

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Kanker kolorektal (KKR) adalah penyakit kanker ditandai pertumbuhan sel yang abnormal pada bagian kolon dan rektum. Kanker kolorektal adalah jenis kanker usus yang nomor 3 terbanyak di dunia. Menurut WHO, diperkirakan 700.000 orang meninggal setiap tahunnya karena kanker kolorektal. Di Indonesia kanker kolorektal adalah tipe kanker yang ke-3 dengan total 1,8 per 100.000 orang dan jumlah ini meningkat dengan perubahan gaya hidup penduduk Indonesia. (Lubis et al., 2017). Survei dari Globocan 2018 menunjukkan bahwa insiden Kanker Kolorektal di dunia menempati urutan ketiga dengan jumlah 1.849.518 kasus, 10,2% dari total diagnosis kanker dan peringkat kedua penyebab Kematian karena kanker (881.000 kematian pada tahun 2018) (Bray et al., 2018). Kesehatan saluran pencernaan adalah hal yang penting untuk diperhatikan. Karena saluran pencernaan merupakan saluran masuknya berbagai nutrisi yang diperlukan tubuh untuk kehidupan tubuh. Selain untuk meningkatnya penyerapan pada makanan, saluran pencernaan juga terkadang sering terpapar berbagai jenis zat senyawa kimia atau benda asing, termasuk patogen. Patogen dalam saluran pencernaan dapat menimbulkan berbagai penyakit di dalam tubuh (Anderson et al., 2010). Berubahnya struktur histologis di kolon dipengaruhi oleh masuknya benda asing dan jenis senyawa kimia tertentu yang termasuk di makanan ke dalam organ usus, dikarenakan senyawa yang memasuki tubuh akan mengalami metabolisme, penyerapan dan ekskresi dalam tubuh (Guyton dan Hall, 2006). Berat organ dikaitkan berhubungan dengan histopatologi pada organ. Morfometrik seperti berat dan ukuran organ bisa dipakai untuk mengetahui perubahan pada sel organ dikarenakan adanya zat karsinogenik yang dapat menyebabkan kanker (Michael et al., 2007).

Umumnya, Penyakit kanker selalu dikaitkan dengan bahan kimia, radioaktif dan virus. Kanker kolorektal adalah proses multifaktorial penyakit

tertentu. Peristiwa kanker kolorektal dikaitkan dengan penjelasan turun temurun dan lingkungan dan kondisi inflamasi dari saluran pencernaan, serta faktor pencahayaan lainnya seperti diet serat rendah, penambahan berat badan, minuman beralkohol, merokok. (R.A. Nawawi, Fitriani, B. Rusli, 2016).

Kanker kolorektal biasanya ditujukan untuk tumor ganas yang ditemukan di usus besar dan rektum. Usus besar dan rektum adalah bagian dari sistem pencernaan yang disebut traktus gastrointestinal. Fungsi usus dan rektum untuk menghasilkan energi tubuh dan memiliki zat yang tidak perlu (Sayuti & Nouva, 2019). Menurut penelitian, Kanker kolorektal merupakan kanker nomor tiga paling banyak yang diderita pada laki-laki dan perempuan. Probabilitas perkembangan KKR di Amerika Serikat ialah 5% pada laki-laki dan 4,6% pada perempuan dengan usia rerata saat diagnosis ialah sekitar 70 tahun (Arnold et al., 2017).

Kanker kolon terjadi karena kelainan sel yang disebabkan oleh mutasi DNA. Sel-sel yang telah termutasi akan membentuk klon dan berkembang biak secara abnormal. Jaringan Abnormalitas sel kanker usus dapat diamati dari beberapa ekspresi protein, misalnya sintesis nitrotyrosin dan nitrat oksida (iNOS) bahwa terdapat peradangan dalam perkembangan sel kanker kolon (Hardi et al., 2013). Faktor yang memberikan kontribusi terbesar dalam peningkatan angka kejadian kanker kolorektal antara lain yaitu merokok, diet tidak sehat, rendahnya aktivitas fisik dan konsumsi alkohol (Majid & Ariyanti, 2020). Faktor makanan dan agen lingkungan telah diduga menyebabkan mutasi gen sporadik sehingga melibatkan induksi karsinoma usus besar (Diggs et al., 2013). Beberapa faktor terjadinya kanker kolorektal dapat dibagi menjadi dua, yaitu faktor yang tidak dapat diubah dan dapat diubah. Faktor resiko yang tidak dapat dimodifikasi adalah riwayat seseorang yang terkena kanker kolorektal atau terkena polip adenoma dan riwayat seseorang penyakit kronis pada usus. Faktor resiko yang dapat dimodifikasi adalah kurangnya olahraga dan aktivitas lainnya yang menyebabkan obesitas, mengkonsumsi daging merah yang tinggi, pemasukan serat yang rendah, konsumsi alkohol, merokok dan diabetes (Aune et al., 2011).

Salah satu senyawa lingkungan yang telah dikaitkan dengan asupan makanan dan yang mengarah pada perkembangan kanker kolon adalah Benzo(a)pyrene (BaP). BaP adalah perwakilan prototipikal dari bagian senyawa kimia polycyclic aromatic hydrocarbons (PAH). Asap rokok, asap kendaraan, arang daging panggang dan emisi industri mengandung jumlah BaP yang cukup besar ketika terhirup atau tertelan melalui air dan makanan.

BaP menjadi aktif dalam sistem biologis menjadi reaktif dan dapat menyebabkan perkembangan kanker (Huderson et al., 2013). Studi epidemiologi mengungkapkan bahwa kadar PAH dalam makanan memiliki faktor yang kuat untuk menimbulkan kanker kolon. Konsumsi produk susu yang terkontaminasi PAH dan daging yang di panggang dapat menimbulkan PAH yang cukup besar. Peningkatan risiko adenoma kolorektal dengan asupan tinggi BaP ditemukan dari diet total dan hanya dari asupan daging. Menurut penelitian (Fu et al., 2012) dalam studi colonoscopy yang melibatkan 2500 subjek dengan hubungan dosis yang signifikan antara pengaruh adenoma di usus besar dengan paparan makanan terhadap BaP terungkap, yaitu dengan melibatkan 370 kasus KKR dan asupan BaP yang tinggi yang dikaitkan dengan resiko KKR di antara individu yang membawa genotipe CT untuk UGT1A (UDP glucuronosyltransferase1A), Enzim Fase II yang terlibat dalam detoksifikasi BaP. selain itu, kolerasi antara aktivitas mutagenik total dan adenoma ditemukan tinggi untuk BaP.

Dalam penelitian Martorell *et al* (2012) menyebutkan bahwa manusia terpapar PAH sebesar 59,2 µg/hari dan B(a)P sebesar 0,13 µg/hari melalui diet pada makanan. Sedangkan penelitian Alomirah *et al* (2011) menyatakan bahwa paparan B(a)P melalui makanan yang dikonsumsi mencapai 8,9µg/hari dan sejalan dengan pertumbuhan kanker yang terjadi. Paparan karsinogen benzo(a)pyrene secara terus-menerus akan menyebabkan zat karsinogen berikatan dengan DNA. Hal ini dapat menyebabkan kerusakan DNA atau DNA-Adduct (Shiizaki & Kawanishi, 2017). Proses metabolisme B(a)P diawali dengan perubahan B(a)P menjadi 7,8 epoksida yang dikatalisis oleh enzim sitokrom P450 (CYP450). Kemudian enzim Epoksida Hidrolase (EH) mengubah

7,8 epoksida menjadi 7,8 diol (BPDE). Selanjutnya oleh sitokrom P450 dirubah menjadi benzo(a)pyrene 7,8 diol epoksida. Senyawa ini merupakan bentuk toksik yang dapat berikatan dengan DNA dan bersifat karsinogenik yang merangsang pertumbuhan kanker (Moserova *et al.*, 2009). Penelitian (Klein *et al.*, 2009) menunjukkan bahwa benzo(a)pyrene telah terbukti menyebabkan berbagai jenis kanker. Salah satu jenis kanker yang dapat disebabkan oleh B(a)P adalah kanker payudara. Golongan senyawa PAH yang unik menginduksi terjadinya kanker pada payudara. Kanker ini dapat menyebar ke organ lain dengan cepat seperti hati, paru, otak, usus dan limpa.

Jenis histologis dari klasifikasi global kanker kolorektal menurut WHO adalah adanya jenis sel kanker seperti adenokarsinoma, adenokarsinoma mukosin, karsinoma sel cincin, karsinoma sel kecil, karsinoma skuamosa sel, karsinoma adenosquami, karsinoma meduler dan karsinoma berdiferensiasi (Lanza *et al.*, 2011). kanker kolorektal yang berkembang dari adenoma disebut pra-kanker, di mana polip akan tumbuh di lapisan dalam usus besar atau rektum. Sel adenoma akan berkembang dari sel kelenjar yang membantu melumasi kolorektif dengan memproduksi lendir (Levine & Ahnen, 2012). Ketika adenoma meningkatkan probabilitas adenoma berkembang menjadi kanker yang sangat tinggi. Diperkirakan 90% kanker kolorektal adalah adenokarsinoma yang kanker berkembang pada sel kelenjar. Persentase adenokarsinoma meningkat pada usia 59 tahun, ketika persentase diperkirakan sekitar 96% (Stewart *et al.*, 2006). Pengobatan kanker kolorektal secara modern telah banyak digunakan saat ini yaitu dengan radioterapi dan kemoterapi, pengobatan kemoterapi ditujukan pada kerusakan DNA, yang dapat menyebabkan kematian sel dengan nekrosis dan apoptosis sel (Indrawati & Simbolo, 2018). Obat kemoterapi juga mempunyai efek samping yaitu dapat mengganggu proses kinerja dan metabolisme tubuh seperti supresi tulang rawan dan toksisitas (Florea & Büsselberg, 2011).

Faktor-faktor yang memiliki pengaruh dalam proses perkembangan kanker kolon adalah interaksi sesama individu, faktor genetik dan dari faktor lingkungan (Hardi *et al.*, 2013). Akhir-akhir ini, didapatkan peningkatan hasil

penelitian produk yang alami untuk menemukan zat antikanker. Salah satunya adalah aktivitas pada antikanker yang dapat ditemukan dari tanaman herbal. Daun bangunbangun (*Plectranthus amboinicus* (Lour.) Spreng) adalah salah satu tanaman obat yang dapat digunakan untuk pencegahan ataupun pengobatan kerusakan pada tubuh yang diakibatkan oleh zat karsinogenik (Sitorus & Silitonga, 2016).

Tanaman *Plectranthus amboinicus* (Lour.) Spreng atau bangunbangun sudah sering dikonsumsi oleh masyarakat khususnya daerah Sumatera Utara. Masyarakat suku Batak mempercayai bahwa dengan mengkonsumsi daun bangunbangun mampu meningkatkan produksi air asih ibu (Damanik, 2009). Daun bangunbangun mengandung senyawa flavonoid seperti quercetin, apigenin, luteolin, salvigenin dan minyak terbang (Hullati & Bhattacharjee, 2011). Dalam penelitian Manurung *et al* (2020) menyatakan bahwa semua kandungan flavonoid yang terkandung dalam daun bangunbangun menunjukkan aktivitas antikanker dan antioksidan yang kuat. Hasibuan dan Sumaiyah, (2019) menyatakan bahwa senyawa antioksidan daun bangunbangun mampu menghambat pertumbuhan kanker melalui aktivitas proliferasi dan apoptosis pada sel kanker.

Daun bangunbangun memiliki berbagai kandungan senyawa seperti flavonoid apigenin, quercetin, luteolin, salvigenin yang merupakan senyawa fenolik yang tersebar luas pada tanaman dan telah dilaporkan memiliki beberapa efek biologis, termasuk antioksidan, menghilangkan radikal bebas memiliki kemampuan anti-aktivitas inflamasi dan antikanker (Prasnjit *et al.*, 2011).

Menurut Shiney, *et al* (2012) di dalam bangunbangun terkandung senyawa alkaloid, flavonoid, terpenoid dan glikosida. Dengan adanya senyawa-senyawa tersebut maka bangunbangun mempunyai aktivitas imunostimulan yang dapat menstimulir sistem imun tubuh. Studi epidemiologi menunjukkan bahwa makanan yang kaya flavon terkait dengan penurunan risiko kanker tertentu, terutama kanker payudara, saluran pencernaan, kulit, prostat dan keganasan hematologi

tertentu. Apigenin telah terbukti memiliki sifat bioaktif antiinflamasi, antioksidan dan antikanker (Sanjeev dan Gupta, 2010).

Dari penjelasan diatas, daun bangunbangun dengan kandungan zat di dalamnya dapat digunakan sebagai bahan antitoksik terhadap patogen yang bersifat toksik dan senyawa karsinogenik di dalam tubuh (Situmorang and Silitonga, 2015). Penelitian (Sitorus & Silitonga, 2016) telah melakukan pemberian ekstrak etanol daun bangunbangun sebagai anti efek toksik rhodamin B pada organ ginjal. Namun pada sejauh ini pada organ kolon belum ada di teliti efek ekstrak etanol daun bangunbangun yang dipaparkan zat karsinogenik dan penelitian ini penting karena kanker kolon di dunia sangat banyak yang terkena kanker oleh masyarakat. Oleh karena itu, peneliti meneliti pengaruh ekstrak etanol daun bangun bangun(*Plectranthus amboinicus* L. Spreng) terhadap Morfometrik dan Histologi kolon tikus putih (*Rattus novergicus*) yang terpapar Benzo (a) Pyrene.

1.2 Ruang Lingkup

1. Kanker kolon adalah jenis kanker dengan mortalitas dan insiden yang tinggi di seluruh negara, termasuk negara Indonesia.
2. Benzo(a)Pyrene (BaP) dapat menyebabkan pertumbuhan sel kanker kolon pada tikus putih (*Rattus novergicus*). dosis BaP yang digunakan sebanyak 0,4 mg/ekor tikus putih.
3. Daun Bangunbangun (*Plectranthus amboinicus* L. Spreng) dpaat berpotensi anti kanker. dosis ekstrak etanol daun bangunbangun yang digunakan sebanyak 0,3 ml/ekor tikus putih.

1.3 Rumusan Masalah

1. Bagaimana pengaruh ekstrak etanol daun bangunbangun (*Plectranthus amboinicus* L. Spreng) terhadap morfometrik kolon tikus putih yang terpapar Benzo(a)pyrene (BAP).

2. Bagaimana pengaruh ekstrak etanol daun Bangunbangun (*Plectranthus amboinicus* L. Spreng) terhadap gambaran histologi kolon tikus putih yang terpapar Benzo(a)pyrene (BAP).

1.4 Batasan Masalah

1. Ukuran morfometrik yang meliputi berat badan, panjang kolon dan warna kolon.
2. Parameter histologi yang diamati meliputi jenis jenis sel Karsinoma yang berada di kolon Ascendes, Transversum dan Descendes di jaringan di Lapisan mukosa, Submukosa, Mukosa muskularis.
3. Ekstrak etanol daun bangunbangun yang diberikan dalam bentuk pasca dilarutkan ke dalam CMC kemudian diberikan secara oral pada tikus.
4. BaP yang diberikan dalam penelitian ini merek TCI yang dilarutkan dengan minyak jagung.

1.5 Tujuan Penelitian

- 1 Untuk mengetahui bagaimana pengaruh ekstrak etanol daun bangunbangun (*Plectranthus amboinicus* L. Spreng) terhadap morfometrik kolon tikus putih yang terpapar Benzo(a)pyrene (BAP).
- 2 Untuk mengetahui bagaimana pengaruh ekstrak etanol daun bangunbangun (*Plectranthus amboinicus* L. Spreng) terhadap gambaran histologi kolon tikus putih yang terpapar Benzo(a)pyrene (BAP).

1.6 Manfaat Penelitian

1. Memberikan informasi kepada masyarakat tentang manfaat daun Bangunbangun sebagai zat antikanker kolon, sehingga daun bangunbangun dapat diproduksi menjadi tanaman obat untuk masyarakat penderita kanker kolon.
2. Penelitian ini diharapkan dapat menjadi sumber referensi bagi penelitian selanjutnya.

1.7 Definisi Operasional

- a. Ekstraksi merupakan proses penarikan senyawa metabolit sekunder dengan bantuan pelarut. Metode ekstraksi yang digunakan dalam penelitian ini adalah metode maserasi. Pelarut yang digunakan adalah etanol 96% dan air.
- b. Bangunbangun (*Plectranthus amboinicus L. Spreng*) adalah tanaman dari famili Lamiaceae. Daun bangun mengandung beberapa metabolit sekunder, antara lain alkaloid, flavonoid, terpenoid dan glikosida. Daun bangunbangun memiliki zat kandungan dalamnya yang digunakan sebagai bahan antitoksik terhadap patogen yang bersifat toksik dan karsinogenik dalam tubuh. dengan adanya kandungan antitoksik dalam daun bangunbangun diharapkan dapat menghambat terjadinya kanker kolon sehingga dapat memperbaiki struktur histologi kolon yang terpapar Benzo(a)Pyrene. Dosis ekstrak etanol daun bangunbangun digunakan sebanyak 0,3 ml/ekor tikus putih.
- c. Benzo(a)pyrene adalah salah satu senyawa turunan Polycyclic Aromatic Hydrocarbons (PAH), yang memiliki lima (5) cincin benzene. Kadar Benzo(a)pyrene tinggi dapat menyebabkan kanker pada jaringan salah satunya kanker kolon. Dosis Bap yang digunakan sebanyak 0,4 mg/ekor tikus putih.
- d. Histologi kolon diamati dari preparat dengan metode pewarnaan HE dan pengamatan dilakukan menggunakan mikroskop perbesaran 100x. Parameter yang diamati adalah jenis-jenis sel kanker adenokarsinoma yang berada di kolon Ascendes, Transversum dan Descendes di jaringan mukosa, submukosa, mukosa muskularis.