

Type 2 Diabetes Mellitus and Early-Onset Colorectal Cancer: Mechanisms and Herbal Prevention Potential

Wibisono Hasanul Muhtaram*, Mira Nupila Rahma, Ashila Sallama Nur Fadlila, Indri Tiffani, Lalu Abdul Mubarak, Retno Dwi Utami, Baiq Mayada Isqie, Florentcia Davina Gunawan, Made Prajnana Adhi Parasikan Susana, Nensy Dwi Astika, Pande Komang Inten Widya Iswara Oka, Kurniati

Program Studi Kedokteran, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Mataram, Kota Mataram, Nusa Tenggara Barat, Indonesia;

Article History

Received : April 16th, 2026

Revised : July 03th, 2026

Accepted : July 15th, 2026

*Corresponding Author:

Wibisono Hasanul Muhtaram, Program Studi

Kedokteran, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Mataram, Kota Mataram, Indonesia

Email:

wibisonohasanulm@gmail.com

Abstract: Colorectal cancer is the third most commonly diagnosed cancer and the second leading cause of cancer-related mortality worldwide. The incidence of early-onset colorectal cancer has continued to increase, and type 2 diabetes mellitus (T2DM), particularly chronic hyperglycemia, has been proposed as one of its contributing risk factors. This study aimed to evaluate the potential of herbal compounds as complementary approaches targeting molecular pathways linking T2DM and colorectal cancer. A systematic literature review was conducted following the PRISMA guidelines using PubMed and ScienceDirect. Original articles published between 2021 and 2026, written in English, available in full text, and investigating single herbal compounds or plant extracts in colorectal cancer models were included. The reviewed studies demonstrated that several herbal compounds, including glycyrrhizin, freeze-dried jaboticaba peel, *Osmanthus fragrans* extract, *Ganoderma lucidum* polysaccharide, *Corallocarpus glomeruliflorus* extract, galangin, dictamnine, silymarin, *Portulaca oleracea* extract, and curcumin, modulated key molecular pathways involved in colorectal carcinogenesis, particularly NF- κ B, MAPK, Wnt/ β -catenin, and YAP/TAZ signaling. Although these preclinical findings suggest potential complementary roles for herbal bioactive compounds in colorectal cancer prevention, further translational studies and well-designed clinical trials are required to confirm their efficacy and safety in individuals with T2DM.

Keywords: Colorectal cancer; Herbal compounds; Young adults; Type 2 diabetes mellitus.

Pendahuluan

Menurut data WHO (2022), kanker kolorektal menempati peringkat ketiga kanker dengan insidensi tertinggi secara global dan merupakan penyebab kematian akibat kanker kedua terbanyak. Berdasarkan studi terdahulu yang dilakukan oleh Sung *et al.*, (2025) ditemukan bahwa insidensi kanker kolorektal pada usia dewasa muda yaitu usia 25-49 tahun mengalami peningkatan, berbeda dengan kelompok usia dewasa yang lebih tua atau lebih dari 50 tahun yang mengalami penurunan atau

cenderung stabil. Diketahui hal tersebut terjadi karena tingkat kesadaran terhadap faktor risiko yang lebih tinggi pada kelompok penderita kanker kolorektal usia dewasa yang lebih tua dibandingkan pada usia dewasa muda. Temuan ini menegaskan pentingnya identifikasi dan penelaahan faktor risiko yang berkontribusi terhadap terjadinya kanker kolorektal pada usia dewasa muda (Sung *et al.*, 2025).

Salah satu faktor risiko yang diduga berperan dalam peningkatan kejadian kanker kolorektal pada kalangan dewasa muda adalah keadaan hiperglikemik pada diabetes melitus tipe

2 (DMT2). Hal ini didukung dengan penelitian yang dilakukan oleh Li *et al.* (2022), yang menunjukkan bahwa individu dengan T2DM memiliki risiko lebih tinggi mengalami kanker kolorektal pada usia dewasa muda. Namun, mekanisme molekuler T2DM dalam memicu kanker kolorektal pada kelompok usia ini masih belum sepenuhnya dipahami, sehingga perlu penelaahan lebih lanjut untuk memperjelas mekanisme yang mendasari terbentuknya kanker kolorektal (Li *et al.*, 2022).

Selain pemahaman mekanisme DMT2 dalam memicu kanker kolorektal yang bermanfaat untuk menurunkan angka insidensi, pemahaman mengenai strategi pencegahan juga sangat penting. Salah satu pendekatan yang kini banyak dikaji karena bahannya yang dapat dijangkau publik adalah pencegahan berbasis herbal mengingat beberapa kandungan alami yang berperan untuk menghambat karsinogenesis (Yu *et al.*, 2022). Dengan demikian, penelaahan lebih lanjut mengenai hubungan antara DMT2 dan kanker kolorektal pada dewasa muda menjadi sangat penting. Pemahaman tentang mekanisme akan mendasari terapi yang akan dilakukan sehingga diharapkan dapat menurunkan angka kejadian kanker kolorektal pada usia dewasa muda.

Bahan dan Metode

Desain Studi

Metode yang digunakan dalam kajian literatur ini adalah *systematic review* yang bertujuan untuk mengidentifikasi, mengevaluasi, dan menyintesis penelitian mengenai potensi senyawa bioaktif herbal dalam memodulasi mekanisme molekuler yang menghubungkan diabetes melitus tipe 2 dengan karsinogenesis kanker kolorektal. Penyusunan *systematic review* mengacu pada pedoman *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA) untuk memastikan proses identifikasi, seleksi, dan sintesis literatur dilakukan secara sistematis, transparan, dan dapat dipertanggungjawabkan.

Kerangka PEO

Pertanyaan penelitian disusun menggunakan kerangka PEO (*Population, Exposure, Outcome*) untuk menghasilkan fokus penelitian yang sistematis. Kerangka PEO pada

Tabel 1 digunakan untuk mengidentifikasi komponen utama penelitian sehingga memudahkan proses penelusuran dan seleksi literatur yang relevan.

Tabel 1. Kerangka PEO

Komponen	Deskripsi
<i>Population</i>	Model <i>in vitro</i> dan <i>in vivo</i> kanker kolorektal
<i>Exposure</i>	Pemberian senyawa bioaktif herbal
<i>Outcome</i>	Penurunan atau modulasi biomarker dan jalur pensinyalan molekuler yang berperan dalam karsinogenesis kanker kolorektal akibat diabetes

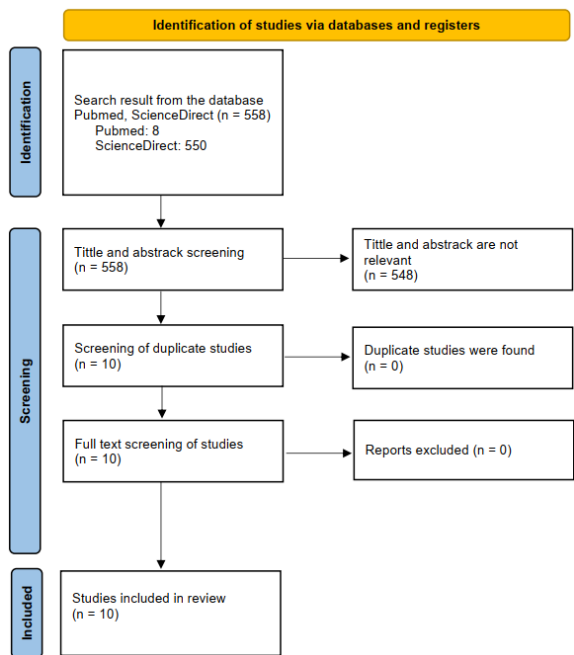
Strategi Pencarian dan Ekstraksi Data

Literatur diperoleh melalui penelusuran pada basis data PubMed dan ScienceDirect menggunakan kombinasi kata kunci "*colorectal cancer*", "*colorectal carcinoma*", "*advanced glycation end products*", "AGEs", "HMGBI", "S100A8", S100A9, "*bioactive compound*", "*plant extract*", dan "herbal". Artikel yang diinklusi merupakan penelitian original yang diterbitkan pada tahun 2021–2026, berbahasa Inggris, tersedia dalam *full text*, serta mengevaluasi senyawa bioaktif atau ekstrak tanaman tunggal, bukan formula atau kombinasi herbal, untuk menilai potensi preventif terhadap karsinogenesis kanker kolorektal terkait diabetes melitus. Data diekstraksi berdasarkan senyawa herbal, jenis studi, konsentrasi, mekanisme yang ditargetkan, model penelitian, dan hasil utama, kemudian disintesis secara naratif.

Hasil dan Pembahasan

Penelusuran literatur menghasilkan 558 artikel yang diperoleh dari basis data PubMed dan ScienceDirect menggunakan strategi pencarian yang telah ditetapkan. Setelah dilakukan skrining berdasarkan judul dan abstrak, sebanyak 548 artikel dikeluarkan karena tidak sesuai dengan topik penelitian. Selanjutnya, dari 10 artikel yang tersisa, dilakukan pemeriksaan duplikasi dan tidak ditemukan artikel duplikat. Sebanyak 10 artikel full-text selanjutnya dinilai kelayakannya. Pada akhirnya, seluruh studi tersebut memenuhi kriteria dan

dimasukkan ke dalam tinjauan sistematis ini. Alur proses seleksi studi berdasarkan pedoman PRISMA disajikan pada Gambar 1.



Gambar 1. Alur seleksi studi yang diikutsertakan dalam tinjauan sistematis berdasarkan pedoman PRISMA 2020

Karakteristik dan temuan utama dari studi yang memenuhi kriteria inklusi diekstraksi secara sistematis. Data yang diekstraksi meliputi penulis dan tahun publikasi, senyawa herbal yang diteliti, jenis studi, konsentrasi yang digunakan, mekanisme yang dikaji, model penelitian, serta hasil utama yang relevan dengan tujuan tinjauan sistematis. Ringkasan karakteristik dan hasil ekstraksi dari seluruh studi yang diikutsertakan disajikan pada **Tabel 2**.

Pembahasan

Diabetes Melitus Tipe 2

DMT2 adalah suatu gangguan metabolisme karbohidrat, lemak, dan protein yang disebabkan oleh berkurangnya sensitivitas jaringan terhadap insulin atau sering disebut sebagai resistensi insulin. Secara global, DMT2 merupakan bentuk yang paling banyak diderita dibandingkan jenis diabetes lainnya, yaitu mencakup 90–95% dari semua kasus diabetes. DMT2 umumnya muncul setelah usia 30 tahun, dengan kejadian paling sering pada rentang usia 50–60 tahun. Namun, dalam beberapa tahun terakhir, penyakit ini juga semakin banyak ditemukan pada kelompok usia yang lebih muda, bahkan di bawah 20 tahun (Guyton & Hall, 2021).

Tabel 2. Penelitian Senyawa Herbal yang Menargetkan Molekul Kanker Kolorektal

Penulis (Tahun)	Senyawa Herbal	Jenis Studi	Konsentrasi	Target Molekuler	Model Penelitian	Temuan Utama
Wang <i>et al.</i> (2021)	Glycyrrhizin	<i>In vivo</i>	15 mg/kg	HMGB1/TLR4/NF-κB signaling; YAP1.	AOM/DSS-induced murine colorectal cancer model (ICR mice)	Menurunkan ekspresi HMGB1, COX-2, IL-6, TNF-α, dan YAP1 serta mengurangi kerusakan DNA sehingga menghambat karsinogenesis.
Nascimento <i>et al.</i> (2023)	Freeze-dried jaboticaba peel	<i>In vivo</i>	5% (b/b) dalam pakan	NF-κB; COX-2	AOM/DSS-induced colorectal cancer model (BALB/c mice)	Menurunkan ekspresi COX-2 dan NF-κB sehingga menghambat inflamasi dan perkembangan kanker kolorektal.
Han <i>et al.</i> (2024)	<i>Osmanthus fragrans</i> extract	<i>In vitro, in silico</i>	50 dan 100 µg/m	NF-κB/MAPK-ERK (ERK1/2); COX-2	HCT116, HT29, SW480.	Menghambat jalur NF-κB/ERK1/2 dan menurunkan ekspresi COX-2

Penulis (Tahun)	Senyawa Herbal	Jenis Studi	Konsentrasi	Target Molekuler	Model Penelitian	Temuan Utama
Guo <i>et al.</i> (2021)	<i>Ganoderma lucidum</i> polysaccharide	<i>In vitro</i> , <i>in vivo</i>	0–3,2 mg/mL (HT-29, <i>in vitro</i>); 0–1,6 mg/mL (RAW264.7); 200 dan 300 mg/kg (oral);	TLR4/MyD88/NF- κ B; MAPK	HT-29 dan RAW264.7 cells; AOM/DSS-induced colorectal cancer model (C57BL/6 mice)	sehingga menghambat proliferasi serta menginduksi apoptosis pada sel kanker kolorektal. Menghambat jalur TLR4/MyD88/NF- κ B dan MAPK (JNK/ERK), memperbaiki fungsi sawar usus dan mikrobiota usus, serta menghambat perkembangan kanker kolorektal.
Naji Bin-Asal <i>et al.</i> (2025)	<i>Corallocarpus glomeruliflorus</i> extract	<i>In vitro</i> , <i>in silico</i>	0,1–1000 μ g/mL	PIK3CA; COX-2; LOX	HCT-116	Menghambat proliferasi sel kanker kolorektal, menghambat aktivitas COX-2 dan LOX, serta menunjukkan PIK3CA sebagai target molekuler potensial berdasarkan molecular docking.
Y. Wu <i>et al.</i> (2025)	Galangin	<i>In vitro</i> , <i>in silico</i>	8–256 μ M (IC ₅₀); 12,5–100 μ M (galangin vs 5-FU); 100 μ M (uji mekanisme).	MAPK	HCT15, HCT116, HT29	Menghambat proliferasi, migrasi, dan metastasis sel kanker kolorektal, menginduksi apoptosis dan penghentian siklus sel fase G0/G1, serta menekan jalur pensinyalan MAPK dengan toksisitas rendah terhadap sel normal.
Zuo <i>et al.</i> (2024)	Dictamnine	<i>In vitro</i> , <i>in vivo</i>	25–100 μ M (<i>in vitro</i>); 100 μ M (uji mekanisme); 50 mg/kg (<i>in vivo</i>).	MAPK/ERK	DLD-1 dan LoVo human colorectal cancer cell lines; BALB/c nude mice xenograft model (DLD-1 xenograft).	Dictamnine menghambat proliferasi sel kanker kolorektal melalui inhibisi aktivasi ERK pada jalur MAPK, menginduksi ferroptosis, menghambat polarisasi makrofag M2, dan menekan pertumbuhan

Penulis (Tahun)	Senyawa Herbal	Jenis Studi	Konsentrasi	Target Molekuler	Model Penelitian	Temuan Utama
Al-Haideri (2024)	Silymarin	<i>In vitro</i> , <i>in vivo</i>	0,78–200 mg/mL (<i>in vitro</i>); 50 mg/kg (<i>in vivo</i>).	Wnt/ β -catenin	CT-26 dan Caco-2 cells; CT-26 tumor-bearing BALB/c mice	tumor pada model xenograft. Menghambat proliferasi sel kanker kolorektal, menginduksi apoptosis dan menekan jalur Wnt/ β -catenin.
Yi <i>et al.</i> (2022)	<i>Portulaca oleracea</i> extract	<i>In vitro</i> , <i>in vivo</i> , <i>in silico</i>	100 μ g/mL (<i>in vitro</i>); 200 & 800 mg/kg (<i>in vivo</i>).	Wnt/ β -catenin	HT-29 cells; AOM/DSS-induced CRC mouse model	Menghambat proliferasi kanker kolorektal dengan menginaktivasi jalur Wnt/ β -catenin serta memperbaiki disbiosis mikrobiota usus.
Sha <i>et al.</i> (2024)	Curcumin	<i>In vitro</i> , <i>in vivo</i>	0–20 μ M (<i>in vitro</i>); NR (<i>in vivo</i>)	YAP/TAZ	HT29 dan SW480 cells; SW480 xenograft BALB/c nude mice.	Menghambat proliferasi, migrasi, dan pertumbuhan tumor kanker kolorektal melalui inhibisi jalur YAP/TAZ

Diketahui bahwa DMT2 merupakan penyakit multifaktorial yang dipengaruhi oleh interaksi faktor genetik, metabolik, dan lingkungan. Faktor yang tidak dapat dimodifikasi, seperti predisposisi genetik dan etnis, berinteraksi dengan faktor yang dapat dimodifikasi, seperti obesitas, kurangnya aktivitas fisik, dan pola makan tinggi kalori, sehingga memicu gangguan metabolik yang mengganggu jalur pensinyalan insulin dan menurunkan sensitivitas jaringan terhadap insulin (Galicia-Garcia *et al.*, 2020). Sebagai kompensasi terhadap penurunan sensitivitas tersebut, sel β pankreas meningkatkan sekresi insulin sehingga terjadi hiperinsulinemia. Namun, paparan insulin yang berlangsung secara kronis memicu mekanisme umpan balik negatif pada sel target melalui penurunan jumlah reseptor insulin di permukaan membran akibat proses endositosis dan degradasi reseptor. Kondisi ini semakin memperberat resistensi insulin (Lewis *et al.*, 2023).

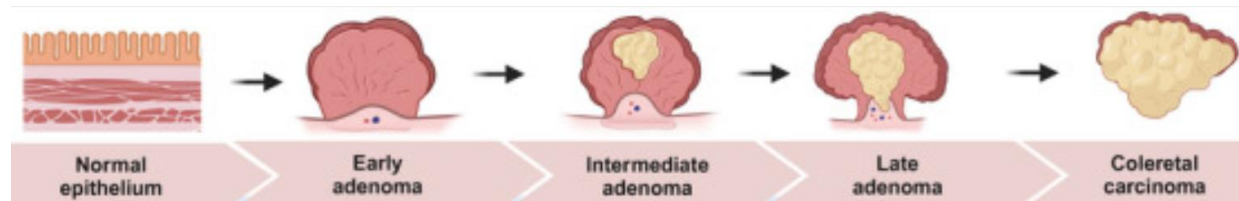
Resistensi insulin menyebabkan gangguan homeostasis glukosa yang berujung pada hiperglikemia kronis. Hiperglikemia yang berkepanjangan memicu meningkatnya

pembentukan *reactive oxygen species* (ROS), dan menciptakan lingkungan inflamasi. Akumulasi ROS menyebabkan stres oksidatif yang menyebabkan kematian sel β pankreas (Mlynarska *et al.*, 2025). Keadaan hiperglikemia pada tubuh dapat menyebabkan perubahan seluler yang berkaitan dengan peningkatan risiko kanker melalui beberapa mekanisme seperti peningkatan proliferasi sel dan anti-apoptosis, mutasi genetik, serta peningkatan migrasi dan invasi sel ganas (Yu *et al.*, 2022).

Kanker Kolorektal

Kanker kolorektal merupakan keganasan pada kolon maupun rektum yang termasuk salah satu kanker saluran cerna paling sering ditemukan, dengan adenokarsinoma sebagai jenis terbanyak. Penyakit ini umumnya berawal dari pertumbuhan polip abnormal pada kolon atau rektum yang dapat berubah menjadi ganas seiring waktu (Duan *et al.*, 2022). Insidensi kanker kolorektal menempati urutan ketiga terbanyak di dunia dengan sekitar 1,9 juta kasus pada tahun 2022, jika dibandingkan dengan jenis kanker lainnya. Selain itu, kanker kolorektal juga merupakan penyebab kematian akibat kanker

kedua terbanyak secara global, dengan jumlah kematian mencapai sekitar 900 ribu kasus (WHO, 2022).



Gambar 2. Tahapan Pembentukan Karsinoma Kolorektal (J. Li *et al.*, 2025)

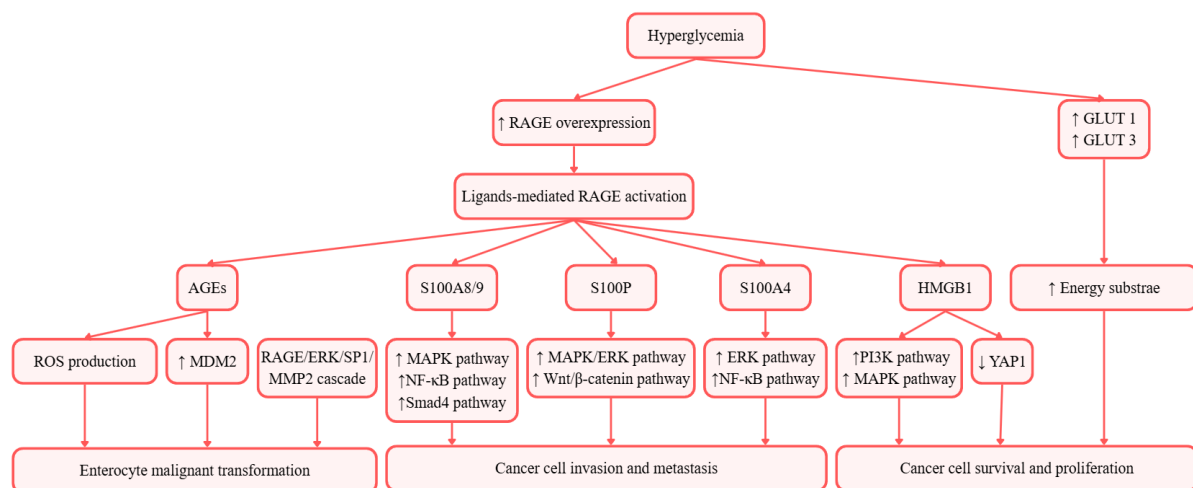
Kanker kolorektal merupakan penyakit multifaktorial yang berkembang melalui tahapan perubahan sel epitel pada mukosa kolon dan rectum seperti yang ditampilkan pada Gambar 1. Sel epitel awalnya dapat mengalami hiperplasia, kemudian berlanjut membentuk adenoma dan berkembang menjadi karsinoma. Proses ini biasanya dipicu oleh paparan faktor karsinogenik seperti hiperglikemia yang menyebabkan kerusakan pada DNA, sehingga memicu transformasi sel normal menjadi sel ganas (Duan *et al.*, 2022; J. Li *et al.*, 2025).

Diabetes Melitus Tipe 2 dan Kanker Kolorektal pada Usia Dewasa Muda

Berdasarkan sebuah systematic review dan meta-analisis yang mencakup 19 studi dengan total lebih dari 10 juta individu dan 30.000 kejadian yang dilakukan oleh Khoa Ta *et al.* (2023) ditemukan adanya hubungan yang signifikan antara DMT2 dan risiko kanker kolorektal pada usia dewasa muda. Temuan ini menunjukkan bahwa individu dengan DMT2

memiliki kemungkinan lebih tinggi untuk mengalami kanker kolorektal pada usia dewasa muda dibandingkan populasi umum (Khoa Ta *et al.*, 2023). Oleh karena itu, penting untuk menelusuri lebih jauh mekanisme biologis yang mendasari hubungan antara DMT2 dan kanker kolorektal pada usia dewasa muda. Hubungan antara DMT2 dengan kanker kolorektal pada usia dewasa muda diketahui terjadi melalui mekanisme hiperglikemia seperti pada Gambar 3 (Yu *et al.*, 2022).

Hiperglikemia kronis pada diabetes berperan penting dalam perkembangan kanker kolorektal. Glukosa yang berlebihan menjadi sumber energi utama bagi sel tumor. Pada lingkungan selular tumor yang hipoksia akibat pertumbuhan sel yang cepat melebihi pasokan nutrisi dan oksigen, ekspresi transporter glukosa seperti GLUT1 dan GLUT3 akan meningkat sehingga terjadi pemanfaatan glukosa untuk meningkatkan proliferasi dan kelangsungan hidup sel (Yu *et al.*, 2022).



Gambar 3. Mekanisme Hiperglikemia dalam Membentuk Kanker (Adapted from G. H. Yu *et al.*, 2022)

Keadaan hiperglikemia mendorong akumulasi AGEs (*Advanced Glycation End Products*) yang kemudian berikatan dengan reseptornya, yaitu RAGE (*Receptor for Advanced Glycation End Products*). Interaksi AGE–RAGE mengaktifkan sel-sel inflamasi untuk memicu produksi ROS. ROS dapat merusak DNA dan berkontribusi pada transformasi ganas sel epitel kolon. Aktivasi RAGE juga dapat meningkatkan ekspresi MDM2, yang mampu berikatan dengan gen penekan tumor seperti p53 dan Rb, sehingga mengakibatkan degradasi keduanya dan mendorong keganasan sel. Lebih lanjut, penelitian menunjukkan bahwa kadar AGEs serum yang tinggi pada pasien kanker kolorektal berperan dalam invasi dan metastasis melalui aktivasi kaskade RAGE/ERK/SP1/MMP2. (Yu *et al.*, 2022).

Selain AGEs, RAGE juga memiliki ligan lain, termasuk HMGB1, S100A8/9, S100A4, dan S100P, yang berperan dalam karsinogenesis kolorektal. Anggota S100 merupakan ligan penting bagi RAGE dalam proses karsinogenesis pada kanker kolorektal. S100A8/9 berinteraksi dengan RAGE untuk meningkatkan migrasi, invasi, dan metastasis sel tumor dengan mengaktifkan berbagai jalur pensinyalan, termasuk MAPK, Smad4, dan NF- κ B. Pada S100P diketahui dapat meningkatkan motilitas sel kanker kolorektal melalui aktivasi jalur MAPK/ERK dan Wnt/ β -catenin. Sementara itu, S100A4 yang diekspresikan berlebihan pada sel kanker kolorektal mendorong sifat invasif dan metastasis melalui interaksi dengan RAGE, diikuti aktivasi jalur ERK dan NF- κ B (Yu *et al.*, 2022).

Selain Anggota S100, perkembangan kanker kolorektal pada usia dewasa akibat DMT2 juga disebabkan oleh HMGB1. Aktivasi RAGE oleh HMGB1 dilaporkan menurunkan akumulasi faktor transkripsi Yap-1 di dalam sel tumor melalui aktivasi RAS. Dengan memodulasi jalur Yap-1 dan RAS, sinyal HMGB1-RAGE mendorong kemampuan sel untuk mempertahankan diri dan berkembang menjadi tumor. Selain itu, interaksi HMGB1-RAGE merangsang proliferasi sel kolorektal melalui jalur PI3K dan MAPK, sehingga memperkuat kemampuan sel kanker untuk tumbuh (Yu *et al.*, 2022).

Potensi Senyawa Herbal sebagai Pendekatan Komplementer dalam Pencegahan Kanker Kolorektal pada DMT2

Hasil telaah sistematis menunjukkan bahwa berbagai senyawa herbal berpotensi memodulasi jalur molekuler yang berperan dalam patogenesis kanker kolorektal. Meskipun berasal dari tanaman yang berbeda, sebagian besar penelitian menunjukkan konvergensi mekanisme pada beberapa jalur utama, yaitu NF- κ B, MAPK, Wnt/ β -catenin, dan YAP/TAZ. Temuan ini mengindikasikan bahwa aktivitas antikanker senyawa herbal tidak bergantung pada satu jenis tanaman tertentu, melainkan pada kemampuannya mengintervensi proses biologis yang mendasari inisiasi dan progresi kanker kolorektal seperti pada Tabel 2.

Lima penelitian dalam telaah ini menunjukkan bahwa berbagai senyawa herbal memodulasi jalur NF- κ B, meskipun melalui target molekuler yang berbeda. Glycyrrhizin bekerja dengan menghambat HMGB1 sehingga menurunkan aktivasi NF- κ B dan ekspresi mediator inflamasi (Wang *et al.*, 2021). Sebaliknya, *Ganoderma lucidum* polysaccharide menekan jalur TLR4/MyD88 sebagai regulator hulu NF- κ B, sedangkan *Osmanthus fragrans* dan freeze-dried jaboticaba peel secara langsung menurunkan aktivitas NF- κ B dan COX-2 (Guo *et al.*, 2021; Han *et al.*, 2024; Nascimento *et al.*, 2023). Selain itu, penelitian terhadap *Corallocarpus glomeruliflorus* mengidentifikasi COX-2 sebagai target molekuler yang merupakan target downstream dari jalur NF- κ B dan berperan dalam proses perkembangan kanker (Naji Bin-Asal *et al.*, 2025). Temuan tersebut sejalan dengan peran NF- κ B sebagai faktor transkripsi yang mengintegrasikan sinyal inflamasi dan onkogenik. Aktivasi NF- κ B yang persisten diketahui meningkatkan proliferasi dan kelangsungan hidup sel kanker, menghambat apoptosis, serta mendorong angiogenesis, EMT, dan metastasis. Selain itu, NF- κ B mempertahankan inflamasi kronis, memodulasi *tumor microenvironment* (TME), dan mengatur pemrograman ulang metabolisme sel kanker. Oleh karena itu, NF- κ B dapat menjadi target molekuler yang potensial untuk terapi antikanker (Mao *et al.*, 2025).

Selain jalur NF- κ B, jalur MAPK juga menjadi target molekuler yang penting dalam penelitian yang ditelaah. Jalur ini berperan dalam

mengatur proliferasi, apoptosis, migrasi, metastasis sel kanker, dan angiogenesis sehingga aktivasi yang berlebihan berkontribusi terhadap perkembangan kanker kolorektal (Bahar *et al.*, 2023). Penelitian mengenai galangin, dictamnine, dan *Osmanthus fragrans* menunjukkan bahwa ketiga senyawa tersebut menghambat aktivasi jalur MAPK sehingga berefek pada penurunan proliferasi sel kanker kolorektal (Han *et al.*, 2024; Y. Wu *et al.*, 2025; Zuo *et al.*, 2024).

Jalur Wnt/ β -catenin juga dilaporkan sebagai target molekuler pada beberapa penelitian yang ditelaah. Jalur ini berperan dalam mengatur proliferasi, diferensiasi, stemness, serta proses *epithelial-mesenchymal transition* (EMT), sehingga aktivasi yang berlebihan berkontribusi terhadap perkembangan dan metastasis kanker kolorektal (X. Wu *et al.*, 2025). Penelitian mengenai silymarin dan *Portulaca oleracea* menunjukkan bahwa keduanya mampu menghambat aktivasi jalur Wnt/ β -catenin sehingga menekan proliferasi sel kanker (Al-Haidari, 2024; Yi *et al.*, 2022). Menariknya, *Portulaca oleracea* juga dilaporkan memperbaiki disbiosis mikrobiota usus pada model AOM/DSS. Perbaikan komposisi mikrobiota usus tersebut diduga berkontribusi terhadap penurunan inflamasi kronis dan genotoksitas yang dimediasi oleh ROS, sehingga menunjukkan bahwa efek antikanker herbal tidak hanya melibatkan penghambatan jalur intraseluler, tetapi juga modulasi lingkungan usus (Yi *et al.*, 2022).

Target molekuler lain yang ditemukan dalam telaah ini adalah jalur YAP/TAZ. Aktivasi YAP/TAZ yang persisten berkontribusi terhadap perkembangan kanker melalui peningkatan proliferasi sel, angiogenesis, metastasis, kemoresistensi, dan imunosupresi. Selain itu, YAP/TAZ juga dianggap sebagai onkogen karena overekspresinya dapat mendorong pembentukan dan perkembangan tumor (Chen *et al.*, 2026). Curcumin menunjukkan kemampuan menghambat aktivasi YAP/TAZ sehingga menekan pertumbuhan tumor pada model xenograft (Sha *et al.*, 2024). Selain memodulasi jalur HMGB1/TLR4/NF- κ B, glycyrrhizin juga dilaporkan menurunkan ekspresi YAP1 untuk menghambat proses karsinogenesis (Wang *et al.*, 2021).

Meskipun seluruh penelitian menunjukkan arah efek yang positif, terdapat beberapa keterbatasan yang perlu diperhatikan. Pertama, sebagian besar bukti masih berasal dari penelitian *in vitro* dan *in vivo*, sehingga efektivitasnya belum dapat langsung diekstrapolasikan ke manusia. Respons biologis pada kultur sel maupun model hewan tidak sepenuhnya mencerminkan kompleksitas kanker kolorektal pada pasien. Kedua, terdapat variasi yang cukup besar pada jenis ekstrak, kandungan senyawa aktif, dosis, lama pemberian, serta model penelitian yang digunakan. Heterogenitas tersebut menyulitkan perbandingan langsung antarpelitian maupun penentuan dosis yang optimal.

Kesimpulan

Diabetes melitus tipe 2 berhubungan dengan peningkatan risiko kanker kolorektal pada usia dewasa muda melalui berbagai mekanisme molekuler yang dipicu oleh hiperglikemia kronis. Hasil telaah sistematis ini menunjukkan bahwa beberapa senyawa herbal, yaitu glycyrrhizin, freeze-dried jaboticaba peel, *Osmanthus fragrans* extract, *Ganoderma lucidum* polysaccharide, *Corallocarpus glomeruliflorus* extract, galangin, dictamnine, silymarin, *Portulaca oleracea* extract, dan curcumin berpotensi memodulasi target-target molekuler yang terlibat dalam perkembangan kanker kolorektal, terutama jalur NF- κ B, MAPK, Wnt/ β -catenin, dan YAP/TAZ. Pada penelitian praklinis, modulasi jalur-jalur tersebut dikaitkan dengan penurunan proliferasi, inflamasi, dan progresi sel kanker.

Meskipun demikian, sebagian besar bukti yang tersedia masih berasal dari penelitian *in vitro* dan *in vivo*, sehingga efektivitas dan keamanannya pada manusia belum dapat dipastikan. Oleh karena itu, senyawa-senyawa herbal tersebut sebaiknya dipandang sebagai pendekatan komplementer yang masih bersifat potensial, bukan sebagai strategi pencegahan yang telah terbukti efektif. Diperlukan penelitian translasi dan uji klinis yang dirancang dengan baik untuk mengonfirmasi manfaat, menentukan dosis yang optimal, serta mengevaluasi keamanan penggunaannya pada individu dengan diabetes melitus tipe 2 yang berisiko mengalami kanker kolorektal usia dewasa muda.

Ucapan Terima Kasih

Penulis menyampaikan ucapan terima kasih kepada pembimbing atas arahan, bimbingan, dan dukungan yang diberikan selama proses penyusunan hingga penyelesaian karya ini, serta kepada seluruh anggota yang telah berperan aktif dalam setiap tahapan penyusunan.

Referensi

- Al-Haideri, M. (2024). Silymarin suppresses proliferation and PD-L1 expression in colorectal cancer cells and increases inflammatory CD8⁺ cells in tumor-bearing mice. *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology*, 48(8). <https://doi.org/10.1016/j.clinre.2024.102425>
- Bahar, M. E., Kim, H. J., & Kim, D. R. (2023). Targeting the RAS/RAF/MAPK pathway for cancer therapy: from mechanism to clinical studies. In *Signal Transduction and Targeted Therapy* (Vol. 8, Number 1). Springer Nature. <https://doi.org/10.1038/s41392-023-01705-z>
- Chen, F., Su, J., Liu, Y., Zhang, Z., Li, S., Yuan, Y., & Lai, J. (2026). Targeting YAP/TAZ–TEAD and their protein-protein interaction for precision cancer therapy. In *European Journal of Medicinal Chemistry* (Vol. 302). Elsevier Masson s.r.l. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2025.118330>
- Duan, B., Zhao, Y., Bai, J., Wang, J., & Duan, X. (2022). *Gastrointestinal Cancers* (J. A. Margo-Diaz, Ed.). Exon Publications.
- Galicia-Garcia, U., Benito-Vicente, A., Jebari, S., Larrea-Sebal, A., Siddiqi, H., Uribe, K. B., Ostolaza, H., & Martín, C. (2020). Pathophysiology of type 2 diabetes mellitus. In *International Journal of Molecular Sciences*, 21(17): 1–34. <https://doi.org/10.3390/ijms21176275>
- Guo, C., Guo, D., Fang, L., Sang, T., Wu, J., Guo, C., Wang, Y., Wang, Y., Chen, C., Chen, J., Chen, R., & Wang, X. (2021). Ganoderma lucidum polysaccharide modulates gut microbiota and immune cell function to inhibit inflammation and tumorigenesis in colon. *Carbohydrate Polymers*, 267. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2021.118231>
- Guyton, A. C., & Hall, J. E. (2021). *Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology* 14th Ed (14th ed.). Elsevier. ISBN: 978-0-323-59712-8
- Han, S., Lim, S. L., Kim, H., Choi, H., Lee, M. Y., Shim, S. Y., Le, D. D., Ha, I. J., Lee, M., & Lee, S. G. (2024). Ethyl acetate fraction of *Osmanthus fragrans* var. *aurantiacus* and its triterpenoids suppress proliferation and survival of colorectal cancer cells by inhibiting NF- κ B and COX2. *Journal of Ethnopharmacology*, 319. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2023.117362>
- Khoa Ta, H. D., Nguyen, N. N., Ho, D. K. N., Nguyen, H. D., Ni, Y. C., Yee, K. X., Pan, S. R., Nguyen, H. S., Thai Hoang Phuoc, T., Chen, M. J., & Lee, K. H. (2023). Association of diabetes mellitus with early-onset colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis of 19 studies including 10 million individuals and 30,000 events. *Diabetes and Metabolic Syndrome: Clinical Research and Reviews*, 17(8). <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2023.102828>
- Lewis, S. T., Greenway, F., Tucker, T. R., Alexander, M., Jackson, L. K., Hepford, S. A., Loveridge, B., & Lakey, J. R. T. (2023). A Receptor Story: Insulin Resistance Pathophysiology and Physiologic Insulin Resensitization's Role as a Treatment Modality. In *International Journal of Molecular Sciences* (Vol. 24, Number 13). <https://doi.org/10.3390/ijms241310927>
- Li, J., Pan, J., Wang, L., Ji, G., & Dang, Y. (2025). Colorectal Cancer: Pathogenesis and Targeted Therapy. In *MedComm* (Vol. 6, Number 3). <https://doi.org/10.1002/mco2.70127>
- Li, Z., Chen, H., Fritz, C. D. L., Zheng, X., Zong, X., Nickel, K. B., Tipping, A., Nguyen, L. H., Chan, A. T., Giovannucci, E. L., Colditz, G. A., Olsen, M. A., Campbell, P. T., Davidson, N. O., Fields, R. C., & Cao, Y. (2022). Type 2 Diabetes and Risk of Early-Onset Colorectal Cancer. *Gastro Hep Advances*, 1(2), 186–193. <https://doi.org/10.1016/j.gastha.2021.10.009>
- Mao, H., Zhao, X., & Sun, S. C. (2025). NF- κ B in inflammation and cancer. In *Cellular and*

- Molecular Immunology (Vol. 22, Number 8, pp. 811–839). *Springer Nature*.
<https://doi.org/10.1038/s41423-025-01310-w>
- Młynarska, E., Czarnik, W., Dzieża, N., Jędraszak, W., Majchrowicz, G., Prusinowski, F., Stabrawa, M., Rysz, J., & Franczyk, B. (2025). Type 2 Diabetes Mellitus: New Pathogenetic Mechanisms, Treatment and the Most Important Complications. In *International Journal of Molecular Sciences* (Vol. 26, Number 3). Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI).
<https://doi.org/10.3390/ijms26031094>
- Naji Bin-Asal, F. S., Saeed, A. A. M., & Alawi Bin Yahia, A. R. (2025). Corallocarpus glomeruliflorus: Pharmacological potential revealed by phytochemical and *in silico* investigations. *Biochemistry and Biophysics Reports*, 41.
<https://doi.org/10.1016/j.bbrep.2025.101940>
- Nascimento, R. de P. do, Rizzato, J. S., Polezi, G., Moya, A. M. T. M., Silva, M. F., Machado, A. P. da F., Franchi Junior, G. C., Borguini, R. G., Santiago, M. C. P. de A., Paiotti, A. P. R., Pereira, J. A., Martinez, C. A. R., & Marostica Junior, M. R. (2023). Freeze-dried jaboticaba (Myrciaria jaboticaba) peel powder, a rich source of anthocyanins and phenolic acids, mitigates inflammation-driven colorectal cancer in mice. *Food Bioscience*, 53.
<https://doi.org/10.1016/j.fbio.2023.102578>
- Sha, F., Xin, D., Xu, J., Zheng, Z., Lin, W., Cai, X., Lin, F., Zheng, M., & Chen, J. (2024). Curcumin inhibits colorectal cancer development by blocking the YAP/TAZ signaling axis. *Biocell*, 48(3), 443–451.
<https://doi.org/10.32604/biocell.2023.029188>
- Sung, H., Siegel, R. L., Laversanne, M., Jiang, C., Morgan, E., Zahwe, M., Cao, Y., Bray, F., & Jemal, A. (2025). Colorectal cancer incidence trends in younger versus older adults: an analysis of population-based cancer registry data. *The Lancet Oncology*, 26(1), 51–63.
[https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(24\)00600-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(24)00600-4)
- Wang, G., Hiramoto, K., Ma, N., Yoshikawa, N., Ohnishi, S., Murata, M., & Kawanishi, S. (2021). Glycyrrhizin attenuates carcinogenesis by inhibiting the inflammatory response in a murine model of colorectal cancer. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(5), 1–16.
<https://doi.org/10.3390/ijms22052609>
- WHO. (2022). World Globocan 2022. <https://gco.iarc.who.int/media/globocan/factsheets/populations/900-world-fact-sheet.pdf>
- Wu, X., Que, H., Li, Q., & Wei, X. (2025). Wnt/ β -catenin mediated signaling pathways in cancer: recent advances, and applications in cancer therapy. In *Molecular Cancer* (Vol. 24, Number 1). BioMed Central Ltd.
<https://doi.org/10.1186/s12943-025-02363-1>
- Wu, Y., Luo, J., & Xu, B. (2025). Investigation of galangin against colorectal cancer through MAPK signaling pathway modulation. *International Immunopharmacology*, 166.
<https://doi.org/10.1016/j.intimp.2025.115636>
- Yi, S., Jin, X., Liu, B., Wu, P., Xiao, W., & Chen, W. (2022). Portulaca oleracea extract reduces gut microbiota imbalance and inhibits colorectal cancer progression via inactivation of the Wnt/ β -catenin signaling pathway. *Phytomedicine*, 105.
<https://doi.org/10.1016/j.phymed.2022.154279>
- Yu, G. H., Li, S. F., Wei, R., & Jiang, Z. (2022). Diabetes and Colorectal Cancer Risk: Clinical and Therapeutic Implications. In *Journal of Diabetes Research* (Vol. 2022). Hindawi Limited.
<https://doi.org/10.1155/2022/1747326>
- Zuo, X., Lin, H., Song, Z. Y., Yu, B. X., & Zhao, C. (2024). Antitumor activity of dictamnine against colorectal cancer through induction of ferroptosis and inhibition of M2 macrophage polarization via the MAPK signaling. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 758.
<https://doi.org/10.1016/j.abb.2024.110051>