

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1. Latar Belakang

Sel tubuh manusia secara kontinu terpapar dengan *reactive oxygen species* (ROS) yang berasal dari sumber endogen melalui proses respirasi mitokondria, serta sumber eksogen seperti radiasi ultraviolet dan polutan lingkungan yang dapat menyebabkan stress oksidatif (Jomova *et al.*, 2023). Stress oksidatif didefinisikan sebagai kondisi ketidakseimbangan antara produksi ROS dan kapasitas sistem pertahanan antioksidan endogen, yang mengakibatkan akumulasi ROS berlebihan dalam sel. Kondisi ini dapat menyebabkan kerusakan oksidatif pada biomolekul penting seperti asam nukleat, protein, dan membran lipid (Su *et al.*, 2019). Stress oksidatif intraseluler selanjutnya dapat mengaktifasi jalur pensinyalan pro-inflamasi yang berkontribusi pada patogenesis berbagai penyakit degeneratif, termasuk kanker. Oleh karena itu, senyawa dengan aktivitas antioksidan berperan penting dalam menetralkan ROS dan mengurangi beban oksidatif sel. Agen antiinflamasi dapat menghambat progresi inflamasi kronis yang sering menyertai kondisi patologis seperti kanker dan penyakit degeneratif lainnya (Hussain *et al.*, 2016)

Kanker merupakan penyakit yang ditandai oleh pertumbuhan sel yang tidak terkendali serta gangguan pada regulasi siklus sel. Penyakit ini dapat menyebar (metastasis) melalui pembuluh darah atau sistem limfatik, dan menjadi penyebab utama kematian di seluruh dunia. Salah satu jenis kanker yang paling umum dan mematikan pada perempuan adalah kanker payudara (Azamjah *et al.*, 2019). Berdasarkan data yang dihimpun oleh *Global Cancer Observatory* (GLOBOCAN) pada tahun 2020, kanker payudara merupakan jenis kanker dengan jumlah kasus yang sangat tinggi secara global, yakni sekitar 2,3 juta kasus baru atau 11,7% dari total insidensi kanker dunia dan diperkirakan akan terus meningkat tiap tahunnya (Sung *et al.*, 2021). Angka ini menegaskan bahwa kanker payudara masih menjadi salah satu permasalahan utama di bidang kesehatan yang memerlukan penanganan secara serius dan berkelanjutan.

Pengobatan kanker yang paling banyak dilakukan pada saat ini adalah kemoterapi yang merupakan pengobatan menggunakan bahan kimia secara oral

ataupun intravenous yang akan menghambat pertumbuhan sel kanker (Masriadi, 2016). Kemoterapi memiliki efek samping yang dapat mengganggu pasien seperti mual, kelelahan yang berlebihan, berkurangnya selera makan, kerontokan rambut, hingga kesulitan buang air (Sabrina & Yuliasuti, 2023). Selain itu, tingginya biaya pengobatan kanker dan adanya kemungkinan resistensi sel kanker terhadap obat kemoterapi menjadi kekurangan dari pengobatan tersebut (Prager *et al.*, 2018; Vasan *et al.*, 2019). Hal ini mendorong penelitian untuk mengembangkan alternatif pengobatan dari bahan alam yang lebih aman, efektif, dan terjangkau.

Salah satu alternatif dalam meminimalisir efek samping dari pengobatan kanker adalah dengan menggunakan obat herbal yang diyakini lebih murah dan aman. Pemanfaatan bahan alam sebagai dasar pengembangan obat mengalami peningkatan pesat dalam beberapa tahun terakhir. Hal ini didorong oleh kemajuan teknologi serta minat yang semakin besar terhadap pengobatan yang lebih alami dan berkelanjutan. Sekitar 33,5% dari obat-obatan yang disetujui oleh *Food and Drug Administration* (FDA) dalam dua dekade terakhir berasal dari sumber alam atau turunannya, menunjukkan peran vital sumber daya alam dalam penemuan obat-obatan baru (Newman & Cragg, 2020). Beberapa metabolit sekunder dari tanaman diketahui memiliki potensi dalam pencegahan kanker. Mekanisme utama kerjanya meliputi induksi apoptosis, penghambatan pertumbuhan tumor, menghambat migrasi dan invasi, serta meningkatkan sensitivitas tumor terhadap radioterapi dan kemoterapi (Bhagat & Chaturvedi, 2016). Hal ini membuka peluang besar bagi negara biodiversitas tinggi seperti Indonesia untuk berkontribusi dalam penemuan dan penggunaan obat berbasis bahan alam.

Indonesia dikenal sebagai negara yang memiliki kekayaan tanaman herbal dalam berbagai manfaat kesehatan (Suliasih & Mun'im, 2022). Salah satu tanaman herbal yang aman digunakan untuk pengobatan adalah Ciplukan (*Physalis angulata*) (Fadhli *et al.*, 2023). Ciplukan memiliki kandungan fitokimianya yang tinggi seperti flavonoid, tanin, saponin, steroid, terpenoid, glikosida, alkaloid, fenolik (Adewolu *et al.*, 2021). Semua bagian tanaman ciplukan memiliki aktivitas antioksidan, namun paling tinggi terdapat pada bagian daun (Putra & Astuti, 2023). Antioksidan berperan dalam menstabilkan radikal bebas, mengurangi stres oksidatif yang dapat menyebabkan perkembangan kanker (Noel, 2024). Pada genus *Physalis*

terdapat senyawa antikanker yaitu fisalin yang merupakan senyawa bioaktif dari kelompok steroid (Chairissy *et al.*, 2019). Inflamasi kronis merupakan salah satu ciri khas kanker yang berkontribusi pada transformasi malignan, angiogenesis, invasi, dan metastasis (Eiró & Vizoso, 2012). Senyawa bioaktif yang memiliki aktivitas antioksidan dapat mengurangi stres oksidatif yang memicu respons inflamasi, sementara efek antiinflamasi dapat mencegah pembentukan ROS berlebihan (Kang & Kim, 2023). Kombinasi kedua mekanisme ini berkontribusi pada aktivitas antikanker

Kemajuan nanoteknologi saat ini memberikan inovasi yang menjanjikan dalam pengobatan kanker. Teknologi nanokristal dapat meningkatkan kelarutan dan bioavailabilitas senyawa aktif karena memiliki luas permukaan yang lebih besar dan ukuran partikel dalam bentuk nanokristal, yang memungkinkan peningkatan laju disolusi dan permeabilitas melalui membran sel (Malamatari *et al.*, 2018). Sistem penghantaran obat berbasis nanokristal memiliki beberapa keunggulan, termasuk kemampuan mengontrol pelepasan obat, meningkatkan stabilitas senyawa aktif, dan menargetkan sel kanker secara spesifik (Gao *et al.*, 2008). Hal ini pada akhirnya dapat menurunkan dosis obat yang diperlukan dan mengurangi efek samping.

Ekstrak konvensional daun ciplukan telah menunjukkan aktivitas antikanker yang menjanjikan. Adanya keterbatasan dalam kelarutan dan bioavailabilitas senyawa aktifnya menjadi kendala dalam pengembangan sebagai agen terapeutik. Sejauh ini, penelitian mengenai formulasi nanokristal ekstrak daun ciplukan dan aktivitasnya sebagai agen antiinflamasi serta antikanker khususnya dalam sitotoksitas, pengaturan *senescence*, dan siklus sel kanker payudara, masih terbatas. Berdasarkan hal tersebut, penelitian ini bertujuan untuk mengetahui aktivitas antiinflamasi dan antikanker dari nanokristal ekstrak daun ciplukan (NKDC) secara *in vitro* terhadap sel kanker payudara Michigan Cancer Foundation-7 (MCF-7), dengan fokus pada pengaruhnya terhadap sitotoksitas, induksi *senescence*, dan penghambatan siklus sel. Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan landasan ilmiah bagi pengembangan terapi kanker berbasis bahan alam yang lebih efektif melalui pemanfaatan teknologi nanokristal.

## 1.2. Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang, maka rumusan masalah pada penelitian ini yaitu "Bagaimanakah aktivitas antiinflamasi dan aktivitas antikanker nanokristal ekstrak daun ciplukan (*Physalis angulata*) pada sel kanker payudara (MCF-7) Secara *In vitro*?"

## 1.3. Pertanyaan Penelitian

Pertanyaan dari penelitian ini sebagai berikut:

1. Bagaimanakah hasil karakterisasi dari NKDC meliputi ukuran partikel dan zeta potensial?
2. Bagaimana aktivitas antiinflamasi NKDC dalam uji antioksidan dan penghambatan denaturasi protein secara *in vitro*?
3. Bagaimana aktivitas antikanker NKDC dalam uji sitotoksisitas, induksi *senescence* dan penghambatan siklus sel pada MCF-7 *cell lines*?

## 1.4. Tujuan Penelitian

Tujuan umum dari penelitian ini yakni untuk mengetahui aktivitas antiinflamasi dan antikanker NKDC pada sel kanker payudara (MCF-7 *cell lines*) secara *in vitro*?

Secara khusus penelitian ini bertujuan untuk:

1. Mengetahui karakteristik NKDC
2. Mengetahui aktivitas antiinflamasi NKDC melalui uji antioksidan dan penghambatan denaturasi protein
3. Mengetahui aktivitas antikanker NKDC melalui uji sitotoksisitas, induksi *senescence* dan penghambatan siklus sel pada MCF-7 *cell lines*

## 1.5. Batasan Penelitian

Berikut merupakan batasan pada penelitian ini untuk membantu peneliti fokus pada tujuan dari penelitian

1. Nanokristal ekstrak daun ciplukan dibuat menggunakan metode *top-down* yang selanjutnya dikarakterisasi dengan indikator ukuran partikel dan zeta potensial
2. Uji aktivitas antioksidan menggunakan metode peredaman radikal bebas 2,2-difenil-1-pikrilhidrazil (DPPH).
3. Pengujian antiinflamasi menggunakan metode inhibisi denaturasi protein sebagai model inflamasi *in vitro*.

4. Sel kanker yang digunakan adalah sel kanker payudara MCF-7 yang dikultur dalam kondisi laboratorium yang terkontrol di laboratorium farmasi dan laboratorium sentral UNPAD.
5. Pengujian aktivitas antikanker dibatasi pada pengamatan sitotoksitas menggunakan metode *Prestoblue*, uji *senescence* menggunakan *Senescence Cell Histochemical Staining KIT*, dan uji siklus sel menggunakan *Cell Cycle Kit*.

### **1.6. Manfaat Penelitian**

Manfaat dari penelitian ini dapat dikelompokkan ke dalam dua kategori sebagai berikut:

#### **1. Manfaat Teoritis**

Penelitian ini memberikan kontribusi dalam memperluas pengetahuan ilmiah mengenai aktivitas NKDC sebagai agen antiinflamasi melalui mekanisme antioksidan dan penghambatan denaturasi protein juga sebagai agen antikanker melalui pengaruh terhadap sitotoksik, *senescence*, dan siklus sel pada lini sel MCF-7. Hasilnya dapat menjadi dasar bagi pengembangan sediaan nanokristal dari bahan alam dan memperkaya ilmu di bidang teknologi farmasi dan terapi kanker.

#### **2. Manfaat Praktis**

Publikasi ilmiah dari penelitian ini dapat mendukung pengembangan sediaan farmasi berbasis nanoteknologi dari tanaman obat, khususnya untuk terapi kanker dan penyakit terkait inflamasi dan stres oksidatif. Selain itu, hasil penelitian diharapkan mendorong pemanfaatan serta peningkatan nilai ekonomi tanaman ciplukan sebagai bahan baku potensial di bidang kesehatan dan industri farmasi.

### **1.7. Struktur Organisasi 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**

Bab ini memuat penjelasan mengenai fenomena yang mendasari pelaksanaan

penelitian,serta solusi yang ditawarkan untuk menjawab permasalahan tersebut. Selain itu, bab ini juga mencakup perumusan masalah, pertanyaan penelitian, tujuan penelitian, batasan studi, serta sistematika penulisan skripsi.

## 2. BAB II TINJAUAN PUSTAKA

Bab ini menyajikan kajian teoritis yang relevan sebagai dasar dalam menganalisis permasalahan penelitian. Materi yang dibahas mencakup teori-teori utama yang berkaitan dengan topik, fenomena yang diteliti, telaah penelitian terdahulu, kerangka pemikiran, rumusan pertanyaan penelitian, serta hipotesis yang diajukan.

## 3. BAB III METODE PENELITIAN

Bab ini menguraikan secara rinci metode yang digunakan dalam penelitian, termasuk jenis dan desain penelitian, waktu serta lokasi pelaksanaan, populasi dan sampel, alur kerja penelitian, peralatan dan bahan yang digunakan, serta prosedur pelaksanaan yang mencakup tahap persiapan, pelaksanaan, dan analisis data.

## 4. BAB IV TEMUAN DAN PEMBAHASAN

Bab ini menyajikan hasil penelitian yang diperoleh selama proses eksperimen serta pembahasan mendalam terhadap data yang dihasilkan. Pembahasan dilakukan dengan mengaitkan hasil penelitian dengan teori yang relevan dan hasil penelitian sebelumnya. Pembahasan mencakup analisis statistik, karakterisasi nanokristal, aktivitas antioksidan, antiinflamasi, serta efek antikanker yang meliputi uji sitotoksisitas, uji *senescence*, dan uji siklus sel pada lini sel MCF-7 oleh NKDC. Data disajikan dalam bentuk tabel dan grafik untuk mempermudah interpretasi.

## 5. BAB V KESIMPULAN, IMPLIKASI, DAN REKOMENDASI

Bab ini berisi kesimpulan yang diperoleh dari hasil penelitian sebagai jawaban atas rumusan masalah, khususnya mengenai aktivitas antiinflamasi dan antikanker dari NKDC. Saran-saran juga disampaikan sebagai masukan untuk penyempurnaan dan pengembangan penelitian di masa yang akan datang.