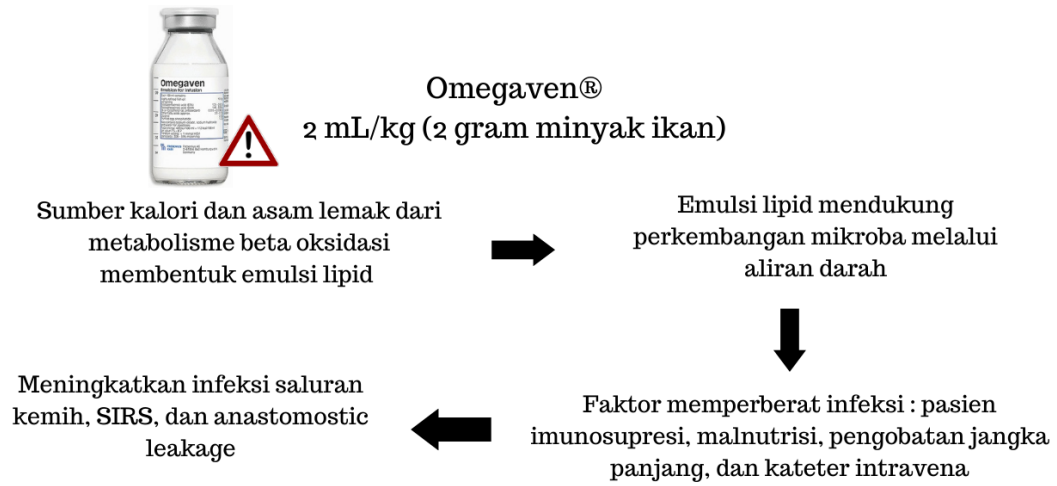
Efek negatif pemberian asam lemak omega-3 ikan dapat terlihat hanya pada satu artikel yang metode pemberiannya melalui parenteral atau intravena. Asam lemak omega-3 ikan yang digunakan yaitu 2 mL/ kg Omegaven® atau setara dengan 2 gram minyak ikan diberikan selama empat jam antara pukul 18.00 – 22.00 di malam hari (*pre-surgery*) dan 08.00 – 12.00 pagi hari (*post-surgery*). Durasi pemberian selama tiga bulan. Setiap 10% minyak ikan mengandung 1,25 – 2,82 gram EPA dan 1,44 – 3,09 gram DHA. Sediaan tersebut diketahui secara signifikan mampu meningkatkan kejadian infeksi saluran kemih, *systemic inflammatory response syndrome* (SIRS), dan *anastomotic leakage* dengan menghasilkan kadar IL-6 serum lebih tinggi setelah pembedahan. Rekomendasi dosis dan durasi lama pemberian berdasarkan FDA (2020), Omegaven® *infusion* diberikan sebanyak 2 mg/ dL selama 8 – 24 jam bergantung pada kondisi klinis pasien. Dosis inisial yang diberikan minimal selama dua minggu. Emulsi lipid, salah satunya seperti Omegaven® dapat mendukung pertumbuhan mikroba dan dapat

berkembang melalui aliran darah. Peningkatan risiko infeksi biasanya terjadi pada pasien dengan immunosupresi terkait malnutrisi, penggunaan obat jangka panjang, pemeliharaan kateter intravena yang buruk, dan kondisi lain yang berhubungan dengan penggunaan *multidrug* secara bersamaan. Kanker kolorektal termasuk dalam salah satu indikasi ada peningkatan risiko infeksi pada pemberian Omegaven® karena adanya kondisi imun yang terganggu pada pasien kanker kolorektal. Risiko komplikasi infeksi juga berhubungan dengan teknik aseptik dalam pemasangan dan pemeliharaan kateter serta dalam persiapan dan administrasi Omegaven®. Secara mekanisme aksi, Omegaven® menyediakan sumber kalori dan asam lemak esensial yang dapat dimanfaatkan sebagai produksi energi dari metabolisme beta oksidasi. Asam lemak penting untuk struktur dan fungsi membran sebagai prekursor untuk molekul bioaktif, seperti prostaglandin, dan sebagai pengatur ekspresi gen. Dengan demikian, asam lemak omega-3 PUFA *infusion* lebih signifikan menimbulkan komplikasi infeksi sebagai efek toksisitas pada kanker kolorektal. Hal tersebut sejalan dengan meta-analisis Bae, *et al.* (2017) yang mengemukakan bahwa emulsi asam lemak omega-3 dapat meningkatkan morbiditas infeksi dan lama rawat inap di rumah sakit. Selain itu, Linecker, *et al.* (2020) juga mengemukakan bahwa asam omega-3 perioperatif gagal memberikan efek protektif pada pasien pembedahan liver sehingga tidak direkomendasikan pada pasien yang sedang menjalani bedah liver (Bakker, *et al.*, 2020; FDA, 2020; Linecker, *et al.*, 2020, Bae, *et al.*, 2017).

Tidak terdapat data mengenai efek toksisitas asam lemak omega-3 ikan dari artikel yang menggunakan suplementasi dan diet oral. Beberapa artikel menyebutkan bahwa tidak ada efek samping pemberian asam lemak omega-3 ikan secara oral. Meskipun demikian, potensi efek samping dan toksisitas tetap diperhatikan selama penelitian berlangsung (Sørensen, *et al.*, 2020; Song, *et al.*, 2019; Song, *et al.*, 2015).

Berikut rangkuman mekanisme aksi efek toksisitas asam lemak omega-3 ikan sebagai agen kemopreventif pada kanker kolorektal yang disajikan pada Gambar 7.

Mekanisme Aksi Efek Toksisitas Asam Lemak Omega-3 Ikan sebagai Agen Kemopreventif pada Kanker Kolorektal



(Bakker, et al., 2020; FDA, 2020; Linecker, et al., 2020; Bae, et al., 2017)

Gambar 7. Mekanisme aksi efek toksisitas asam lemak omega-3 ikan sebagai agen kemopreventif pada kanker kolorektal (Bakker, et al., 2020; FDA, 2020; Linecker et al., 2020; Bae, et al., 2017).

4.2 Keterbatasan Penelitian

Penelitian terkait asam lemak omega-3 ikan sebagai agen kemopreventif pada kanker kolorektal masih perlu dikaji terutama terkait potensi dan toksisitasnya pada individu dengan risiko dan/atau riwayat kanker kolorektal. Dari hasil *scoping review* ini masih terdapat beberapa penelitian yang belum konsisten mengenai pengaruh asam lemak omega-3 ikan pada kanker kolorektal. Artikel berbahasa Indonesia yang meneliti terkait asam lemak omega-3 ikan pada kanker kolorektal juga masih sangat terbatas karena tidak ditemukan jurnal artikel pada proses *scoping review* ini di empat database. Kombinasi kata kunci perlu disamakan dan disesuaikan dengan kemampuan *search engine database* yang memiliki batas jumlah kata sehingga hasil artikel yang diperoleh dapat konsisten. Selain itu, meskipun dalam proses *scoping review* ini telah menggunakan alat bantu Mendeley Dekstop masih tetap diperlukan skrining secara manual secara teliti dan hati-hati. Dengan demikian perlu untuk dicek secara berkala dan dilakukan pencocokan data.

4.3 Implikasi

Scoping review ini menunjukkan bahwa asam lemak omega-3 ikan berpotensi sebagai salah satu agen kemopreventif pada kanker kolorektal terhadap pencegahan dan penurunan risiko kejadian kanker kolorektal pada individu dengan risiko dan/atau riwayat kanker kolorektal. Sedangkan asam lemak omega-3 ikan berpotensi memiliki efek toksisitas pada kondisi tertentu yaitu menyebabkan infeksi *post-operative*. Meskipun potensi manfaat asam lemak omega-3 ikan masih belum secara keseluruhan signifikan menurunkan risiko kanker kolorektal namun asam lemak omega-3 ikan secara sederhana bermanfaat sebagai agen kemopreventif pada kanker kolorektal. Diharapkan hasil pada *scoping review* ini dapat menjadi dasar penelitian selanjutnya.

BAB V. SIMPULAN DAN SARAN

5.1 Simpulan

Hasil *scoping review* ini menunjukkan bahwa asam lemak omega-3 ikan berpotensi sebagai agen kemopreventif pada kanker kolorektal. Keadaan ini dapat dicapai dengan konsumsi suplementasi maupun diet oral yang mengandung asam lemak omega-3 sesuai dosis dan rutin dengan memperhatikan gaya hidup serta asupan nutrisi harian. Asam lemak omega-3 ikan dapat menurunkan risiko karsinogenesis kanker kolorektal dengan penurunan *biomarker* yang berperan dalam karsinogenesis kanker kolon. Selain itu, efek toksisitas asam lemak omega-3 ikan masih terbatas pada hanya 1 artikel yang menunjukkan bahwa metode pemberian asam lemak omega-3 ikan secara parenteral atau intravena dapat meningkatkan risiko infeksi *post-operative*. Dalam uji efek samping, pemberian asam lemak omega-3 ikan dalam sediaan oral suplementasi dan diet tidak dilaporkan adanya efek samping.

5.2 Saran

Perlu dilakukan penelitian uji klinis lanjutan, terutama dengan desain yang efektif untuk meneliti pengaruh dan hubungan potensi serta toksisitas asam lemak omega-3 ikan sebagai agen kemopreventif pada kanker kolorektal mengingat prevalensi kanker kolorektal terus meningkat namun pengetahuan dan kesadaran masyarakat rendah. Selain itu, penelitian terkait asam lemak omega-3 ikan pada kanker kolorektal dengan target populasi tersebut masih sangat terbatas.

Diperlukan penelitian lebih lanjut mengenai potensi asam lemak omega-3 ikan sebagai kemopreventif pada kanker kolorektal menggunakan dosis dan frekuensi pemberian yang lebih efektif serta gaya hidup dan nutrisi yang baik agar efek asam lemak omega-3 ikan dapat diteliti secara valid. Selain itu, masih diperlukan durasiintervensi yang lebih lama untuk melihat efektivitas potensi dan toksisitas asam lemak omega-3 ikan sebagai agen kemopreventif pada kanker kolorektal. Keberlanjutan penelitian praklinis yang memberikan buktiefektivitas dan keamanan asam lemak omega-3 ikan hingga pada tahap klinis juga masih diperlukan agar manfaat penelitian memiliki implikasi yang lebih besar.

DAFTAR PUSTAKA

- Aglago, E. K. *et al.* (2020) 'Consumption of Fish and Long-chain n-3 Polyunsaturated Fatty Acids Is Associated With Reduced Risk of Colorectal Cancer in a Large European Cohort', *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. Elsevier, Inc, 18(3), pp. 654-666.e6. doi: 10.1016/j.cgh.2019.06.031.
- Ahangar, R., *et al.* (2016) 'Treatment of undifferentiated colorectal cancer cells with fish-oil derived docosahexaenoic acid triggers caspase-3 activation and apoptosis', *Journal of Cancer Research and Therapeutics*, 12(2): 798–804.
- Bae, H. J., Lee, G. Y., Seong, J. M., Gwak, H. S. (2017) 'Outcomes with perioperative fat emulsions containing omega-3 fatty acid : A meta-analysis of randomized controlled trials', *American Journal of Health-System Pharmacy*, 74(12), pp. 904-918. doi: 10.2146/ajhp151015.
- Bakker, N., van den Helder, R. S., Stoutjesdijk, E., van Pelt, J., Houdijk, A. P. J. (2020) 'Effects of perioperative intravenous ω -3 fatty acids in colon cancer patients : a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial', *Am J Clin Nutr*, 111, pp. 385-395. doi: <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqz281>.
- Bezawada, N., *et al.* (2014) 'Urinary PGE-M levels are associated with risk of colorectal adenomas and chemopreventive response to anti-inflammatory drugs', *Cancer Prev Res (Phila)*, 7(7), pp. 758-765. doi: 10.1158/1940-6207.CAPR-14-0120.
- Caini, S. *et al.* (2022) 'Fish Consumption and Colorectal Cancer Risk: Meta-Analysis of Prospective Epidemiological Studies and Review of Evidence from Animal Studies', *Cancers*, 14(3), pp. 1–20. doi: 10.3390/cancers14030640.
- Cedron, M., G., *et al.* (2019) 'Tolerability and Safety of a Nutritional Supplement with Potential as Adjuvant in Colorectal Cancer Therapy : A Randomized Trial in Healthy Volunteers', *Nutrients*, 11. 2001. doi:10.3390/nu11092001.
- Chapelle, N. *et al.* (2020) 'Recent advances in clinical practice: Colorectal cancer chemoprevention in the average-risk population', *Gut*, 69(12), pp. 2244–2255. doi: 10.1136/gutjnl-2020-320990.
- EFSA, (2012). 'Tolerable Upper Intake Level of Eicosapentaeonic Acid (EPA), Docosahexaeonic Acid (DHA), and Docosapentaeonic Acid (DPA)' *EFSA journal*. 10(7):2815.
- FDA (2020) 'Highlights of Prescribing Information : LOVAZA (Label)'.
- FDA (2020) 'Highlights of Prescribing Information : OMEGAVEN (Label)'.
- Fresenius Kabi (2019) 'Supportan Drink : Quality of Life Support in Oncology'.
- Fresenius Kabi, undefined (no date) 'Supportan® Drink' *fresenius-kabi.com* [web]. Available at : <https://www.fresenius-kabi.com/hk/products/supportan-drink> (Accesed : 19 Mei 2023).

- Globocan (2020) 'Cancer Incident in Indonesia', *International Agency for Research on Cancer*, 858, pp. 1–2. Available at: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/360-indonesia-fact-sheets.pdf>.
- Grady, W. M. and Markowitz, S. D. (2015) 'The Molecular Pathogenesis of Colorectal Cancer and Its Potential Application to Colorectal Cancer Screening', *Digestive Diseases and Sciences*, 60(3), pp. . doi: 10.1007/s10620-014-3444-4.
- Hanahan, D. and Weinberg, R. A. (2011) 'Hallmarks of cancer: The next generation', *Cell*. Elsevier Inc., 144(5), pp. 646–674. doi: 10.1016/j.cell.2011.02.013.
- Heine-Broring, R. C., *et al.* (2013) 'Dietary Supplement Use and Colorectal Adenoma Risk in Individuals with Lynch Syndrome : The GEOLynch Cohort Study', *journals.plos.org*. 8(6), doi: doi:10.1371/journal.pone.0066819
- Higurashi, *et al.* (2012) 'Eicosapentaenoic acid (EPA) efficacy for colorectal aberrant crypt foci (ACF) : a double-blind randomized controlled trial', *BMC Cancer*., 12:413.
- Kantor, E. D., Lampe, J. W., Peters, U., Vaughan, T. L., White, E. (2014) 'Long-chain omega-3 polyunsaturated fatty acid intake and risk of colorectal cancer', *Nutr Cancer*, 66(4), pp. 716-727. doi: :10.1080/01635581.2013.804101.
- Kemenkes (2019) 'BEBAN KANKER (Infodatin)'.
Kementrian Kesehatan RI (2015) 'Situasi Penyakit Kanker Indonesia', *Pusat Data dan Informasi Kemenkes RI*, (2), pp. 31–33.
- Linecker, M. *et al.* (2020) 'Perioperative omega-3 fatty acids fail to confer protection in liver surgery : Results of a multicentric, double-blind, randomized controlled trial', *Journal of Hepatology*, Vol.72, pp. 498-505. doi: 10.1016/j.jhep.2019.10.004.
- Malki, A. *et al.* (2021) 'Molecular mechanisms of colon cancer progression and metastasis: Recent insights and advancements', *International Journal of Molecular Sciences*, 22(1), pp. 1–24. doi: 10.3390/ijms22010130.
- Maresso, K. C., Vilar, E., Hawk, E. (2014) 'Urinary PGE-M in Colorectal Cancer : Predicting More than Risk?', *Cancer Prev Res (Phila)*, 7(10), pp. 969-972. doi: 10.1158/1940-6207.CAPR-14-0215.
- Mathonnet, M. *et al.* (2014) 'Hallmarks in colorectal cancer: Angiogenesis and cancer stem-like cells', *World Journal of Gastroenterology*, 20(15), pp. 4189–4196. doi: 10.3748/wjg.v20.i15.4189.
- Murff, H. J., *et al.* (2012) 'Dietary intake of PUFAs and colorectal polyp risk', *Am J Clin Nutr*, 95, pp. 703-712. doi: 10.3945/ajcn.111.024000.
- NIH. (2023) 'Omega-3 Fatty Acids : Fact Sheet for Health Professionals', ods.od.nih.gov [web] Available at : <https://ods.od.nih.gov/factsheets/Omega3FattyAcids-HealthProfessional/#en114> (Accesed : 19 Mei 2023)..

- Schmitt, M. and Greten, F. R. (2021) 'The inflammatory pathogenesis of colorectal cancer', *Nature Reviews Immunology*, 21(10), pp. 653–667. doi: 10.1038/s41577-021-00534-x.
- Shin, A. *et al.* (2020) 'Omega-3 and-6 Fatty Acid Intake and Colorectal Cancer Risk in Swedish Women's Lifestyle and Health Cohort', *Cancer Research and Treatment*, 52(3), pp. 848–854. doi: 10.4143/crt.2019.550.
- Song, M. *et al.* (2019) 'Marine omega-3 fatty acid intake and survival of stage III colon cancer according to tumor molecular markers in NCCTG Phase III trial N0147 (Alliance)', *Int. J. Cancer*, 145, pp. 380-389. doi: 10.1002/ijc.32113.
- Song, M. *et al.* (2015) 'Marine ω -3 Polyunsaturated Fatty Acids and Risk for Colorectal Cancer According to Microsatellite Instability', *JNCI J Natl Cancer Inst*, 107(4), djv007 doi: 10.1093/jnci/djv007.
- Sørensen, L. S., *et al.* (2020) 'Long-term outcomes after perioperative treatment with omega-3 fatty acid supplements in colorectal cancer', *BJS Open*, 4, pp. 678-684. doi: 10.1002/bjs5.50295.
- Sung, H. *et al.* (2021) 'Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries', *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 71(3), pp. 209–249. doi: 10.3322/caac.21660.
- Tokudome, S. *et al.* (2015) 'Dietary n-3/long-chain polyunsaturated fatty acids for prevention of sporadic colorectal tumors : A randomized controlled trial in polypectomized participants', *Prostaglandins Leukotrienes and Essential Fatty Acids*, 94, pp. 1-11. doi: 10.1016/j.plefa.2014.09.001.
- Tricco AC, *et al.* (2018) PRISMA Extension for Scoping Reviews (PRISMA-ScR): Checklist and Explanation. *Ann Intern Med*. 169(7):467-473. doi: 10.7326/M18-0850. Epub 2018 Sep 4. PMID: 30178033.
- Wang, K., *et al.* (2015) 'Differences of polyunsaturated fatty acid in patients with colorectal cancer and healthy people', *Journal of Cancer Research and Therapeutics*, 11(2): 459–463.
- White, M.N., *et al.* (2019) 'Effects of Fish Oil Supplementation on Eicosanoid Production in Subjects at Higher Risk for Colorectal Cancer', *Eur J Cancer Prev.*, 28(3), pp. 188-195. doi:10.1097/CEJ.0000000000000455.
- Wu, *et al.* (2012) 'Fish consumption and colorectal cancer risk in humans : a systematic review and meta-analysis', *Am J Med.*, 125:551-9 e5.
- Yang, K., *et al.* (2015) 'Expression profile of polyunsaturated fatty acids in colorectal cancer', *ncbi.nlm.nih.gov.*, 21(8): 2405-2412, doi: 10.3748/wjg.v21.i8.2405.
- Zhang, Z., *et al.* (2018) 'Dietary Intakes of EPA and DHA Omega-3 Fatty Acids among US Childbearing-Age and Pregnant Women : An Analysis of NHANES : 2001-2014', *Nutrients*, 10(4): 416. . doi : 10.3390/nu10040416.

LAMPIRAN

Lampiran 1. Strategi pencarian Pubmed

The image displays two screenshots of the PubMed website, illustrating search strategies for Omega-3 related topics.

Top Screenshot: The search query is "(((Omega-3 fish toxicity or Omega-3 fatty acid toxicity or Polyunsaturated fat". The results show 3 items. The first result is titled "Celecoxib use and circulating oxylipins in a colon polyp prevention trial." by Martinez JA, Yang J, Wertheim BC, Roe DJ, Schriewer A, Lance P, Alberts DS, Hammock BD, Thompson PA. Published in PLoS One, 2018 Apr 26;13(4):e0196398. doi: 10.1371/journal.pone.0196398. eCollection 2018. PMID: 29698447. The second result is titled "Prevention of oxaliplatin-related neurotoxicity by ω -3 PUFAs: A double-blind".

Bottom Screenshot: The search query is "(Omega-3 fish potentiation or Omega-3 fatty acid potentiation or Polyunsaturated". The results show 24 items. The first result is titled "Naproxen chemoprevention promotes immune activation in Lynch syndrome colorectal mucosa." by Reyes-Urbe L, Wu W, Gelinik O, Bommi PV, Francisco-Cruz A, Solis LM, Lynch PM, Lim R, Stoffel EM, Kanth P, Samadder NJ, Mork ME, Taggart MW, Milne GL, Marnett LJ, Vornik L, Liu DD, Revuelta M, Chang K, You YN, Kopelovich L, Wistuba II, Lee JJ, Sei S, Shoemaker RH, Szabo E, Richmond E, Umar A, Perloff M, Brown PH, Lipkin SM, Vilar E. Published in Gut, 2021 Mar;70(3):555-566. doi: 10.1136/gutjnl-2020-320946. Epub 2020 Jul 8. PMID: 32641470. The objective is: "Patients with Lynch syndrome (LS) are at markedly increased risk for colorectal cancer. It is".

The screenshot shows the PubMed website interface. The search bar contains the query: "(((Omega-3 fish or Omega-3 fatty acid or Polyunsaturated fatty acid or Omega-3+fish+consumption+o...". The search results show 25 results. The first result is titled "Vitamin D Supplements and Prevention of Cancer and Cardiovascular Disease." by Manson JE, Cook NR, Lee IM, Christen W, Bassuk SS, Mora S, Gibson H, Gordon D, Copeland T, D'Agostino D, Friedenberg G, Ridge C, Bubes V, Giovannucci EL, Willett WC, Buring JE: VITAL Research Group. N Engl J Med. 2019 Jan 3;380(1):33-44. doi: 10.1056/NEJMoa1809944. Epub 2018 Nov 10. PMID: 30415629. The result is marked as a "Free PMC article" and a "Clinical Trial". The methods section states: "METHODS: We conducted a nationwide, randomized, placebo-controlled trial, with a two-by-two factorial design, of vitamin D(3) (cholecalciferol) at a dose of 2000 IU per day and marine n-3 (also called omega-3) fatty acids at a dose of 1 g ...".

Lampiran 2. Strategi pencarian Springer Link

The screenshot shows the SpringerLink website interface. The search bar contains the query: "(Omega-3 fish or Omega-3 fatty acid or Polyunsaturated fatty acid or Omega-3+fish+consumption+o...". The search results show 13 result(s) for "Omega-3 fish or Omega-3 fatty acid or Polyunsaturated fatty acid or Omega-3+fish+consumption+o...". The first result is titled "Effects of vitamin D and omega-3 fatty acids co-supplementation on inflammatory biomarkers, tumor marker CEA, and in patients with colorectal cancer: a study protocol for a randomized controlled trial" by Fatemeh Haidari, Behnaz Abbi, Masood Irvani, Seyed-Mohsen Razavi. In Trials (2019). The result is marked as a "Free PMC article" and a "Clinical Trial". The methods section states: "METHODS: We conducted a nationwide, randomized, placebo-controlled trial, with a two-by-two factorial design, of vitamin D(3) (cholecalciferol) at a dose of 2000 IU per day and marine n-3 (also called omega-3) fatty acids at a dose of 1 g ...".

SpringerLink

Search: (Omega-3 fish potentation or Omega-3 fatty ac

0 Result(s) for '(Omega-3 fish potentation or Omega-3 fatty acid potentation or Polyunsaturated fatty acid or Omega-3 fish consumption potentation or Fatty acid fish potentation) AND (Colorectal Cancer or CRC or Colorectal adenoma or Colorectal carcinoma or Colorectal tumor or Colorectal benigna or Colorectal maligna or Colorectal metastasis) AND (Chemoprevention or Chemopreventive or Prevention or Preventive or Against) NOT (Review or Systematic Review or Meta-analysis or Scoping review)'

Sorry – we couldn't find what you are looking for. Why not...

- Make sure that all words are spelled correctly
- Try different keywords
- Try more general keywords
- Include preview-only content
- Remove some/all of your search filters
- Try using a wildcard search where:

A* matches zero or more non-space characters.
A? matches exactly one non-space character.

Improve your search results by removing some or all of your search filters.

Article 2012 - 2022

SpringerLink

Search: (Omega-3 fish toxicity or Omega-3 fatty acid

3 Result(s) for '(Omega-3 fish toxicity or Omega-3 fatty acid toxicity or Polyunsaturated fatty acid toxicity or Omega-3 fish consumption toxicity or Fatty acid fish toxicity) AND (Colorectal Cancer or CRC or Colorectal adenoma or Colorectal carcinoma or Colorectal tumor or Colorectal benigna or Colorectal maligna or Colorectal metastasis) AND (Chemoprevention or Chemopreventive or Prevention or Preventive or Against) NOT (Review or Systematic Review or Meta-analysis or Scoping review)'

Sort By: Relevance, Newest First, Oldest First

Show documents published 2012 - 2022

Article

Omega-3 fatty acid DHA modulates p53, survivin, and microRNA-16-1 expression in KRAS-mutant colorectal cancer stem-like cells

The presence of chemotherapy-resistant colorectal cancer stem cells (CCSCs) with KRAS mutation is thought to be one of the primary causes for treatment failure in colorectal cancer (CRC). P53, survivin, and mi...

Mohammad Reza Sam, Mohammad Tavakoli-Mehr, Reza Safarizadeh in *Genes & Nutrition* (2018)

Download PDF (1008 KB) View Article

Lampiran 3. Strategi pencarian EBSCO Host

The screenshot shows the EBSCO Host search interface. The search query is "Omega-3 fish or Omega-3 fatty acid or Polyunsaturated fatty acid". The search results show 10 of 26 results. The first result is "Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids Inhibited Tumor Growth via Preventing the Decrease of Genomic DNA Methylation in Colorectal Cancer Rats." by Huang Q, Wen J, Chen G, Ge M, Gao Y, Ye X, Liu C, Cai C. The result is from the journal "Nutrition and Cancer" (ISSN: 1532-7914), Volume 68 (1), pages 113-9, published by Routledge in 2016. The subjects listed are "Colorectal Neoplasms prevention & control; DNA Methylation; Fatty Acids, Omega-3 therapeutic use; Animals; Colorectal Neoplasms genetics; Colorectal Neoplasms pathology; Fatty Acids, Omega-3 analysis; Fatty Acids, Omega-3 pharmacology; Genomics; Rats; Rats, Sprague-Dawley; Tandem Mass Spectrometry".

The screenshot shows the EBSCO Host search interface. The search query is "Omega-3 fish potentiation or Omega-3 fatty acid potentiation or Polyunsaturated fatty acid potentiation". The search results show 10 of 20 results. The first result is "Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids Inhibited Tumor Growth via Preventing the Decrease of Genomic DNA Methylation in Colorectal Cancer Rats." by Huang Q, Wen J, Chen G, Ge M, Gao Y, Ye X, Liu C, Cai C. The result is from the journal "Nutrition and Cancer" (ISSN: 1532-7914), Volume 68 (1), pages 113-9, published by Routledge in 2016. The subjects listed are "Colorectal Neoplasms prevention & control; DNA Methylation; Fatty Acids, Omega-3 therapeutic use; Animals; Colorectal Neoplasms genetics; Colorectal Neoplasms pathology; Fatty Acids, Omega-3 analysis; Fatty Acids, Omega-3 pharmacology; Genomics; Rats; Rats, Sprague-Dawley; Tandem Mass Spectrometry".

Lampiran 4. Strategi pencarian ProQuest

The image displays two screenshots of the ProQuest search interface, showing the results of a search conducted by Universitas Islam Indonesia.

Top Screenshot: The search results page shows 45 results. The search query is "Colorectal cancer OR Colorectal benign OR Colorectal malignant OR Colorectal metastasis AND (Chemoprevention OR Chemopreventive OR Prevention OR Preventive OR Against)". The results list includes:

- Frailty Intervention through Nutrition Education and Exercise (FINE). A Health Promotion Intervention to Prevent Frailty and Improve Frailty Status among Pre-Frail Elderly—A Study Protocol of a Cluster Randomized Controlled Trial. Nurul Izzati Mohd Suffian; Siti Nur 'Asyura Adznam; Hazizi Abu Saad; Chan, Yoke Mun; Ibrahim, Zuriati; et al. *Nutrients*; Basel Vol. 12, Iss. 9, (2020): 2758.
- The impact of Mediterranean diet on coronary plaque vulnerability, microvascular function, inflammation and microbiome after an acute coronary syndrome: study protocol for the MEDIMACS randomized, controlled, mechanistic clinical trial.

Bottom Screenshot: The search results page shows 24 results. The search query is "Colorectal cancer OR Colorectal benign OR Colorectal malignant OR Colorectal metastasis AND (Chemoprevention OR Chemopreventive OR Prevention OR Preventive OR Against)". The results list includes:

- Eicosapentaenoic acid and aspirin, alone and in combination, for the prevention of colorectal adenomas (seAFood Polyp Prevention trial): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, 2x2 factorial trial. Hull, Mark A; Sprange, Kirsty; Hepburn, Trish; Tan, Wei; Shafayat, Aisha, et al. *The Lancet*; London Vol. 392, Iss. 10164, (Dec 15, 2018): 2583-2594.
- The effect of Mediterranean diet on nutritional status, muscle mass and strength, and

Lampiran 5. Strategi pencarian Science Direct

The image shows two screenshots of a ScienceDirect search interface. The top screenshot shows search results for the query "(Omega-3 fish or Omega-3 fatty acid or Polyunsaturated fatty acid or F...". It displays 3 results, including "Chemoprevention of Colorectal Cancer" and "Meeting report from the joint IARC-NCI international cancer seminar series: a focus on colorectal cancer". The bottom screenshot shows search results for the query "(Omega-3 fish potentation or Omega-3 fatty acid potentation or Polyunsat...". It displays 1 result found, "Natural Products for Cancer Prevention". Both screenshots include filters for years (2012-2022) and article types (Research article, Review articles, etc.).

ScienceDirect Journals & Books

Find articles with these terms
(Omega-3 fish or Omega-3 fatty acid or Polyunsaturated fatty acid or F...
Year: 2012-2022
Advanced search

3 results
Set search alert
sorted by relevance | date

Refine by:
Subscribed journals
Years
2020 (1)
2019 (1)
2012 (1)
Article type

Download selected articles Export
Research article
1 Chemoprevention of Colorectal Cancer
Gastroenterology, 26 September 2019, ...
Bryson W. Katona, Jennifer M. Weiss
Abstract Figures Export
Research article Open access
2 Meeting report from the joint IARC-NCI international cancer seminar series: a focus on colorectal cancer
Annals of Oncology, April 2019, ...
M. J. Gunter, S. Alhomoud, ... S. J. Chanock
View PDF Abstract Figures Export

WhatsApp Image...jpeg ProQuestDocument...ris Show all

76°F Cloudy Search 12:06 AM 4/4/2023

ScienceDirect Journals & Books

Find articles with these terms
(Omega-3 fish potentation or Omega-3 fatty acid potentation or Polyunsat...
Year: 2012-2022
Advanced search

1 result found
Set search alert

Refine by:
Subscribed journals
Years
2012 (1)
Article type
Review articles (2)
Research articles (1)

Download selected articles Export
Research article Full text access
1 Natural Products for Cancer Prevention
Seminars in Oncology Nursing, February 2012, ...
Heather Greenlee
View PDF Abstract Figures Export

Display: 25 | 50 | 100 results per page Page 1 of 1

WhatsApp Image...jpeg Show all

76°F Mostly cloudy Search 12:18 AM 4/4/2023

ScienceDirect Journals & Books

Find articles with these terms
(Omega-3 fish toxicity or Omega-3 fatty acid toxicity or Polyunsaturated fatty acid toxicity or Omega-3 fatty acid toxicity or Polyunsaturated fatty acid toxicity)

Year: 2012-2022 X
Advanced search

2 results

Set search alert

Refine by:

Subscribed journals

Years

2020 (1)
2012 (1)

Article type

Research articles (2)

Download selected articles Export

Research article

1 Chemoprevention of Colorectal Cancer
Gastroenterology, 26 September 2019, ...
Bryson W. Katona, Jennifer M. Weiss
Abstract Figures Export

Research article Full text access

2 Natural Products for Cancer Prevention
Seminars in Oncology Nursing, February 2012, ...
Heather Greenlee
View PDF Abstract Figures Export

Mendeley

Select All SCIDIRECT3 Add

2 references detected on page

Chemoprevention of Colorectal Cancer
Bryson W. Katona, Jennifer M. Weiss
Gastroenterology, 158, 2, 1 2020
View Library Reference ✓

Natural Products for Cancer Prevention
PDF
Heather Greenlee
Seminars in Oncology Nursing, 28, 1, 2 2012
View PDF in library PDF ✓ Reference ✓

Indah
19711049@students.uil.ac.id View Library

FEEDBACK Show all

WhatsApp Image...jpeg

75°F Mostly cloudy

Search

12:32 AM 4/4/2023

Lampiran 6. Strategi pencarian Taylor & Francis Online

Taylor & Francis Online

Access provided by Universitas Islam Indonesia

Log in Register Cart

Home Search

(Omega-3 fish or Omega-3 fatty acid or Polyunsaturated fatty acid or Fatty acid) Advanced search

Search results

Showing 0 of 0 results for search: [All: omega-3 fish or omega-3 fatty acid or polyunsaturated fatty acid or fatty acid fish] AND [All: colorectal cancer or colorectal adenoma or colorectal carcinoma or colorectal tumor] AND [All: chemoprevention or chemopreventive or against] AND [Publication Date: (01/01/2012 TO 12/31/2022)]

Your search did not match any articles.

Suggestions:

- The search string needs to contain some keywords that are not stopwords.
- Make sure all terms are spelled correctly.
- Try different terms.
- Try more general terms.
- Try fewer terms.
- Placing "NOT" at the beginning of a search query is not supported unless you are searching within previous search results.

Filters

Access Type

Only show content I have full access to

Only show Open Access

Selected filters

01/01/2012 - 12/31/2022

75°F Mostly cloudy

Search

12:46 AM 4/4/2023

The screenshot shows a web browser window with multiple tabs. The active tab is 'Search result: X'. The browser address bar shows the URL: tandfonline.com/action/doSearch?field1=AllField&text1=%28Omega-3+fish+potentiation+or+Omega-3+fatty+acid+potentiation+or+Polyunsaturated+fatty+acid+potentiation+or+fatty+acid+fish+potentiation%29+AND+%5BAll%3A+colorectal+cancer+or+colorectal+adenoma+or+colorectal+carcinoma+or+colorectal+tumor%5D+AND+%5BAll%3A+chemoprevention+or+chemopreventive+or+against%5D+AND+%5BPublication+Date%3A+%2801/01/2012+TO+12/31/2022%29%5D. The Taylor & Francis Online logo is visible in the top left. The top right navigation bar includes 'Log in', 'Register', and 'Cart'. The search bar contains the text: '(Omega-3 fish potentiation or Omega-3 fatty acid potentiation or Polyunsaturated fatty acid potentiation or fatty acid fish potentiation) AND [All: colorectal cancer or colorectal adenoma or colorectal carcinoma or colorectal tumor] AND [All: chemoprevention or chemopreventive or against] AND [Publication Date: (01/01/2012 TO 12/31/2022)]'. Below the search bar, the 'Search results' section shows 'Showing 0 of 0 results for search: [All: omega-3 fish potentiation or omega-3 fatty acid potentiation or polyunsaturated fatty acid potentiation or fatty acid fish potentiation] AND [All: colorectal cancer or colorectal adenoma or colorectal carcinoma or colorectal tumor] AND [All: chemoprevention or chemopreventive or against] AND [Publication Date: (01/01/2012 TO 12/31/2022)]'. A message states 'Your search did not match any articles.' Below this, 'Suggestions:' are listed: 'The search string needs to contain some keywords that are not stopwords.', 'Make sure all terms are spelled correctly.', 'Try different terms.', 'Try more general terms.', 'Try fewer terms.', and 'Placing "NOT" at the beginning of a search query is not supported unless you are searching within previous search results.' The bottom of the page shows a taskbar with various application icons and a system clock indicating 12:48 AM on 4/4/2023.

KT1 - Google X | note KT1 - G X | Rekap Penc X | Draft HASILA X | FINAL KT1 H X | Home - Libr X | Search result: X | WhatsApp X | +

tandfonline.com/action/doSearch?field1=AllField&text1=%28Omega-3+fish+potentiation+or+Omega-3+fatty+acid+potentiation+or+Polyunsaturated+fatty+acid+potentiation+or+fatty+acid+fish+potentiation%29+AND+%5BAll%3A+colorectal+cancer+or+colorectal+adenoma+or+colorectal+carcinoma+or+colorectal+tumor%5D+AND+%5BAll%3A+chemoprevention+or+chemopreventive+or+against%5D+AND+%5BPublication+Date%3A+%2801/01/2012+TO+12/31/2022%29%5D

Taylor & Francis Online

Access provided by Universitas Islam Indonesia

Log in | Register | Cart

Home | Search

(Omega-3 fish potentiation or Omega-3 fatty acid potentiation or Polyunsaturated fatty acid potentiation or fatty acid fish potentiation) AND [All: colorectal cancer or colorectal adenoma or colorectal carcinoma or colorectal tumor] AND [All: chemoprevention or chemopreventive or against] AND [Publication Date: (01/01/2012 TO 12/31/2022)]

Search

Search results

Showing 0 of 0 results for search: [All: omega-3 fish potentiation or omega-3 fatty acid potentiation or polyunsaturated fatty acid potentiation or fatty acid fish potentiation] AND [All: colorectal cancer or colorectal adenoma or colorectal carcinoma or colorectal tumor] AND [All: chemoprevention or chemopreventive or against] AND [Publication Date: (01/01/2012 TO 12/31/2022)]

Your search did not match any articles.

Suggestions:

- The search string needs to contain some keywords that are not stopwords.
- Make sure all terms are spelled correctly.
- Try different terms.
- Try more general terms.
- Try fewer terms.
- Placing "NOT" at the beginning of a search query is not supported unless you are searching within previous search results.

NASDAQ -1.00%

Search

12:48 AM 4/4/2023

The screenshot shows a web browser window with multiple tabs. The active tab is 'Search result: X'. The browser address bar shows the URL: tandfonline.com/action/doSearch?field1=AllField&text1=%28Omega-3+fish+toxicity+or+Omega-3+fatty+acid+toxicity+or+Polyunsaturated+fatty+acid+toxicity+or+fatty+acid+fish+toxicity%29+AND+%5BAll%3A+colorectal+cancer+or+colorectal+adenoma+or+colorectal+carcinoma+or+colorectal+tumor%5D+AND+%5BAll%3A+chemoprevention+or+chemopreventive+or+against%5D+AND+%5BPublication+Date%3A+%2801/01/2012+TO+12/31/2022%29%5D. The Taylor & Francis Online logo is visible in the top left. The top right navigation bar includes 'Log in', 'Register', and 'Cart'. The search bar contains the text: '(Omega-3 fish toxicity or Omega-3 fatty acid toxicity or Polyunsaturated fatty acid toxicity or fatty acid fish toxicity) AND [All: colorectal cancer or colorectal adenoma or colorectal carcinoma or colorectal tumor] AND [All: chemoprevention or chemopreventive or against] AND [Publication Date: (01/01/2012 TO 12/31/2022)]'. Below the search bar, the 'Search results' section shows 'Showing 0 of 0 results for search: [All: omega-3 fish toxicity or omega-3 fatty acid toxicity or polyunsaturated fatty acid toxicity or fatty acid fish toxicity] AND [All: colorectal cancer or colorectal adenoma or colorectal carcinoma or colorectal tumor] AND [All: chemoprevention or chemopreventive or against] AND [Publication Date: (01/01/2012 TO 12/31/2022)]'. A message states 'Your search did not match any articles.' Below this, 'Suggestions:' are listed: 'The search string needs to contain some keywords that are not stopwords.', 'Make sure all terms are spelled correctly.', 'Try different terms.', 'Try more general terms.', 'Try fewer terms.', and 'Placing "NOT" at the beginning of a search query is not supported unless you are searching within previous search results.' The bottom of the page shows a taskbar with various application icons and a system clock indicating 12:50 AM on 4/4/2023.

KT1 - Google X | note KT1 - G X | Rekap Penc X | Draft HASILA X | FINAL KT1 H X | Home - Libr X | Search result: X | WhatsApp X | +

tandfonline.com/action/doSearch?field1=AllField&text1=%28Omega-3+fish+toxicity+or+Omega-3+fatty+acid+toxicity+or+Polyunsaturated+fatty+acid+toxicity+or+fatty+acid+fish+toxicity%29+AND+%5BAll%3A+colorectal+cancer+or+colorectal+adenoma+or+colorectal+carcinoma+or+colorectal+tumor%5D+AND+%5BAll%3A+chemoprevention+or+chemopreventive+or+against%5D+AND+%5BPublication+Date%3A+%2801/01/2012+TO+12/31/2022%29%5D

Taylor & Francis Online

Access provided by Universitas Islam Indonesia

Log in | Register | Cart

Home | Search

(Omega-3 fish toxicity or Omega-3 fatty acid toxicity or Polyunsaturated fatty acid toxicity or fatty acid fish toxicity) AND [All: colorectal cancer or colorectal adenoma or colorectal carcinoma or colorectal tumor] AND [All: chemoprevention or chemopreventive or against] AND [Publication Date: (01/01/2012 TO 12/31/2022)]

Search

Search results

Showing 0 of 0 results for search: [All: omega-3 fish toxicity or omega-3 fatty acid toxicity or polyunsaturated fatty acid toxicity or fatty acid fish toxicity] AND [All: colorectal cancer or colorectal adenoma or colorectal carcinoma or colorectal tumor] AND [All: chemoprevention or chemopreventive or against] AND [Publication Date: (01/01/2012 TO 12/31/2022)]

Your search did not match any articles.

Suggestions:

- The search string needs to contain some keywords that are not stopwords.
- Make sure all terms are spelled correctly.
- Try different terms.
- Try more general terms.
- Try fewer terms.
- Placing "NOT" at the beginning of a search query is not supported unless you are searching within previous search results.

NASDAQ -1.00%

Search

12:50 AM 4/4/2023

Lampiran 7. Strategi pencarian JSTOR

Access provided by Islamic University of Indonesia

JSTOR

All Content Images

Search journals, books, images, and primary sources

INDAH SYAVITRI

Workspace Search Browse Tools About Support

Refine Results

ACCESS TYPE

☐ Everything
See all results, including content you cannot download or read online

☒ Content I can access

SEARCH WITHIN RESULTS

CONTENT TYPE

Academic content:

☒ Journals (1)

1 result

Modify search Search help

Journals X After: 2012 X Before: 2022 X Remove all filters

Sort by: Relevance

☐ JOURNAL ARTICLE

Chemopreventive effect of different ratios of fish oil and corn oil on prognostic markers, DNA damage and cell cycle in colon carcinogenesis

Pooja Sarotra, Shevalli Kansal, Rajat Sandhir, Navneet Agnihotri

European Journal of Cancer Prevention, Vol. 21, No. 2 (MARCH 2012), pp. 147-154

...1)+DMH, and FO+CO2.5:1)+DMH. All the groups, except control, received a weekly injection of DMH. Keywords: cell cycle, colon cancer, corn oil, DNA damage, fish oil, n-3 polyunsaturated fatty acid, p53 for 4 weeks. The animals were given modified AIN-76A diets and killed either 48 h later (initiation...

Download Save Cite

75°F Mostly cloudy 1:06 AM 4/4/2023

Access provided by Islamic University of Indonesia

JSTOR

All Content Images

Search journals, books, images, and primary sources

INDAH SYAVITRI

Workspace Search Browse Tools About Support

404

We can't find the page you're looking for

The link you followed may be broken. Try again using one of the options below or [contact JSTOR support](#) for help.

SEARCH JSTOR

Browse our content

[Browse by subject](#)

[Browse by publication title](#)

[Browse by publisher](#)

75°F Mostly cloudy 1:15 AM 4/4/2023

Lampiran 8. Strategi pencarian OVID Medline

The screenshot shows the OVID Medline search interface. The search query is: (Omega-3 fish or Omega-3 fatty acid or Polyunsaturated fatty acid or Fatty acid fish) AND (Colorectal Cancer or Colorectal adenoma or Colorectal carcinoma or Colorectal tumor) AND (Chemoprevention or Chemopreventive or Against). The results show 499 items. The first result is: "Efficacy of the omega-3 fatty acids supplementation on inflammatory biomarkers: An umbrella meta-analysis" by Kavyani, Zeynab; Musazadeh, Vali; Fathi, Soroor; Faghfour, Amir; Dehghan, Parvin; Sarmadi, Bahareh. The second result is: "Anti-inflammatory effect of Perilla frutescens seed oil rich in omega-3 fatty acid on dextran sodium sulfate-induced colitis in mice" by Kangwan, Napapan; Pintha, Komsak; Khanaree, Chakkrit; Kongkarnka, Sarawut; Chewonarin, Teera; Suttajit, Maitree.

Showing 499 for (Omega-3 fish or Omega-3 fatty acid or Polyunsaturated fatty acid or Fatty acid fish) AND (Colorectal Cancer or Colorectal adenoma or Colorectal carcinoma or Colorectal tumor) AND (Chemoprevention or Chemopreventive or Against)

View Available Results ☐ Open Access Search Results Sort By: ☒ Relevance ☐ Most Recent

Efficacy of the omega-3 fatty acids supplementation on inflammatory biomarkers: An umbrella meta-analysis
Kavyani, Zeynab; Musazadeh, Vali; Fathi, Soroor; Faghfour, Amir; Dehghan, Parvin; Sarmadi, Bahareh
International Immunopharmacology 2022; 111: 109104.
Type: Article
...performed to assess the impact of omega 3 fatty acid on TNF- α , IL-6 and CRP levels in various health conditions to provide valid and authentic evidence....
Abstract ∇

Anti-inflammatory effect of Perilla frutescens seed oil rich in omega-3 fatty acid on dextran sodium sulfate-induced colitis in mice
Kangwan, Napapan; Pintha, Komsak; Khanaree, Chakkrit; Kongkarnka, Sarawut; Chewonarin, Teera; Suttajit, Maitree

There are 0 results for (Omega-3 fish toxicity or Omega-3 fatty acid toxicity or Polyunsaturated fatty acid toxicity or Omega-3 fish consumption toxicity or Fatty acid fish toxicity) AND (Colorectal Cancer or CRC or Colorectal adenoma or Colorectal carcinoma or Colorectal tumor or Colorectal benigna or Colorectal maligna or Colorectal metastasis) AND (Chemoprevention or Chemopreventive or Prevention or Preventive or Against)

View Available Results ☒ Subscribed ☐ Open Access

© 2023 Ovid Technologies, Inc. All rights reserved. English Privacy Terms and Copyright

Lampiran 9. Strategi pencarian Google Scholar (Bahasa Inggris)

The screenshot displays a Google Scholar search interface with the query: (Omega-3 fish or Omega-3 fatty acid or Polyunsaturated fatty acid or Fatty acid fish) AND (Colorectal Cancer or Colorectal adenoma or Colorectal carcinoma or Colorectal tumor) AND (Chemoprevention or Chemopreventive). The search results show several articles, including "Systemic metabolite changes in wild-type C57BL/6 mice fed black raspberries" and "Adenomatous Polyp Development in APC^{min} Mice and Azoxymethane-Induced Colon Carcinogenesis in F344 Rats by ω-3 Fatty Acid Rich Perilla Oil". A Mendeley library window is open, showing a list of articles, including "Adenomatous Polyp Development in APC^{min} Mice and Azoxymethane-Induced Colon Carcinogenesis in F344 Rats by ω-3 Fatty Acid Rich Perilla Oil" and "Expression profile of polyunsaturated fatty acids in colorectal cancer".

Google Scholar Search Results:

Articles

Page 6 of about 636 results (0.05 sec)

Any time
Since 2023
Since 2022
Since 2019
Custom range...

2012 — 2022

Search

Sort by relevance
Sort by date

Any type
Review articles

☐ Include patents
☒ Include citations

☒ Create alert

Systemic metabolite changes in wild-type C57BL/6 mice fed black raspberries
P. Pan, CW Skaer, HT Wang, MA Kreiser, ... and cancer. 2017 - Taylor & Francis
...) elicit chemopreventive effects against colorectal cancer in ... Consistently, multiple omega-3 polyunsaturated fatty acids (ω-3). Fish oil decreases C-reactive protein/albumin ratio improving ...
☆ Save ☆ Cite Cited by 18 Related articles All 8 versions

... Adenomatous Polyp Development in APC^{min} Mice and Azoxymethane-Induced Colon Carcinogenesis in F344 Rats by ω-3 Fatty Acid Rich Perilla Oil
CV Rao, JMR Patilola, I Cooma, I Kawamoto, ... and cancer. 2013 - Taylor & Francis
... omega-3 fatty acids (marine oils) reduce the risk of colon cancer ... rich in omega-3 fatty acids [fish oils, docosahexaenoic acid (... and amounts of dietary fatty acids on colorectal cancer risk ...
☆ Save ☆ Cite Cited by 7 Related articles All 7 versions

[HTML] Expression profile of polyunsaturated fatty acids in colorectal cancer
K Yang, H Li, J Dong, Y Dong, ... World Journal of ... 2015 - ncbi.nlm.nih.gov
... outcome of colorectal carcinoma (CRC) in Chinese patients ... acid (ALA), which are found in fish and seed oils, have anti-... components on cancer led to the term "chemoprevention." ...
☆ Save ☆ Cite Cited by 54 Related articles All 5 versions

[CITATION] Mark A Hull1, Anna C Sandell2, Alan A Montgomery2, Richard FA Logan3, Gayle M Clifford4, Colin J Rees4
PM Loadman, D Whitam - 2013
☆ Save ☆ Cite Related articles

Mendeley Library:

Select All GSCSCHOLAR Add

PDF not found

Adenomatous Polyp Development in APC^{min} Mice and Azoxymethane-Induced Colon Carcinogenesis in F344 Rats by ω-3 Fatty Acid Rich Perilla Oil
CV Rao, JMR Patilola et al.
Taylor & Francis
PDF not found

Expression profile of polyunsaturated fatty acids in colorectal cancer
K Yang, H Li et al.
ncbi.nlm.nih.gov
PDF not found

Indah
19711049@students.uil.ac.id View Library ...

Google Scholar Search Results (Second Screenshot):

Articles

My profile My library

Any time
Since 2023
Since 2022
Since 2019
Custom range...

2012 — 2022

Search

Sort by relevance
Sort by date

Any type
Review articles

☐ Include patents
☒ Include citations

☒ Create alert

Did you mean: (Omega-3 fish **potential** or Omega-3 fatty acid **potential** or Polyunsaturated fatty acid **potential** or Fatty acid fish **potential**) AND (Colorectal Cancer or Colorectal adenoma or Colorectal carcinoma or Colorectal tumor) AND (Chemoprevention or Chemopreventive)

Your search - (Omega-3 fish **potential** or Omega-3 fatty acid **potential** or Polyunsaturated fatty acid **potential** or Fatty acid fish **potential**) AND (Colorectal Cancer or Colorectal adenoma or Colorectal carcinoma or Colorectal tumor) AND (Chemoprevention or Chemopreventive - did not match any articles published between 2012 and 2022.

Suggestions:

Try searching over a larger date range.
Make sure all words are spelled correctly.
Try different keywords.
Try more general keywords.
Try fewer keywords.
Try your query on the entire web

Lampiran 10. Strategi pencarian Google Scholar (Bahasa Indonesia)

The image shows two screenshots of a Google Scholar search interface in Indonesian. The top screenshot shows the search results for the query: "(Omega-3 ikan ATAU minyak ikan omega-3 ATAU minyak omega-3) DAN (Kanker kolorektal+ATAU...)". The results list four articles, including one by A.Q. Ardiyansyah (2019) about the relationship between Omega-3 and cancer, and another by I. Junaidi (2014) about the health benefits of Omega-3. The bottom screenshot shows the search results for the query: "\"Omega-3 ikan ATAU minyak ikan omega-3 ATAU minyak omega-3\" DAN \"Kanker kolorektal ATAU adenoma kolorektal ATAU karsinoma kolorektal ATAU tumor kolorektal ATAU kanker kolorektal jinak ATAU kanker kolorektal ganas ATAU metastasis kanker kolorektal\" DAN \"KEM\"". The results show a single article by Penelusuran Anda, which is a summary of the search results. The interface includes a search bar, a sidebar with filters, and a list of search results.

Google Cendekia - (Omega-3 ikan ATAU minyak ikan omega-3 ATAU minyak omega-3) DAN (K

Artikel 4 hasil (0,16 detik)

Kapan saja
Sejak 2023
Sejak 2022
Sejak 2019
Rentang khusus...

Urutkan menurut relevansi
Urutkan menurut tanggal

Semua jenis
Artikel kajian

☐ sertakan paten
☒ mencakup kutipan

☒ Buat notifikasi

[buku] Deteksi dini **kanker**
A.Q. Ardiyansyah - 2019 - books.google.com
... mengenal lapisan sel epitel tubuh (**karsinoma**) dan sel jaringan ... **Tumor** terdiri dari **tumor jinak** dan **tumor ganas**. Penyakit ... % dari kalori terutama asam lemak **omega 3** (ikan dan kacang) ...
☆ Simpan Kutip Dirujuk 11 kali Artikel terkait 2 versi

[buku] Hidup Sehat Bebas **Kanker**-Mewaspadai **Kanker** Sejak Dari Dini
I. Junaidi - 2014 - books.google.com
... **Tumor** ada dua macam, yaitu **tumor jinak** dan **ganas** ... tak-jeruh dalam **minyak** zaitun dan asam lemak **omega-3** dalam **ikan** dak ... 17 akan mengubah **adenoma** yang **jinak** menjadi **ganas** ...
☆ Simpan Kutip Dirujuk 11 kali Artikel terkait

[buku] Diet ketogenik
P.S. Rajati, R.E. Prasetya - 2021 - books.google.com
... secara rutin memiliki hubungan terbalik dengan kematian **kanker** secara keseluruhan dan risiko **kanker kolorektal**, payudara, lambung, hati, kandung empedu dan saluran empedu ...
☆ Simpan Kutip Dirujuk 1 kali Artikel terkait 3 versi

[PDF] PEDOMAN NASIONAL PELAYANAN KEDOKTERAN **TUMOR OTAK**
PDSBS Indonesia, PDSS Indonesia, PDSOR Indonesia... - braintumorindonesia.com
... **tumor otak jinak** adalah sebesar 71% dan **tumor otak jinak** ... pada pasien **tumor ganas kolorektal** dibandingkan pemberian ... lemak **omega-3** yang dianjurkan untuk pasien **tumor ganas** ...
☆ Simpan Kutip Artikel terkait

[PDF] unair.ac.id

[PDF] braintumorindonesia.com

Penelusuran Anda - "Omega-3 ikan ATAU minyak ikan omega-3 ATAU minyak omega-3" DAN "Kanker kolorektal ATAU adenoma kolorektal ATAU karsinoma kolorektal ATAU tumor kolorektal ATAU kanker kolorektal jinak ATAU kanker kolorektal ganas ATAU metastasis kanker kolorektal" DAN "KEM" - tak cocok dengan artikel manapun.

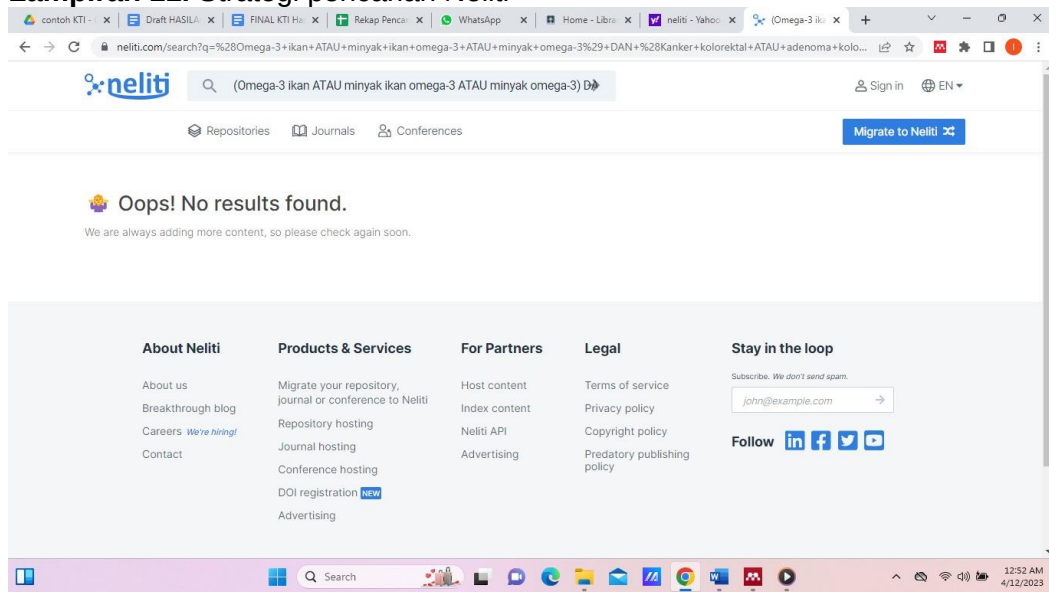
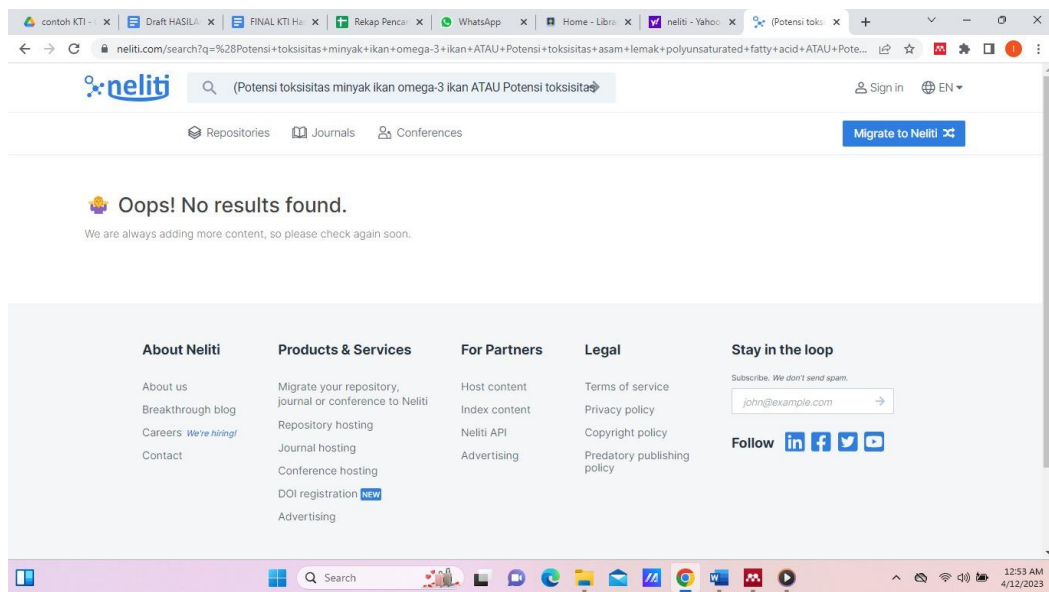
Saran:

Pastikan semua kata dieja dengan benar.
Coba kata kunci yang lain.
Coba kata kunci yang lebih umum.
Coba kurangi kata kunci.
Coba kueri Anda di semua halaman web yang ada

Bantuan Privasi Persyaratan

95°F Cloudy 2:52 PM 4/17/2023

Lampiran 11. Strategi pencarian Neliti



Lampiran 12. Strategi pencarian Oneresearch

The screenshot shows the Oneresearch website with a search bar at the top. The search query is: "(Potensi toksisitas minyak ikan omega-3 ikan ATAU Potensi toksisitas asam lemak polyunsaturated fatty acid ATAU Potensi toksisitas asam lemak omega-3) DAN (Kanker kolorektal ATAU Tumor kolorektal) DAN (Kemopreventif ATAU Pencegahan)". The search results indicate that no results were found for this query.

Search: "(Potensi toksisitas minyak ikan omega-3 ikan ATAU Potensi toksisitas asam lemak polyunsaturated fatty acid ATAU Potensi toksisitas asam lemak omega-3) DAN (Kanker kolorektal ATAU Tumor kolorektal) DAN (Kemopreventif ATAU Pencegahan)"

We could not find any results for your search. You can give it another try through the search form below.

(Potensi toksisitas minyak ikan omega-3 ikan ATAU

SEARCH

The screenshot also shows the Windows taskbar at the bottom with the time 12:54 AM on 4/12/2023.

The screenshot shows the Oneresearch website with a search bar at the top. The search query is: "(Omega-3 ikan ATAU minyak ikan omega-3 ATAU minyak omega-3) DAN (Kanker kolorektal ATAU adenoma kolorektal ATAU karsinoma kolorektal ATAU tumor kolorektal ATAU kanker kolorektal jinak ATAU kanker kolorektal ganas ATAU metastasis kanker kolorektal) DAN (Kemoprevensi ATAU kemopreventif ATAU prevensi ATAU pencegahan ATAU melawan)". The search results indicate that no results were found for this query.

Search: "(Omega-3 ikan ATAU minyak ikan omega-3 ATAU minyak omega-3) DAN (Kanker kolorektal ATAU adenoma kolorektal ATAU karsinoma kolorektal ATAU tumor kolorektal ATAU kanker kolorektal jinak ATAU kanker kolorektal ganas ATAU metastasis kanker kolorektal) DAN (Kemoprevensi ATAU kemopreventif ATAU prevensi ATAU pencegahan ATAU melawan)"

We could not find any results for your search. You can give it another try through the search form below.

(Omega-3 ikan ATAU minyak ikan omega-3 ATAU

SEARCH

The screenshot also shows the Windows taskbar at the bottom with the time 12:55 AM on 4/12/2023.

Lampiran 13. Strategi pencarian Portal Garuda

GARUDA
CARA RUJUKAN DIGITAL

Home Publisher Journal / Conference Subject Suggest Guidebook

Search By
Title *Omega-3 ikan ATAU minyak ikan omega-3 ATAU minyak omega-3 DAN "Kanker kolor

Keywords
Publisher

Downloadable PDF Only

Filter By Year
0000

From To

Filter Reset

Found 0 documents

Search "Omega-3 ikan ATAU minyak ikan omega-3 ATAU minyak omega-3" DAN "kanker kolorektal ATAU adenoma kolorektal ATAU karsinoma kolorektal ATAU tumor kolorektal ATAU kanker kolorektal jinak ATAU kanker kolorektal ganas ATAU metastasis kanker kolorektal";
DAN "kemoprevensi ATAU kemopreventif ATAU
prevensi ATAU pencegahan ATAU melawan";

Sinta Bima Arjuna PDDIKTI Risbang Scopus Rama

Kementerian Pendidikan, Kebudayaan, Riset, dan Teknologi
(The Ministry of Education, Culture, Research, and Technology)
© 2018

Lampiran 14. Referensi final yang diekstraksi



Effects of perioperative intravenous ω -3 fatty acids in colon cancer patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial

Nathalie Bakker,^{1,2} Rick S van den Helder,¹ Eline Stoutjesdijk,³ Johannes van Pelt,¹ and Alexander PJ Houdijk^{1,2}

¹Northwest Clinics Alkmaar, Alkmaar, Netherlands; ²Amsterdam UMC, Vrije Universiteit Amsterdam, Amsterdam, Netherlands; and ³University Medical Center Groningen, Groningen, Netherlands

ABSTRACT

Background: The postoperative inflammatory response contributes to tissue healing and recovery but overwhelming inflammation is associated with postoperative complications. *n-3* (ω -3) PUFAs modulate inflammatory responses and may help to prevent a proinflammatory cascade.

Objective: We aimed to investigate the effects of perioperative intravenous n-3 PUFAs on inflammatory cytokines in colon cancer surgery.

Methods: This study is a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. Forty-four patients undergoing elective colon resection for nonmetastasized cancer were randomly assigned to 2 intravenous n-3 PUFA or saline control infusions the night before and the morning after surgery. Blood was sampled at 6 perioperative time points for changes in cytokines in serum and in LPS-stimulated whole blood samples and leukocyte membrane fatty acid profiles.

Introduction

Colorectal cancer surgery is associated with serious postoperative morbidity. Infectious complications, in particular, may have life-endangering short-term septic consequences but also worsen long-term cancer-specific and overall morbidity and survival (1). A disturbance in the balance between pro- and anti-inflammatory responses is considered responsible for exaggerated proinflammatory responses that relate to the risk of infectious complications (2). It has been demonstrated that the magnitude of the postoperative serum IL-6 response correlates with the extent of tissue injury and is associated with infectious complications (3).

Rettig et al. (4) reported a cutoff value of 432 pg/mL for the association of serum IL-6 with infectious complications. Immunomodulation may provide a means to prevent infectious complications.

Referensi final 1



HHS Public Access

Author manuscript

Eur J Cancer Prev. Author manuscript; available in PMC 2020 May 01.

Published in final edited form as:

Eur J Cancer Prev. 2019 May ; 28(3): 188–195. doi:10.1097/CEJ.0000000000000455

Effects of Fish Oil Supplementation on Eicosanoid Production in Subjects at Higher Risk for Colorectal Cancer

Maya N. White¹, Martha J. Shrubsole^{1,2,3,4}, Qiuyin Cai^{1,2,4}, Timothy Su^{1,2,4}, Jennings Hardee⁵, John-Anthony Coppola⁶, Sunny S. Cai⁷, Stephanie M. Martin^{1,8}, Sandra Motley^{1,2}, Larry L. Swift⁹, Ginger L. Milne¹⁰, Wei Zheng^{1,2,3,4}, Qi Dai^{1,2,4} and Harvey J. Murti^{1,3,8}

¹Department of Medicine, Vanderbilt University Medical Center

²Division of Epidemiology, Vanderbilt University Medical Center

³GRECC, Department of Veterans Affairs, Tennessee Valley Healthcare System, Nashville TN

⁴Vanderbilt Ingram Cancer Center, Vanderbilt University Medical Center

⁵University of Tennessee, Knoxville, TN

⁶University of Florida College of Medicine, Gainesville, FL

⁷Tulane University School of Medicine, New Orleans, LA

⁸Division of General Internal Medicine and Public Health, Vanderbilt University Medical Center

⁹Department of Pathology, Microbiology and Immunology, Vanderbilt University

¹⁰Division of Clinical Pharmacology, Vanderbilt University School of Medicine

Abstract

Objective—Fish oil supplementation may represent a potential chemopreventive agent for reducing colorectal cancer risk. Fish oil's mechanism of action is unknown but presumed to be related to eicosanoid modification. The purpose of this study was to evaluate the effects of fish oil supplementation on levels of urinary and rectal eicosanoids.

Referensi final 2



Marine omega-3 fatty acid intake and survival of stage III colon cancer according to tumor molecular markers in NCCTG Phase III trial N0147 (Alliance)

Mingyang Song^{1,2,3}, Fang-Shu Ou⁴, Tyler J. Zemla⁴, Mark A. Hull⁵, Qian Shi⁴, Paul J. Limburg⁶, Steven R. Alberts⁷, Frank A. Sinicrope^{6,7}, Edward L. Giovannucci^{1,8}, Erin L. Van Blarigan^{9,10}, Jeffrey A. Meyerhardt¹¹ and Andrew T. Chan^{2,3,8,12,13}

¹Department of Epidemiology and Nutrition, Harvard T.H. Chan School of Public Health, Boston, MA

²Clinical and Translational Epidemiology Unit, Massachusetts General Hospital and Harvard Medical School, Boston, MA

³Division of Gastroenterology, Massachusetts General Hospital, Boston, MA

⁴Alliance Statistics and Data Center, Mayo Clinic, Rochester, MN

⁵Leeds Institute of Biomedical & Clinical Sciences, University of Leeds, St. James's University Hospital, Leeds, United Kingdom

⁶Division of Gastroenterology and Hepatology, Department of Internal Medicine, Mayo Clinic, Rochester, MN

⁷Department of Oncology, Mayo Clinic, Rochester, MN

⁸Channing Division of Network Medicine, Department of Medicine, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston, MA

⁹Department of Epidemiology and Biostatistics, University of California, San Francisco, CA

¹⁰Department of Urology, University of California, San Francisco, CA

¹¹Department of Medical Oncology, Dana-Farber/Partners Cancer Care and Harvard Medical School, Boston, MA

¹²Broad Institute of Massachusetts Institute of Technology and Harvard, Cambridge, MA

¹³Department of Immunology and Infectious Diseases, Harvard T.H. Chan School of Public Health, Boston, MA

Cancer Epidemiology

Marine omega-3 polyunsaturated fatty acids (MO3PUFAs) have anticancer properties and may improve colon cancer survival. However, it remains unknown whether the benefit differs by tumor molecular subtype. We examined data from a phase III randomized trial of FOLFOX or FOLFOX + cetuximab among 1,735 stage III colon cancer patients who completed a dietary questionnaire at enrollment. Multivariable hazard ratios and 95% confidence intervals (CIs) were calculated for the association between MO3PUFA and disease-free survival (DFS) and overall survival according to *KRAS* and *BRCA*¹⁰⁰⁰ mutations and DNA mismatch repair (MMR) status. Higher MO3PUFA intake was associated with improved 3-year DFS for *KRAS* wild-type tumors (77% vs. 73%; HR: 0.84; 95% CI: 0.67–1.05) but not *KRAS*-mutant tumors (64% vs. 70%; HR: 1.30; 95% CI: 0.97–1.73; $P_{\text{interaction}} = 0.02$). Similar heterogeneity was found by MMR ($P_{\text{interaction}} = 0.14$); higher MO3PUFA was associated with better 3-year DFS for tumors with deficient MMR (72% vs. 67%) but not

Referensi final 3

Original article

BJS Open
Open Access

Long-term outcomes after perioperative treatment with omega-3 fatty acid supplements in colorectal cancer

L. Schmidt Sørensen^{1,4,5}, S. Ladefoged Rasmussen^{1,4,5}, P. C. Calder^{6,7}, M. Nytoft Yilmaz², E. Berg Schmidt^{3,5} and O. Thorlacius-Ussing^{1,4,5}

Departments of ¹Gastrointestinal Surgery, ²Oncology and ³Cardiology, and ⁴Clinical Cancer Research Centre, Aalborg University Hospital, and ⁵Department of Clinical Medicine, Aalborg University, Aalborg, Denmark, and ⁶Human Development and Health, Faculty of Medicine, University of Southampton, and ⁷National Institute for Health Research Southampton Biomedical Research Centre, University Hospital Southampton NHS Foundation Trust and University of Southampton, Southampton, UK

Correspondence to: Dr S. Ladefoged Rasmussen, Department of Gastrointestinal Surgery, Aalborg University Hospital, Hobrovej 18-22, 9000 Aalborg, Denmark (e-mail: simon.rasmussen@rn.dk)

Background: This study aimed to evaluate the effect of perioperative supplementation with omega-3 fatty acids (*n*-3 FA) on perioperative outcomes and survival in patients undergoing colorectal cancer surgery.

Methods: Patients scheduled for elective resection of colorectal cancer between 2007 and 2010 were randomized to either an *n*-3 FA-enriched oral nutrition supplement (ONS) twice daily or a standard ONS (control) for 7 days before and after surgery. Outcome measures, including postoperative complications, 3-year cumulative incidence of local or metastatic colorectal cancer recurrence and 5-year overall survival, were compared between the groups.

Results: Of 148 patients enrolled in the study, 125 (65 patients receiving *n*-3 FA-enriched ONS and 60 receiving standard ONS) were analysed. There were no differences in postoperative complications after surgery ($P = 0.544$). The risk of disease recurrence at 3 years was similar (relative risk 1.66, 95 per cent c.i. 0.65 to 4.26). The 5-year survival rate of patients treated with *n*-3 FA was 69.2 (95 per cent c.i. 56.5 to 78.9) per cent, compared with 81.7 (69.3 to 89.4) per cent in the control group ($P = 0.193$). After adjustment for age, stage of disease and adjuvant chemotherapy, *n*-3 FA was associated with higher mortality compared with controls (hazard ratio 1.73, 95 per cent c.i. 1.06 to 2.83; $P = 0.029$). The interaction between *n*-3 FA and adjuvant chemotherapy was not statistically significant.

Referensi final 4

Dietary intake of PUFAs and colorectal polyp risk¹⁻⁴

Harvey J Murff, Martha J Shrubsole, Qiuyin Cai, Walter E Smalley, Qi Dai, Ginger L Milne, Reid M Ness, and Wei Zheng

ABSTRACT

Background: Marine-derived n-3 (omega-3) PUFAs may reduce risk of developing colorectal cancer; however, few studies have investigated the association of n-3 PUFA intakes on colorectal polyp risk.

Objective: The objective of this study was to examine the associations of dietary PUFA intake on risk of colorectal adenomatous and hyperplastic polyps.

Design: This was a colonoscopy-based case-control study that included 3166 polyp-free control subjects, 1597 adenomatous polyp cases, and 544 hyperplastic polyp cases. Dietary PUFA intake was calculated from food-frequency questionnaires and tested for association by using unconditional logistic regression. The urinary prostaglandin E₂ metabolite, which is a biomarker of prostaglandin E₂ production, was measured in 896 participants by using liquid chromatography and tandem mass spectrometry.

Results: n-6 PUFAs were not associated with adenomatous or hyperplastic polyps in either men or women. Marine-derived n-3 PUFAs were associated with reduced risk of colorectal adenomas in women only, with an adjusted OR of 0.67 (95% CI: 0.47, 0.97) for the highest quintile of intake compared with the lowest quintile of intake (*P*-trend = 0.01). Dietary intake of α -linolenic acid was associated with an increased risk of hyperplastic polyps in men (*P*-trend = 0.03), which was not seen in women. In women, but not in men, dietary intake of marine-derived n-3 PUFAs was negatively correlated with urinary prostaglandin E₂ production (*r* = -0.18; *P* = 0.002).

Conclusion: Higher intakes of marine-derived n-3 PUFAs are associated with lower risk of adenomatous polyps in women, and the association may be mediated in part through a reduction in the

is evidence to suggest that n-3 PUFAs have antiinflammatory properties (4), in the Western diet, n-6 PUFAs, particularly linoleic acid (18:2n-6), account for ~89% of the total PUFA energy intake (5). Dietary linoleic acid can be metabolized through a series of desaturation and elongation reactions into arachidonic acid (20:4n-6) (6).

Arachidonic acid is the parent compound for multiple inflammatory eicosanoids (7). In the cyclooxygenase pathway, arachidonic acid is converted into various bioactive lipid molecules including prostaglandin E₂ (8). Animal models of CRC have shown the connection between tumor formation and arachidonic acid with a positive correlation between increasing tissue concentrations of arachidonic acid, increased prostaglandin E₂ production, and increased intestinal tumor number and size (9-12). In addition, upregulation of cyclooxygenase-2 occurs in 50% of colon adenomas and 85% of colon cancers and is considered a key and early oncogenic event in colorectal carcinogenesis (13). n-3 PUFAs are converted to eicosanoids through the same enzymatic pathways as arachidonic acid but produce series 3 eicosanoids that have less inflammatory actions compared with those of arachidonic acid-derived series 2 eicosanoids (7, 14, 15).

¹ From the Divisions of General Internal Medicine (HJM), Public Health and Epidemiology, Vanderbilt Epidemiology Center (MJS, QC, QD, and WZ), Gastroenterology (WES and RMN), and Clinical Pharmacology (GLM), and the Department of Preventive Medicine (WES), Vanderbilt University School of Medicine, Nashville, TN; the Geriatric Research Education

Referensi final 5

NIH-PA Author Manuscript



NIH Public Access
Author Manuscript
Nutr Cancer. Author manuscript; available in PMC 2015 May 01.

Published in final edited form as:
Nutr Cancer. 2014 ; 66(4): 716-727. doi:10.1080/01635581.2013.804101.

Long-chain omega-3 polyunsaturated fatty acid intake and risk of colorectal cancer

Elizabeth D Kantor^{1,2}, Johanna W. Lampe^{1,2}, Ulrike Peters^{1,2}, Thomas L. Vaughan^{1,2}, and Emily White^{1,2}

¹Public Health Sciences Division, Fred Hutchinson Cancer Research Center, Seattle, WA, 98109, USA

²Department of Epidemiology, University of Washington, Seattle, WA, 98195, USA

Abstract

Research suggests that long-chain omega-3 polyunsaturated fatty acids (LC-PUFAs) eicosapentaenoic acid (EPA) and docosahexaenoic acid (DHA) have anti-neoplastic properties, yet evidence for association between LC-PUFAs and colorectal cancer (CRC) remains inconsistent. Using the VITamins And Lifestyle (VITAL) cohort, we evaluated how EPA/DHA intake, and its primary sources, fish oil supplement use and dark fish consumption, relate to CRC risk. A total of 68,109 Washington residents aged 50-76 completed a questionnaire between 2000-2002 and were followed for CRC through 2008 (n=488). Persons using fish oil supplements on 4+days/week for 3+years experienced 49% lower CRC risk than non-users (HR:0.51; 95% CI:0.26-1.00; p-trend=0.06). The association between fish oil use and decreased CRC risk was primarily observed for men (p-interaction=0.02; p-trend men=0.02; p-trend women=0.88) and for colon cancer (p-difference=0.05; p-trend colon=0.03; p-trend rectum=0.87). While dark fish and total EPA+DHA

Referensi final 6



JNCI J Natl Cancer Inst (2015) 107(4): djv007

doi:10.1093/jnci/djv007
First published online March 23, 2015
Article

ARTICLE

Marine ω -3 Polyunsaturated Fatty Acids and Risk for Colorectal Cancer According to Microsatellite Instability

Mingyang Song*, Reiko Nishihara*, Kana Wu*, Zhi Rong Qian*, Sun A. Kim, Yasutaka Sukawa, Kosuke Mima, Kentaro Inamura, Atsuhiko Masuda, Juhong Yang, Charles S. Fuchs†, Edward L. Giovannucci†, Shuji Ogino†, Andrew T. Chan†

Affiliations of authors: Department of Nutrition (MS, RN, KW, ELG) and Department of Epidemiology (MS, ELG, SO), Harvard School of Public Health, Boston, MA; Department of Medical Oncology, Dana-Farber Cancer Institute and Harvard Medical School, Boston, MA (RN, ZRQ, SAK, YS, KM, AM, JY, CSF, SO); Laboratory of Human Carcinogenesis, National Cancer Institute, National Institutes of Health, Bethesda, MD (KI); Channing Division of Network Medicine, Department of Medicine (CSF, ELG, SO, ATC) and Department of Pathology (SO), Harvard Medical School, Brigham and Women's Hospital, Boston, MA; Division of Gastroenterology, Massachusetts General Hospital and Harvard Medical School, Boston, MA (ATC).

*Authors contributed equally to this work.
†Co-senior authors.

Correspondence to: Shuji Ogino, MD, PhD, MS, Dana-Farber Cancer Institute, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, 450 Brookline Ave., Room M422, Boston, MA 02215 (e-mail: shuji_ogino@dfci.harvard.edu) or Andrew T. Chan, MD, MPH Division of Gastroenterology, Massachusetts General Hospital and Harvard Medical School, Gastroenterology Associates, 55 Fruit Street, Boston, MA 02114-2696 (e-mail: achan@partners.org).

Abstract

Background: Chronic inflammation is involved in the development of colorectal cancer (CRC) and microsatellite instability (MSI), a distinct phenotype of CRC. Experimental evidence indicates an anti-inflammatory and antineoplastic effect of

Referensi final 7

Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids 94 (2015) 1–11



Contents lists available at ScienceDirect
Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids
journal homepage: www.elsevier.com/locate/plafa



Dietary n-3/long-chain n-3 polyunsaturated fatty acids for prevention of sporadic colorectal tumors: A randomized controlled trial in polypectomized participants



Shinkan Tokudome^{a,b,c,*}, Kiyonori Kuriki^{a,d}, Yoshifumi Yokoyama^{e,f}, Makoto Sasaki^{e,g}, Takashi Joh^e, Takeshi Kamiya^e, Jinglei Cheng^a, Kumiko Ogawa^{h,i}, Tomoyuki Shirai^{h,j}, Nahomi Imaeda^{a,k}, Chiho Goto^{a,l}, Yuko Tokudome^{a,m}, Hiromitsu Ichikawa^a, Harumi Okuyamaⁿ

^a Department of Public Health, Nagoya City University Graduate School of Medical Sciences, Mizuho-ku, Nagoya, Japan

^b National Institute of Health and Nutrition, Shinjuku-ku, Tokyo, Japan

^c Social Welfare Institutions Seizonri-kai, Biwajima Care Center, Nishi-ku, Nagoya, Japan

^d Department of Nutrition and Health Sciences, University of Shizuoka, Suruga-ku, Shizuoka, Japan

^e Department of Gastroenterology and Metabolism, Nagoya City University Graduate School of Medical Sciences, Mizuho-ku, Nagoya, Japan

^f Nagoya Medical Association Health Care Center, Higashi-ku, Nagoya, Japan

^g Department of Gastroenterology, Aichi Medical University, Nagakute, Japan

^h Department of Experimental Pathology and Tumor Biology, Nagoya City University Graduate School of Medical Sciences, Mizuho-ku, Nagoya, Japan

ⁱ Division of Pathology, National Institute of Health Sciences, Setagaya-ku, Tokyo, Japan

^j Nagoya City Rehabilitation Center, Mizuho-ku, Nagoya, Japan

^k Department of Food Science and Nutrition, Nagoya Women's University, Mizuho-ku, Nagoya, Japan

^l Department of Health and Nutrition, Nagoya Bunri University, Inazawa, Japan

^m School of Nutritional Sciences, Nagoya University of Arts and Sciences, Nishin, Japan

ⁿ Institute for Consumer Science and Human Life, Kinjo Gakuin University, Moriyama-ku, Nagoya, Japan

ARTICLE INFO

Article history

ABSTRACT

To address nutritional effects of n-3 DHA/EPA or n-3 DHA on CDT, a randomized controlled trial was

Referensi final 8

Consumption of Fish and Long-chain n-3 Polyunsaturated Fatty Acids Is Associated With Reduced Risk of Colorectal Cancer in a Large European Cohort



Elom K. Aglago,¹ Inge Huybrechts,¹ Neil Murphy,¹ Corinne Casagrande,¹ Genevieve Nicolas,¹ Tobias Pischon,² Veronika Fedirko,³ Gianluca Severi,⁴ Marie-Christine Boutron-Ruault,⁴ Agnès Fournier,⁴ Verena Katzke,⁵ Tilman Kühn,⁵ Anja Olsen,⁶ Anne Tjønneland,^{6,7} Christina C. Dahm,⁸ Kim Overvad,^{8,9} Cristina Lasheras,¹⁰ Antonio Agudo,¹¹ María-José Sánchez,^{12,13} Pilar Amiano,¹⁴ José María Huerta,^{13,15} Eva Ardanaz,^{13,16,17} Aurora Perez-Cornago,¹⁸ Antonia Trichopoulou,^{19,20} Anna Karakatsani,^{1,9,21} Georgia Martimianaki,¹⁹ Domenico Palli,²² Valeria Pala,²³ Rosario Tumino,²⁴ Alessio Naccarati,²⁵ Salvatore Panico,²⁶ Bas Bueno-de-Mesquita,^{27,28,29,30} Anne May,³¹ Jeroen W. G. Derksen,³¹ Sophie Hellstrand,³² Bodil Ohlsson,³³ Maria Wennberg,³⁴ Bethany Van Guelpen,³⁵ Guri Skeie,³⁶ Magritt Brustad,³⁶ Elisabete Weiderpass,³⁷ Amanda J. Cross,³⁸ Heather Ward,³⁸ Elio Riboli,³⁸ Teresa Norat,³⁸ Veronique Chajes,¹ and Marc J. Gunter¹

¹Nutrition and Metabolism Section, International Agency for Research on Cancer (IARC), Lyon, France; ²Molecular Epidemiology Research Group, Max Delbrück Center for Molecular Medicine in the Helmholtz Association, Berlin, Germany; ³Department of Epidemiology, Rollins School of Public Health, Emory University, Atlanta, Georgia; ⁴Centre de Recherche en Épidémiologie et Santé des Populations, Université Paris-Sud, UVSQ, INSERM, Université Paris-Saclay, Villejuif, France; ⁵Institut Gustave Roussy, Villejuif, France; ⁶German Cancer Research Center (DKFZ), Foundation under Public Law, Heidelberg, Germany; ⁷Diet, Genes and Environment, Danish Cancer Society Research Center, Copenhagen, Denmark; ⁸Department of Public Health, Faculty of Health and Medical Sciences, University of Copenhagen, Copenhagen, Denmark; ⁹Department of Public Health, Aarhus University, Aarhus, Denmark; ¹⁰Department of Cardiology, Aalborg University Hospital, Aalborg, Denmark; ¹¹Functional Biology Department, School of Medicine, University of Oviedo, Asturias, Spain; ¹²Unit of Nutrition and Cancer, Cancer Epidemiology Research Program, Catalan Institute of Oncology-IDIBELL, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, Spain; ¹³Escuela Andaluza de Salud Pública, Instituto de Investigación Biosanitaria IBS, Universidad de Granada, Granada, Spain; ¹⁴CIBER de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP), Madrid, Spain; ¹⁵Public Health Division of Gipuzkoa, BioDonostia Research Institute, San Sebastián, Spain; ¹⁶Department of Epidemiology, Murcia Regional Health Council, IMIB-Arrixaca, Murcia, Spain; ¹⁷Navarra Public Health Institute, Pamplona, Spain; ¹⁸IdiSNA, Navarra Institute for Health Research, Pamplona, Spain; ¹⁹Cancer Epidemiology Unit, Nuffield Department of Population Health, University of Oxford, Oxford, United Kingdom; ²⁰Hellenic Health Foundation, Athens, Greece; ²¹School of Medicine, National and Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece; ²²2nd Pulmonary Medicine Department, School of Medicine, National and Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece; ²³ATTIKON University Hospital, Haidari, Greece; ²⁴Cancer Risk Factors and Life-Style Epidemiology Unit, Institute for Cancer Research, Prevention and Clinical Network - ISPRO, Florence, Italy; ²⁵Epidemiology and Prevention Unit, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori di Milano, Milan, Italy; ²⁶Cancer Registry and Histopathology Department, "M.P. Arezzo" Hospital, Ragusa, Italy; ²⁷Molecular Epidemiology and Exposomics Unit, Italian Institute for Genomic Medicine (IIGM), Torino, Italy; ²⁸Dipartimento di Medicina Clinica e Chirurgia, Federico II University, Naples, Italy; ²⁹Department for Determinants of Chronic

Referensi final 9