

## BAB 1

### PENDAHULUAN

#### 1.1 Latar Belakang

Kanker kolorektal adalah kanker yang menduduki peringkat ketiga terbanyak pada pria (746.000 kasus) dan kedua terbanyak pada wanita (613.000 kasus). Sekitar 1 dari 15 orang mengidap kanker kolon. Pada tahun 2008, diestimasi 1,2 juta kasus kanker kolon ditemukan dan 608.700 diantaranya meninggal (Jemal *et.al.*, 2011). Menurut estimasi WHO, insiden kanker kolorektal di Indonesia tahun 2012 menempati peringkat kedua terbanyak setelah kanker paru (Ferlay *et.al.*, 2013). Sayangnya, belum ada data epidemiologi kematian disebabkan kanker kolon yang spesifik terjadi di Indonesia. Berdasarkan profil Kesehatan Indonesia 2005, neoplasma ganas kolon menempati peringkat ke empat sebagai penyakit neoplasma terbanyak pada pasien rawat jalan di rumah sakit Indonesia (Depkes RI, 2007).

Kanker kolon merupakan penyakit dengan proses yang multifaktorial. Melalui predisposisi faktor genetik, paparan lingkungan (termasuk pola diet) dan kondisi peradangan saluran cerna, keganasan ini dapat terus berkembang. Gaya hidup yang tidak sehat seperti kurang bergerak, merokok, dan kegemukan merupakan faktor resiko yang dapat dimodifikasi, yang cukup berpengaruh pada kejadian kanker kolorektal (Willet, 2005). Faktor lain, termasuk rendahnya deteksi dini kanker kolorektal juga berkontribusi dalam resiko kejadian kanker kolorektal (Klabunde *et.al.*, 2011). Padahal, *staging* dari karsinoma kolorektal merupakan faktor prognosis yang paling penting berkaitan dengan kemungkinan pasien bertahan hidup (Langenbach, et al, 2003).

Deteksi dini seperti colok dubur, tes darah samar, dengan FOBT (*Fecal*

*Occult Blood Testing*), maupun kolonoskopi dapat mendeteksi kanker tetapi pada stadium lanjut (*American Cancer Society*, 2013). Sayangnya, hal ini belum dilakukan di Indonesia secara rutin. Mayoritas pasien terdiagnosis kanker usus besar datang berobat ketika sudah stadium lanjut. Kebanyakan orang merasakan gejala seperti perubahan kebiasaan buang air besar, atau buang air besar berdarah enggan memeriksakan diri ke dokter (Ikawati *et.al*, 2011).

Walaupun penyebab kanker kolon belum diketahui secara pasti, namun serangkaian studi berbasis populasi menunjukkan bahwa pasien dengan kolitis memiliki resiko lebih tinggi terkena kanker kolon. Hal ini dipengaruhi dari luas area kolitis, durasi dan beratnya peradangan histologi usus (Velayos *et.al*, 2006). Sebuah meta-analisis dari beberapa studi observasional memperkirakan bahwa resiko keseluruhan untuk kanker kolon terkait kolitis adalah 18% setelah perjalanan penyakit selama 30 tahun (Eaden *et.al*, 2001). Untuk kebutuhan penelitian model kanker kolon akibat kolitis dapat dilakukan pada mencit menggunakan induksi Azoxymethane (AOM) secara intraperitoneal dan Dextran Sodium Sulfat (DSS) melalui minum (Tanaka *et.al*, 2003)

Proses inflamasi kronis pada epitel kolon menyebabkan migrasi limfosit untuk mematikan sel yang mengalami transformasi (Flavell *et.al*, 2010). Proses *trans-signaling* kompleks IL-6-sIL-6R menyebabkan produksi *monocyte chemoattractant protein 1* (MCP-1) yang menstimulasi limfosit bermigrasi ke lokasi tumor. Di lokasi tumor, kompleks ini berikatan dengan limfosit dan mengaktifkan anti-apoptosis (bcl-2, bcl-xl), menyebabkan limfosit terakumulasi di jaringan, mengeluarkan sitokin pro-inflamasi yang semakin memperparah kondisi inflamasi dan menginduksi kanker kolon (Canna *et.al*, 2005).

Terdapat beberapa pilihan terapi yang dapat dipertimbangkan, termasuk pembedahan, kemoterapi, dan radioterapi. Setiap pemilihan terapi tergantung pada faktor derajat keparahan kanker, metastasis atau penyebaran kanker, dan kondisi fisik pasien secara keseluruhan (*Colorectal cancer coalition*, 2005). Permasalahannya, pada stadium lanjut, tumor ganas dapat menginvasi dan merusak jaringan dan organ disekitarnya. Walaupun tumor ini sudah diangkat melalui pembedahan, pada beberapa kasus dapat tumbuh kembali. Tumor pada kanker yang telah metastasis seringkali tidak dapat dihilangkan sepenuhnya, terutama jika jumlahnya banyak, tumor terlalu besar, atau terlalu dekat dengan pembuluh darah (*National Cancer Institute*, 2013).

Beberapa keterbatasan deteksi maupun terapi menyebabkan perlunya dipertimbangkan pengembangan terapi pendamping untuk mengatasi kanker kolon. Salah satu alternatif ialah pemanfaatan bahan herbal. Tanaman benalu merupakan parasit yang memiliki potensi farmakologis. Berdasarkan Artanti *et.al* (2012), ekstrak daun benalu mangga (*Dendrophthoe pentandra*) memiliki efek antioksidan (melalui pengujian DPPH *free radical scavenging assay*) dan tidak toksik berdasarkan *Brine Shrimp Lethality Test* (BSLT). Pada penelitian Widowati *et.al* (2013), telah dibuktikan bahwa *Dendrophthoe pentandra* secara *in vitro* mampu menghambat proliferasi sel kanker payudara T47D, menginduksi apoptosis, mengikat radikal bebas secara bermakna sehingga disimpulkan memiliki aktivitas antikanker yang dominan. Senyawa yang terkandung dalam *Dendrophthoe pentandra* dan diduga berfungsi sebagai antikanker adalah flavonoid, tannin dan asam amino. Kuersetin merupakan senyawa flavonoid utama, larut dalam etanol, yang terkandung dalam *Dendrophthoe pentandra* (Artanti *et.al*, 2006). Efek antiinflamasi dari kuersetin mampu menghambat

proses karsinogenesis (Lamson *et.al*, 2000). Kuersetin juga diketahui dapat menekan ekspresi IL-8 dan MCP-1, juga menghambat aktivasi NF- $\kappa$ B oleh TNF- $\alpha$  pada kultur sel synovial dari pasien *rheumatoid arthritis*. Dengan dihambatnya MCP-1, diharapkan infiltrasi dan akumulasi limfosit pada jaringan inflamasi dapat diminimalkan, sehingga sekaligus menekan progresifitas kolitis menjadi kanker kolon. (Sato *et.al*, 1997)

Pada penelitian ini, digunakan hewan coba mencit yang dibuat model *colitis-associated colon cancer* dengan induksi AOM (Azoxymetana) dan DSS (Dextran Sodium Sulfat) yang kemudian diberi ekstrak etanol daun benalu mangga (*Dendrophthoe pentandra*).

## 1.2 Masalah Penelitian

Apakah ekstrak etanol daun benalu mangga (*Dendrophthoe pentandra*) dapat menurunkan infiltrasi sel limfosit pada kolon mencit model *colitis-associated colon cancer*?

## 1.3 Tujuan Penelitian

### 1.3.1 Tujuan Umum

Penelitian ini bertujuan untuk membuktikan bahwa ekstrak etanol daun benalu mangga (*Dendrophthoe pentandra*) dapat menurunkan infiltrasi sel limfosit pada kolon mencit model *colitis-associated colon cancer*.

### 1.3.2 Tujuan khusus

- Mengukur jumlah sel limfosit yang mengalami infiltrasi pada kolon mencit model *colitis-associated colon cancer*
- Menganalisis penurunan infiltrasi sel limfosit setelah pemberian ekstrak etanol daun benalu mangga (*Dendrophthoe pentandra*) pada kolon mencit model

*colitis-associated colon cancer*

c. Mengetahui dosis optimal pemberian ekstrak etanol daun benalu mangga (*Dendroptoe pentandra*) yang dapat menurunkan infiltrasi sel limfosit pada kolon mencit model *colitis-associated colon cancer*

#### **1.4 Manfaat Penelitian**

##### **1.4.1 Manfaat Akademis**

Penelitian ini diharapkan dapat memperdalam kajian teori mengenai khasiat ekstrak etanol daun benalu mangga (*Dendroptoe pentandra*) sebagai antikanker

##### **1.4.2 Manfaat Praktis**

- 1) Penelitian ini diharapkan dapat memberikan dasar ilmiah bagi penggunaan ekstrak etanol daun benalu mangga (*Dendroptoe pentandra*) sebagai alternatif terapi pendamping *colitis-associated colon cancer*
- 2) Penelitian ini diharapkan dapat memberikan nilai tambah bagi daun benalu mangga (*Dendroptoe pentandra*) untuk dikembangkan sebagai alternatif terapi pendamping *colitis-associated colon cancer*