

ABSTRAK

Latar Belakang:

Kanker kolorektal (KKR) merupakan salah satu penyebab utama kematian akibat kanker di dunia. Keterbatasan terapi tunggal capecitabine, seperti resistensi obat dan efek samping, mendorong perlunya strategi kombinasi dengan agen imunomodulator alami. *Phyllanthus niruri* Linn. (PNL) memiliki kandungan bioaktif flavonoid dan lignan yang terbukti bersifat antikanker melalui modulasi sitokin, polarisasi makrofag, dan induksi apoptosis.

Tujuan:

Mengetahui efek kombinasi capecitabine dengan ekstrak *Phyllanthus niruri* Linn. terhadap ekspresi interleukin-10 (IL-10) dan makrofag M2 (CD163⁺) pada model tikus Sprague-Dawley yang diinduksi kanker kolorektal.

Metode:

Penelitian ini menggunakan desain true experimental dengan post-test only control group. Sebanyak 43 ekor tikus Sprague-Dawley dibagi dalam lima kelompok: kontrol normal, kontrol negatif (DMH), capecitabine, PNL, dan kombinasi capecitabine dan PNL. Induksi kanker dilakukan dengan 1,2-dimethylhydrazine (DMH). Ekspresi IL-10 dan makrofag M2 dianalisis menggunakan metode imunohistokimia. Data diuji dengan One Way ANOVA dan uji lanjut Post Hoc.

Hasil:

Ekspresi M2 tertinggi ditemukan pada kelompok kontrol negatif, sedangkan ekspresi terendah pada kelompok kombinasi ($p < 0,001$). Sebaliknya, ekspresi IL-10 terendah terdapat pada kelompok kontrol negatif dan tertinggi pada kelompok kombinasi ($p < 0,001$). Kombinasi capecitabine dan PNL secara signifikan menekan polarisasi makrofag M2 namun meningkatkan ekspresi IL-10 dibanding terapi tunggal.

Kesimpulan:

Kombinasi capecitabine dengan *Phyllanthus niruri* Linn. memiliki efek imunomodulator ganda pada TME kanker kolorektal, yaitu menurunkan ekspresi makrofag M2 dan meningkatkan IL-10. Meskipun peningkatan IL-10 berlawanan dengan hipotesis awal, temuan ini menegaskan kompleksitas regulasi imun dalam TME. PNL berpotensi dikembangkan sebagai terapi adjuvan kemoterapi kanker kolorektal, namun diperlukan penelitian lanjutan untuk mengevaluasi mekanisme molekuler, efek longitudinal sitokin, dan uji klinis pada manusia.

Kata Kunci:

Kanker kolorektal, capecitabine, *Phyllanthus niruri* Linn., IL-10, makrofag M2, tumor microenvironment ABSTRACT

ABSTRACT

Background:

Colorectal cancer (CRC) remains one of the leading causes of cancer-related morbidity and mortality worldwide. The limitations of single-agent capecitabine therapy, including drug resistance and adverse effects, highlight the need for combination strategies with natural agents possessing immunomodulatory potential. *Phyllanthus niruri* Linn. (PNL) contains flavonoids and lignans with demonstrated anticancer activity through cytokine modulation, macrophage polarization, and apoptosis induction.

Objective:

This study aimed to evaluate the effect of combining capecitabine with PNL extract on the expression of M2 macrophages (CD163⁺) and interleukin-10 (IL-10) in a colorectal cancer rat model.

Methods:

A true experimental design with a post-test only control group was employed using 43 Sprague-Dawley rats allocated into five groups: normal control, negative control (DMH-induced), capecitabine, PNL, and capecitabine and PNL. Colorectal carcinogenesis was induced using 1,2-dimethylhydrazine (DMH). CD163 and IL-10 expression were assessed by immunohistochemistry and analyzed using one-way ANOVA followed by Post Hoc tests.

Results:

CD163 expression was highest in the negative control group and lowest in the combination group ($p < 0.001$). Conversely, IL-10 expression was lowest in the negative control and highest in the combination group ($p < 0.001$). The combination of capecitabine and PNL significantly suppressed M2 macrophage polarization while simultaneously increasing IL-10 expression compared to monotherapy.

Conclusion:

The capecitabine–PNL combination exerts dual immunomodulatory effects within the colorectal tumor microenvironment by reducing M2 macrophage infiltration and elevating IL-10 expression. Although IL-10 elevation contradicted the initial hypothesis, this finding highlights the complex regulatory role of cytokines in the tumor microenvironment. These results support the potential of PNL as an adjuvant to capecitabine therapy in colorectal cancer, warranting further mechanistic exploration and clinical validation.

Keywords:

Colorectal cancer; Capecitabine; *Phyllanthus niruri* Linn.; CD163; IL-10; Tumor microenvironment