

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Manusia setiap hari terpapar berbagai faktor eksternal seperti polusi udara, pestisida, radiasi ultraviolet, asap rokok, dan konsumsi makanan tinggi lemak yang dapat memicu pembentukan spesies oksigen reaktif (ROS). Paparan jangka panjang terhadap zat-zat ini dapat menyebabkan peningkatan ROS dalam tubuh. Stres oksidatif yang ditandai oleh peningkatan produksi spesies oksigen reaktif (ROS) secara terus menerus berperan penting dalam memicu dan memperburuk proses inflamasi. Barreiro-Sisto *et al.*, (2024) menjelaskan bahwa stres oksidatif muncul akibat ketidakseimbangan antara produksi *reactive oxygen species* (ROS) dengan kemampuan sistem antioksidan tubuh, yang dapat memicu peradangan dan berbagai penyakit akibat inflamasi. Ketika ROS melampaui kapasitas sistem pertahanan tubuh, maka akan terjadi kerusakan seluler yang luas, termasuk kerusakan DNA, lipid, dan protein, yang dapat mempercepat terjadinya proses patologis. Akumulasi ROS memicu proses inflamasi karena dapat mengaktifkan reseptor sel imun dan menyebabkan pelepasan mediator inflamasi. Singh *et al.*, (2019) menjelaskan bahwa mekanisme inflamasi merupakan respons kompleks sistem imun untuk melawan rangsangan berbahaya seperti infeksi, cedera pada jaringan, dan stres oksidatif dengan memperbaiki jaringan yang rusak dengan regenerasi sel. Inflamasi terbagi menjadi inflamasi akut yang dapat berlangsung selama hitungan jam hingga hari dan inflamasi kronis yang dapat berlangsung selama hitungan bulan hingga tahun. Jika pemicu inflamasi tetap ada atau mekanisme pengendalian tubuh yang seharusnya menghentikan proses ini tidak berfungsi dengan baik, maka inflamasi dapat menjadi kronis. Hal ini akan menyebabkan perkembangan penyakit kronis seperti penyakit kardiovaskular, saraf, rheumatoid arthritis, bahkan kanker (Singh *et al.*, 2019; Jelic *et al.* 2021). Kondisi inflamasi kronis ini menjadi titik awal dari berbagai penyakit kronis.

Kanker merupakan salah satu masalah kesehatan di dunia dan dampak jangka panjang dari inflamasi kronis. Menurut Cao W *et al.* (2021) dan Sung *et al.* (2021), kanker menjadi penyebab utama kematian terbanyak di dunia dan salah satu penghambat angka harapan hidup di seluruh dunia. Berdasarkan data dari *Global*

Cancer Observatory (2022), total kasus kanker di Indonesia tahun 2022 mencapai lebih dari 405.000 kasus baru dan lebih dari 240.000 kematian. Berdasarkan data yang sama, diketahui bahwa kanker payudara menempati posisi pertama dengan lebih dari 66.000 kasus. Berbagai faktor seperti perubahan gaya hidup, peningkatan usia harapan hidup, serta keterbatasan akses terhadap layanan kesehatan yang memadai berkontribusi pada tingginya angka kejadian kanker di negara ini. Menurut Anwar *et al.* (2018), kanker di Indonesia terdiagnosis setelah stadium lanjut yang mana pengobatan seringkali sudah tidak memungkinkan, hal ini terjadi karena tidak adanya deteksi dini terhadap kanker, utamanya kanker payudara. Para ahli menambahkan, faktor sosial juga dapat mempengaruhi seperti kurangnya pengetahuan tentang penyebab kanker, pencegahan kanker dan pengobatannya.

Respons awal tubuh terhadap paparan agen pemicu seperti infeksi, cedera jaringan, atau senyawa asing yang bersifat toksik adalah dengan memicu proses inflamasi. Dalam kondisi ringan dan akut, inflamasi berfungsi sebagai mekanisme pertahanan alami untuk mengatasi gangguan tersebut. Namun, apabila gejala inflamasi berlanjut atau berkembang menjadi kronis, maka intervensi farmakologis seperti pemberian obat antiinflamasi diperlukan untuk mencegah kerusakan jaringan lebih lanjut. Pengobatan inflamasi saat ini umumnya mengandalkan penggunaan obat antiinflamasi non-steroid (OANS) yang efektif dalam meredakan gejala inflamasi seperti nyeri, bengkak, dan demam. Obat ini juga diketahui dapat menghambat denaturasi protein, yang merupakan salah satu pemicu inflamasi pada penyakit rheumatoid arthritis akibat terbentuknya auto-antigen (Sangeetha & Vidya, 2016). Pada kondisi yang lebih lanjut ketika inflamasi kronis tidak terkontrol dan telah berkembang menjadi penyakit yang lebih serius, seperti kanker, maka strategi pengobatannya menjadi jauh lebih kompleks. Ketika sel dalam tubuh terdeteksi dan terdiagnosis kanker, maka pendekatan pengobatan kanker yang diberikan bergantung pada stadium kanker yang diderita. Traves dan Cokenakes (2021) menyatakan bahwa perawatan kanker payudara memadukan spesialis multidisiplin di bidang onkologi medis, bedah, dan radiasi. Rangkaian perawatan ini meliputi kemoterapi, reseksi, radioterapi, terapi endokrin, dan imunoterapi yang terbagi dalam rangkaian praoperasi, operasi, dan terapi pasca operasi.

Meskipun pengobatan ini telah banyak diaplikasikan dalam dunia medis, penggunaan obat kemoterapi kanker dan inflamasi masih menghadapi sejumlah tantangan, seperti bioavailabilitas yang rendah, sifat beberapa obat yang hidrofobik, bentuk obat yang sukar atau lambat larut, serta risiko terjadinya resistensi obat (Pireddu *et al.* 2016, Miao *et al.* 2018, dan Wang *et al.* 2020). Guna mengatasi kendala tersebut juga pada jenis obat hidrofobik lainnya, pendekatan berbasis nanoteknologi—seperti penggunaan *nanocarrier*—semakin dikembangkan untuk memperbaiki efektivitas pengobatan kanker. Menurut Tran *et al.* (2020), sistem penghantaran obat kanker berbasis nanopartikel memungkinkan membawa obat dalam jumlah besar, memperbaiki stabilitas, menargetkan sel kanker secara lebih spesifik, serta mengurangi efek samping terhadap sel sehat. Nanoteknologi ini pun telah diteliti pada obat inflamasi dalam bentuk oral maupun dermal juga diterapkan pada obat kanker yang terikat dengan albumin dalam bentuk nanopartikel yang dirancang dengan baik untuk menghantarkan obat ke jaringan tumor (Zhang *et al.* 2018; Macedo *et al.* 2021).

Song *et al.* (2019) dalam tulisannya menyatakan bahwa nanoteknologi telah diteliti sebagai pengobatan nano atau *nanomedicine* dengan memanfaatkan kemampuannya untuk menavigasi pembuluh darah dan pengendalian pelepasan obat yang terenkapsulasi. *Nanomedicine* sendiri masih terus dikembangkan untuk strategi pengiriman obat yang efektif, seperti pengembangan nanokristal. Nanokristal berperan dalam meningkatkan kelarutan, meningkatkan permeabilitas, menyediakan pelepasan obat yang terkontrol, dan meningkatkan bioavailabilitas obat. Hal ini lah yang menjadikan nanokristal sebagai sistem yang ideal untuk pengembangan formulasi antiinflamasi dan antikanker (Kumar *et al.* 2020). Meskipun telah banyak digunakan, penggunaan jangka panjang dari obat-obatan antiinflamasi sering ditemukan menimbulkan berbagai efek samping, seperti gangguan saluran pencernaan, peningkatan tekanan darah, gangguan metabolisme, hingga kerusakan organ seperti hati dan ginjal (Macedo *et al.* 2021). Perawatan kanker dengan menggunakan obat-obatan yang sudah ada, serta kemoterapi pun sering kali menimbulkan efek samping yang serius seperti toksisitas sistemik, pengaruh terhadap kondisi emosional, dan penurunan kualitas hidup pasien tetap menjadi tantangan utama dalam manajemen kanker payudara (Pearce *et al.* 2017),

sehingga penelitian beralih ke bahan yang lebih alami. Dalam beberapa dekade terakhir, penelitian tentang potensi terapeutik dari ekstrak tumbuhan telah mendapatkan perhatian sebagai alternatif atau pendamping pengobatan kanker konvensional. Senyawa yang diproduksi tumbuhan menunjukkan berbagai mekanisme dengan efek anti-tumor yang mampu mengatur sistem kekebalan tubuh dengan mengganggu proses proliferasi, diferensiasi, dan pematangan sel yang akan menghambat pertumbuhan sel kanker (Asma *et al.* 2022). Senyawa seperti flavonoid dan fenolik merupakan contoh senyawa antioksidan yang dapat melindungi organisme dari stres oksidatif. Arulselvan *et al.* (2016) menyatakan bahwa kekurangan zat antioksidan dapat mengarah kepada perkembangan penyakit degeneratif seperti penyakit kardiovaskular, kanker, dan berbagai penyakit inflamasi.

Tanaman herbal banyak dijumpai di Indonesia dan dimanfaatkan sebagai obat tradisional oleh masyarakat secara turun temurun. Parisa *et al.* (2021) menyatakan bahwa Indonesia merupakan negara kedua yang memiliki kekayaan hayati terbesar (*megabiodiversity*) setelah Brasil. Negara ini memiliki lebih dari 28.000 spesies tanaman yang sekitar 6.000 diantaranya berpotensi sebagai tanaman obat atau jamu (Elfahmi *et al.* 2014). Pemanfaatan tanaman sebagai obat tradisional di beberapa wilayah Indonesia telah digunakan secara turun temurun dan terus dikembangkan melalui berbagai penelitian ilmiah. Asma *et al.* (2022) dalam studinya menyebutkan beberapa penelitian membahas bahan aktif yang terdapat pada jahe (gingerol), tomat (likopen kombinasi dengan kuinakrin) dan cabai (capsaicin) yang senyawa bioaktifnya diuji pada sel kanker.

Daun kelor (*Moringa oleifera*) telah menarik perhatian peneliti karena kandungan fitokimia yang kaya, aktivitas antioksidan, aktivitas antiinflamasi dan potensinya sebagai antikanker. Ekstrak daun kelor mengandung berbagai senyawa bioaktif termasuk flavonoid, polifenol, asam fenolat, alkaloid, dan glikosida yang menunjukkan aktivitas sitotoksik terhadap sel kanker serta membantu mereduksi stres oksidatif dan inflamasi (Sultan *et al.* 2023; Chiş *et al.* 2024).

Tumbuhan lain yang telah teruji mengandung antioksidan dan potensi antikankernya yaitu ciplukan (*Physalis angulata*). Ekstrak ciplukan mengandung senyawa bioaktif utama seperti fisalin dan withanolid, serta alkaloid, glikosida,

flavonoid, tanin, dan fenolik yang memiliki aktivitas antioksidan (Ramakrishna, *et al.* 2022). Kandungan flavonoid dan fenolik pada ciplukan turut berperan dalam menetralkan radikal bebas dan menekan stres oksidatif, sehingga memberikan efek protektif terhadap kerusakan sel serta berpotensi memperlambat proses karsinogenesis.

Dalam perkembangannya, ekstrak-ekstrak tumbuhan mengalami transformasi pada bidang penelitian melalui pendekatan nanoteknologi. Hal ini membuka peluang baru untuk meningkatkan efektivitas terapeutiknya. Menurut Jin *et al.* (2020), diagnostik molekuler berbasis nanoteknologi, seperti pengembangan biomarker, memungkinkan deteksi kanker secara cepat dan akurat. Terapi berbasis nanoteknologi, seperti pengembangan sistem pengiriman obat dalam skala nano, dapat memastikan penargetan yang tepat pada jaringan kanker dengan efek samping yang minimal karena sifat biologisnya, nanomaterial mampu melewati penghalang sel dengan mudah. Oleh karena itu, nanoteknologi dikolaborasi dengan ekstrak tumbuhan untuk mengoptimalkan efektivitas terapeutiknya.

Berdasarkan latar belakang tersebut, maka akan dilakukan penelitian yang bertujuan untuk mengetahui aktivitas antiinflamasi dan antikanker nanokristal formulasi nanokristal ekstrak kelor dan nanokristal ekstrak ciplukan (NKEKC) secara *in vitro*.

1.2 Rumusan Masalah

Rumusan masalah pada penelitian ini adalah “bagaimana aktivitas antioksidan, antiinflamasi dan antikanker formulasi nanokristal ekstrak kelor dan ciplukan (NKEKC) pada sel kanker payudara secara *in vitro*?”

1.3 Pertanyaan Penelitian

- 1) Bagaimanakah hasil karakterisasi dari formulasi NKEKC?
- 2) Bagaimanakah aktivitas antioksidan dan antiinflamasi formulasi nanokristal NKEKC?
- 3) Bagaimanakah aktivitas antikanker formulasi NKEKC terhadap sel kanker payudara MCF-7?

1.4 Tujuan Penelitian

Tujuan dari penelitian ini yaitu mengetahui karakteristik nanokristal yang dihasilkan, mengetahui aktivitas antiinflamasi dan antioksidan formulasi nanokristal ekstrak daun kelor dan ciplukan (NKEKC), serta mengetahui potensi antikanker NKEKC yang dianalisis aktivitas antikankernya melalui uji sitotoksik, uji *senescence*, dan uji flowsitometri (analisis siklus sel).

1.5 Batasan Penelitian

- 1) Penelitian ini dibatasi oleh penggunaan sampel, yaitu ekstrak daun kelor (*Moringa oleifera*) dan ekstrak daun ciplukan (*Physalis angulata*) yang diformulasi ke dalam bentuk nanokristal.
- 2) Karakterisasi nanokristal meliputi analisis ukuran partikel (*Particle size analyser*) dan zeta potensial (*Zeta Potentia Analyzer*).
- 3) Sel kanker yang digunakan adalah sel kanker payudara (MCF-7 *cell-lines*) yang diperlakukan secara *in vitro*.
- 4) Evaluasi aktivitas nanokristal yang diukur meliputi aktivitas antioksidan, antiinflamasi, dan antikanker yang diamati setelah diberi perlakuan nanokristal sesuai protokol standar.
- 5) Analisis aktivitas antikanker meliputi pengamatan sitotoksisitas atau viabilitas sel kanker, penuaan dini sel (*premature senescence*), dan siklus sel pada sel MCF-7.

1.6 Manfaat Penelitian

Berdasarkan tujuan penelitian, manfaat dari penelitian ini adalah sebagai berikut

- 1) Manfaat Teoritis

Secara teoritis, penelitian ini dapat menambah khasanah keilmuan atau memperkaya pengetahuan tentang aktivitas ekstrak daun kelor dan ciplukan dalam formulasi nanokristal, meliputi aktivitas antiinflamasi dan potensinya sebagai antikanker. Penelitian ini dapat menjadi acuan bagi peneliti lain dalam melakukan penelitian terkait potensi terapeutik tumbuhan sebagai antiinflamasi dan antikanker.

2) Manfaat Praktis

Secara praktis, penelitian ini dapat berkontribusi dalam pengembangan terapi kanker payudara. Selain itu, dari hasil-hasil penelitian ini akan memberikan pemahaman terkait formulasi nanokristal ekstrak daun kelor dan ciplukan (NKEKC) sebagai antiinflamasi, antioksidan maupun antikanker yang diaplikasikan secara *in vitro*.

1.7 Struktur Penulisan Skripsi

Penulisan skripsi ini disusun secara sistematis berdasarkan Pedoman Karya Tulis Ilmiah UPI tahun 2024 untuk menguraikan permasalahan yang diangkat dalam penulisan skripsi ini. Berikut kerangka penulisan skripsi sebagai gambaran pola pikir yang sistematis.

1. BAB I PENDAHULUAN

Pada bab ini akan dijelaskan terkait fenomena yang menjadi latar belakang dalam penulisan skripsi ini, solusi yang ingin diberikan untuk menjawab fenomena tersebut, rumusan masalah, pertanyaan penelitian, tujuan penelitian, batasan penelitian, serta struktur penulisan skripsi.

2. BAB II TINJAUAN PUSTAKA

Pada bab ini akan diuraikan sejumlah teori yang mendukung penyelesaian fenomena yang relevan dalam penelitian ini. Teori-teori tersebut berkaitan dengan topik penelitian, fenomena yang diangkat, penelitian terdahulu, kerangka pemikiran, pertanyaan penelitian, dan hipotesis penelitian.

3. BAB III METODE PENELITIAN

Pada bab ini akan dijelaskan mengenai jenis penelitian yang akan digunakan, desain penelitian, waktu dan lokasi penelitian, sampel yang digunakan, alur penelitian, alat dan bahan yang digunakan, beserta prosedur penelitian yang mencakup tahap persiapan, penelitian, pengukuran parameter, dan cara analisis data.

4. BAB IV TEMUAN DAN PEMBAHASAN

Pada bab ini akan diuraikan temuan-temuan selama penelitian dan akan dibahas secara mendetail mengenai hasil temuan tersebut. Hasil penelitian

akan dibahas dengan disertai teori pendukung, termasuk penelitian sebelumnya. Pada bab ini akan dibahas hasil analisis data secara statistik, karakterisasi nanokristal, aktivitas antioksidan, aktivitas antiinflamasi, dan aktivitas antikanker sel MCF-7 dari NKEKC. Data hasil analisis disajikan dalam bentuk tabel dan diagram untuk memudahkan pemahaman.

5. BAB V SIMPULAN, IMPLIKASI DAN REKOMENDASI

Pada bab ini akan diuraikan simpulan dari hasil yang didapatkan untuk menjawab rumusan masalah, yakni “bagaimana aktivitas antioksidan, antiinflamasi, dan antikanker dari formulasi nanokristal ekstrak daun kelor dan ciplukan (NKEKC)?” Pada bab ini, diuraikan pula saran-saran untuk melengkapi dan memaksimalkan penelitian ini di masa mendatang.