

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Kanker kolorektal adalah keganasan yang berasal dari jaringan usus besar, terdiri dari kolon dan atau rektum.¹ Berdasarkan survei *Global Burden of Cancer Study* (Globocan) tahun 2012, insidensi kanker kolorektal di seluruh dunia menempati urutan ketiga yaitu 1360 dari 100.000 penduduk (9,7%), keseluruhan laki-laki dan perempuan, dan menduduki peringkat keempat sebagai penyebab kematian di dunia. Di Indonesia sendiri, kanker kolorektal menempati urutan kanker nomor tiga keganasan paling banyak ditemui setelah kanker payudara dan kanker paru.²

Secara umum perkembangan kanker kolorektal merupakan interaksi antara faktor lingkungan dan faktor genetik. Faktor yang tidak dapat dimodifikasi antara lain riwayat kanker kolorektal atau polip adenoma individual keluarga dan riwayat individual penyakit kronis inflamatori pada usus.³

Faktor risiko yang dapat dimodifikasi antara lain obesitas, konsumsi tinggi daging merah, merokok, dan konsumsi alkohol moderat-sering, serta pola diet. Radikal bebas yang terbentuk pada proses inflamasi kronik dan terdapat dalam diet sehari-hari berperan dalam patogenesis kanker kolorektal.⁴⁻⁵⁻⁶

Banyak penelitian yang menyatakan bahwa inflamasi kronik berkaitan dengan patogenesis kanker kolorektal. Kondisi inflamatorik, seperti penyakit Crohn dan kolitis ulseratif yang menyebabkan kanker kolorektal, mendukung

teori bahwa kanker sering ditemukan pada organ-organ yang mengalami inflamasi kronik.⁷

Saat terjadi inflamasi, neutrofil adalah fagosit utama dalam sirkulasi darah yang mempunyai peran sebagai fagosit bagi bahan pengganggu seperti bakteri, virus, dan bahan asing dengan cara mengeluarkan enzim-enzim sebagai sumber terbentuknya *Reactive Oxygen Species* (ROS) terutama enzim NADPH oksidase dan mieloperoksidase.⁸

Penatalaksanaan kanker kolorektal bersifat multidisiplin. Pilihan dan rekomendasi terapi tergantung pada beberapa faktor. Pembedahan merupakan prosedur definitif untuk menghilangkan massa kanker, radioterapi dapat meningkatkan kesembuhan setelah reseksi bedah dan dapat mengurangi gejala dan komplikasi yang terkait dengan penyakit lanjut, sedangkan kemoterapi digunakan sebagai adjuvan terapi atau terapi kanker kolorektal pada stadium lanjut. Kemoterapi adjuvan merupakan terapi standar untuk pasien kanker kolorektal. Obat kemoterapi yang paling banyak digunakan untuk terapi adjuvan adalah fluorourasil, baik dalam terapi tunggal atau kombinasi dengan kemoterapi lain. Standar kemoterapi adjuvan untuk pasien kanker kolorektal adalah dengan 5-fluorourasil dan leukovorin.⁹

Beberapa efek samping yang umum terjadi pada pemberian terapi antikanker yaitu mual muntah, mielosupresi, mukositis, alopesia, infertilitas dan karsinogenesis.¹⁰ Jenis jenis terapi tersebut membawa efek samping terhadap tubuh dan juga memerlukan biaya yang mahal. Hal tersebut menumbuhkan

keinginan penulis untuk mencari agen kemopreventif dan terapi ajuvan lain untuk kanker kolorektal.

Carica pubescens Lenne & K. Koch merupakan tumbuhan khas di dataran tinggi Dieng yang termasuk dalam family *Caricaceae* dan satu genus dengan *Carica papaya*. Dalam daun karika (*Carica pubescens*) selain terdapat vitamin C juga terdapat senyawa fitokimia yaitu flavonoid, alkaloid, tannin dan fenol.¹¹ Bagi manusia, flavonoid berguna sebagai antioksidan, antimikroba, antibakteri, antivirus, antiinflamasi, antialergi.¹² Flavonoid juga berperan sebagai antiinflamasi dengan cara penghambatan aktivitas enzim siklooksigenase (COX) dan lipooksigenase, penghambatan degranulasi neutrofil sehingga akan menghambat pengeluaran sitokin, radikal bebas, serta enzim yang berperan dalam peradangan.¹³

Hasil penelitian sebelumnya, *Carica papaya L.* yang diberikan secara oral memberikan efek antiinflamasi pada tikus yang diinduksi kakinya dengan karagenan, dari hasilnya didapatkan bahwa daun *Carica papaya L.* dapat menghambat peradangan yang hampir sama dengan pemberian oral indometasin pada betis tikus yang ditanam kapas steril selama tujuh hari.¹⁴

Berdasarkan latar belakang tersebut, peneliti ingin mempelajari efek pemberian dari ekstrak daun *Carica pubescens* terhadap jumlah sel neutrofil pada model hewan coba yang diinduksi *Azoxymethane*. Diharapkan ada penurunan jumlah sel neutrofil terhadap kanker kolorektal yang diberikan efek ekstrak daun *Carica pubescens*.

1.2 Permasalahan penelitian

Berdasarkan latar belakang tersebut di atas, maka dapat dirumuskan masalah penelitian berikut:

1.2.1 Permasalahan umum

Apakah pemberian ekstrak daun *Carica pubescens* memiliki efek terhadap jumlah neutrofil pada tikus *Sprague dawley* yang diinduksi *Azoxymethane*?

1.2.2 Permasalahan khusus

- a. Apakah terdapat perbedaan jumlah neutrofil pada kelompok yang diberi ekstrak daun *Carica pubescens* dosis 100 mg/kgBB dengan kelompok kontrol yang diinduksi *Azoxymethane* ?
- b. Apakah terdapat perbedaan jumlah neutrofil pada kelompok yang diberi ekstrak daun *Carica pubescens* dosis 200 mg/kgBB dengan kelompok kontrol yang diinduksi *Azoxymethane*?
- c. Apakah terdapat perbedaan jumlah neutrofil pada kelompok yang diberi ekstrak daun *Carica pubescens* dosis 400 mg/kgBB dengan kelompok kontrol yang diinduksi *Azoxymethane*?
- d. Apakah terdapat perbedaan jumlah neutrofil pada kelompok yang diberi ekstrak daun *Carica pubescens* dosis 100 mg/kgBB dengan kelompok dosis 200 mg/kgBB?
- e. Apakah terdapat perbedaan jumlah neutrofil pada kelompok yang diberi ekstrak daun *Carica pubescens* dosis 100 mg/kgBB dengan kelompok dosis 400 mg/kgBB?

- f. Apakah terdapat perbedaan jumlah neutrofil pada kelompok yang diberi ekstrak daun *Carica pubescens* dosis 200 mg/kgBB dengan kelompok dosis 400 mg/kgBB?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan umum

Tujuan penelitian ini adalah untuk membuktikan efek pemberian ekstrak daun *Carica pubescens* terhadap jumlah neutrofil pada tikus *Sprague dawley* yang diinduksi *Azoxymethane*.

1.3.2 Tujuan Khusus

- a. Menghitung perbedaan jumlah neutrofil pada kelompok yang diberi ekstrak daun *Carica pubescens* dosis 100 mg/kgBB dengan kelompok kontrol yang diinduksi *Azoxymethane*
- b. Menghitung perbedaan jumlah neutrofil pada kelompok yang diberi ekstrak daun *Carica pubescens* dosis 200 mg/kgBB dengan kelompok kontrol yang diinduksi *Azoxymethane*.
- c. Menghitung perbedaan jumlah neutrofil pada kelompok yang diberi ekstrak daun *Carica pubescens* dosis 400 mg/kgBB dengan kelompok kontrol yang diinduksi *Azoxymethane*.
- d. Menghitung perbedaan jumlah neutrofil pada kelompok yang diberi ekstrak daun *Carica pubescens* dosis 100 mg/kgBB dengan kelompok dosis 200 mg/kgBB.

- e. Menghitung perbedaan jumlah neutrofil pada kelompok yang diberi ekstrak daun *Carica pubescens* dosis 100 mg/kgBB dengan kelompok dosis 400 mg/kgBB.
- f. Menghitung perbedaan jumlah neutrofil pada kelompok yang diberi ekstrak daun *Carica pubescens* dosis 200 mg/kgBB dengan kelompok dosis 400 mg/kgBB.

1.4 Manfaat penelitian

1.4.1 Manfaat untuk Ilmu Pengetahuan

Hasil penelitian ini diharapkan dapat menambah ilmu pengetahuan tentang pemanfaatan tanaman obat terutama *Carica pubescens*.

1.4.2 Manfaat untuk Pelayanan Kesehatan

Hasil penelitian dapat memberikan bahan masukan dan wawasan bagi institusi pelayanan kesehatan masyarakat tentang potensi *Carica pubescens* secara ilmiah sebagai dasar pengembangan kemoimunoterapi ajuvan terhadap kanker kolorektal.

1.4.3 Manfaat untuk Masyarakat

Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi informasi ilmiah tentang manfaat *Carica pubescens* dalam mengobati penyakit kanker kolorektal sebagai agen kemopreventif dan obat komplementer kemoterapi.

1.4.4 Manfaat untuk Penelitian

Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi sumber informasi untuk penelitian selanjutnya.

1.5 Keaslian Penelitian

Tabel 1. Keaslian Penelitian

No	Nama peneliti	Judul	Desain penelitian	Hasil
1.	Sudarko RJ, Amin MN, Praharani D. Artikel Ilmiah Hasil Penelitian Mahasiswa 2013	Efek pemberian ekstrak Daun Pepaya terhadap jumlah Sel Neutrofil pada model Tikus Periodontitis	<i>Experimental posttest only control group design.</i> Variabel terikat: jumlah Neutrophil tikus periodontitis Variabel bebas: ekstrak daun Pepaya. Jumlah sampel 20 ekor tikus. konsentrasi 75%,50%,25%	Ekstrak daun pepaya dapat berperan sebagai antiradang dengan menurunkan jumlah sel neutrofil
2.	Kurniawan K. Bogor Agricultural University 2014	Pemberian Daun Pepaya Terhadap Jumlah Leukosit dan Suhu Tubuh Kelinci diberi Vaksin ND Inaktif	<i>Experimental posttest only control group</i> Variabel terikat: jumlah leukosit dan suhu tubuh kelinci Variabel bebas: daun pepaya Jumlah sampel 30 ekor kelinci. Dosis: 1ml,2ml,3ml/ekor	Ekstrak daun pepaya dan vaksin ND inaktif pada kelinci dapat meningkatkan jumlah leukosit
3.	Bramanto D et all. e- Jurnal Pustaka Kesehatan, vol. 2 (no) 1. Januari 2014	Pengaruh Ekstrak Daun Pepaya Terhadap Jumlah Sel Limfosit Pada Gingiva Tikus Wistar Jantan Yang mengalami periodontitis	<i>Experimental posttest only control group</i> Variable terikat: jumlah sel limfosit pada gingiva tikus wistar Variable bebas: ekstrak daun papaya Jumlah sampel 20ekor tikus wistar. Konsentrasi 75%,50%,25%	Ekstrak daun papaya dapat menurunkan jumlah sel limfosit

Terdapat beberapa perbedaan penelitian yang akan dilakukan dengan penelitian-penelitian sebelumnya pada penelitian Sudarko RJ, Kurniawan A, Bramanto D menggunakan ekstrak daun pepaya (*Carica papaya*). Penelitian ini akan menggunakan ekstrak daun *Carica pubescens*.

Variabel terikat yang digunakan dalam penelitian ini berbeda dengan sebelumnya. Penelitian sebelumnya oleh Sudarko RJ menggunakan jumlah neutrofil, sedangkan hewan coba adalah tikus periodontitis. Pada penelitian Kurniawan A menggunakan jumlah leukosit dan suhu tubuh kelinci sebagai variabel terikat. Pada penelitian Bramanto D menggunakan jumlah sel limfosit sebagai variabel terikat pada model tikus wistar yang gingivitis. Pada penelitian ini menggunakan variabel terikat jumlah sel neutrofil dan variabel bebas ekstrak *Carica pubescens* dengan model tikus *Sprague dawley* yang diinduksi *Azoxymethane*. Selain itu penelitian ini mencari efek kemopreventif dan terapi ajuvan pada penyakit kanker kolorektal dengan peningkatan dosis 100, 200, dan 400 mg/kgBB.