

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Penyakit kanker tetap menjadi salah satu tantangan kesehatan global paling signifikan di abad ke-21 yang ditandai dengan proliferasi sel yang tidak terkendali, kemampuan invasi ke jaringan sekitar, serta potensi metastasis yang kompleks (Gandaglia et al., 2021). Kanker merupakan kelompok penyakit yang ditandai oleh pertumbuhan sel yang tidak terkendali, kemampuan untuk menginvasi jaringan sekitarnya, serta potensi untuk bermetastasis ke organ lain (Siegel, 2023). Dalam kondisi normal, sel tubuh mengalami proses pembelahan dan kematian yang teratur untuk menjaga keseimbangan jaringan. Namun, pada kanker, mekanisme regulasi tersebut terganggu akibat perubahan genetik dan epigenetik, sehingga sel terus berkembang tanpa kontrol. Kanker hingga saat ini masih menjadi salah satu penyebab utama kematian di dunia, dengan angka morbiditas dan mortalitas yang terus meningkat setiap tahunnya (Ridansyah, 2025).

Kanker hepar adalah sekelompok keganasan yang heterogen secara patologis, kelompok ini terdiri dari *hepatocellular carcinoma* (HCC), *intrahepatic cholangiocarcinoma* (iCCA), neoplasma kistik musinosa, neoplasma empedu papiler intraduktal, hepatoblastoma pada anak-anak, angiosarkoma, dan jenis lainnya, dengan etiologi dasar dan mekanisme karsinogenik yang berbeda (Ferenci, 2010). *Hepatocellular carcinoma* dan iCCA merupakan jenis kanker hepar terbanyak. Insidensi kanker hepar dari tahun 1950 hingga 2015 meningkat hingga 75%. Tahun 2020, kanker hepar menempati urutan keenam kasus kanker terbanyak dan urutan kedua penyebab kematian terbanyak akibat kanker di dunia. Kanker hepar menempati urutan keempat kanker terbanyak di Indonesia dengan 21.392 kasus baru dan urutan keempat penyebab kematian terbanyak akibat kanker dengan angka kematian mencapai 20.920 jiwa. Etiologi utama kanker hepar diantaranya infeksi virus hepatitis B, hepatitis C, konsumsi alkohol, paparan aflatoxin, obesitas, dan beberapa penyakit genetic (Hasan, 2023). Insidensi kanker hepar dan prevalensi infeksi HBV dan HCV sangat tinggi di Asia Timur, Asia Tenggara, dan Afrika. Penyakit keturunan yang dapat meningkatkan resiko terjadi kanker hepar

adalah hemokromatosis, defisiensi α -1-antitripsin, porfiria intermiten akut, dan porfiria cutanea tarda (Zakiyyah et al., 2024).

Terdapat perubahan beberapa genetik somatik yang ditemukan pada HCC, diantaranya pada gen yang berperan dalam perkembangan kanker (TP53, MYC, dan CTNNB1 [β -catenin]), regulasi siklus sel (CCND1, CDKN2A, dan RB1), stabilitas telomer (TERT), regulasi epigenetik (IDH1 dan IDH2), dan pemodelan ulang kromatin (ARID1, ARID2, MLL, BAP, dan EZH2). Banyak dari mutasi ini mengubah ekspresi atau aktivitas produk gen, menyebabkan pembelahan sel yang tidak teratur yang memicu hepatokarsinogenesis (Siwi, 2020). Terdapat berbagai aktivitas abnormal yang terjadi pada hepatokarsinogenesis yang menyebabkan regulasi proliferasi sel dan apoptosis terganggu, diantaranya: (1) peningkatan TERT menyebabkan aktivitas telomer meningkat dan gangguan sinyal WNT/ β -catenin menyebabkan meningkatnya β -catenin dan menginduksi progresi siklus sel fase G1 menuju S, (2) peningkatan ekspresi NF- κ B yang berikatan dengan Cyclin D1 sehingga menginduksi progresi siklus sel fase G1 menuju S, dan menghambat aktivitas p53, (3) mutasi pada p53 sehingga terjadinya penurunan P21, BAX, CD95 (Fas), dan PERP sehingga cell cycle arrest dan DNA repair terganggu, (4) dan lain-lain. Salah satu terapi kanker hepar adalah kemoterapi, tetapi kemoterapi memiliki efek samping dan resistensi yang tinggi sehingga efektivitas kemoterapi masih rendah (Chittenden, 2022).

Salah satu strategi terapi kanker yang saat ini banyak dikembangkan adalah dengan menargetkan proses apoptosis, yaitu mekanisme kematian sel terprogram yang berperan penting dalam menjaga keseimbangan jumlah sel dalam tubuh. Pada sel kanker, proses apoptosis sering mengalami gangguan sehingga sel menjadi resisten terhadap kematian (Vitale, 2023). Oleh karena itu, induksi apoptosis menjadi salah satu pendekatan penting dalam terapi kanker modern untuk menghambat pertumbuhan dan perkembangan sel kanker. Dalam penelitian kanker hati, penggunaan model sel in vitro seperti HepG2 banyak dilakukan karena sel ini mewakili karakteristik kanker hati dan stabil untuk digunakan dalam pengujian aktivitas sitotoksik maupun mekanisme molekuler. Model ini memungkinkan

peneliti untuk mengevaluasi potensi suatu senyawa dalam menghambat proliferasi sel kanker serta menginduksi apoptosis secara lebih terkontrol (Kizub et al., 2022).

Seiring dengan perkembangan ilmu pengetahuan, pemanfaatan bahan alam sebagai sumber kandidat obat antikanker semakin meningkat. Salah satu kelompok senyawa yang banyak diteliti adalah polifenol. Polifenol diketahui memiliki berbagai aktivitas biologis, seperti antioksidan, antiproliferasi, serta kemampuan dalam menginduksi apoptosis pada sel kanker. Mekanisme ini menjadikan polifenol sebagai salah satu kandidat penting dalam pengembangan agen antikanker berbasis bahan alam (Lubis et al., 2024).

Salah satu tanaman yang berpotensi sebagai sumber senyawa bioaktif adalah *Graptophyllum pictum* atau yang dikenal sebagai daun ungu. Tanaman ini telah lama digunakan dalam pengobatan tradisional dan diketahui mengandung berbagai senyawa aktif, termasuk polifenol, flavonoid, dan senyawa fenolik lainnya (Priyanto, 2024). Beberapa penelitian menunjukkan bahwa daun ungu memiliki aktivitas antioksidan dan potensi farmakologis lainnya. Namun demikian, kajian mengenai aktivitas antikanker tanaman ini, khususnya yang berkaitan dengan mekanisme molekuler, masih terbatas (Arista, 2023).

Berbagai penelitian telah menunjukkan bahwa polifenol mampu menginduksi apoptosis pada sel kanker melalui berbagai jalur, baik intrinsik maupun ekstrinsik. Mekanisme ini melibatkan regulasi protein pro-apoptotik dan anti-apoptotik serta aktivasi caspase. Meskipun demikian, hubungan spesifik antara kandungan polifenol dalam daun ungu dengan kemampuan induksi apoptosis pada sel kanker hati masih belum banyak dieksplorasi secara mendalam (Shrestha et al., 2024).

Berdasarkan uraian tersebut, terdapat kesenjangan penelitian (research gap) yang menunjukkan bahwa studi mengenai ekstrak kaya polifenol dari daun ungu sebagai agen antikanker, khususnya dalam menginduksi apoptosis pada sel HepG2, masih sangat terbatas. Selain itu, penelitian sebelumnya umumnya belum menitikberatkan pada analisis mekanisme aksi secara spesifik dan belum menggunakan pendekatan ekstrak yang terstandarisasi berdasarkan kandungan polifenol. Oleh karena itu, penelitian ini menjadi penting untuk dilakukan guna mengkaji aktivitas antikanker ekstrak kaya polifenol daun ungu melalui mekanisme

induksi apoptosis pada sel HepG2. Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan kontribusi ilmiah dalam pengembangan agen antikanker berbasis bahan alam yang lebih efektif, aman, dan memiliki dasar mekanisme molekuler yang jelas.

1.2 Rumusan Masalah

Adapun rumusan masalah untuk penelitian ini adalah :

- a. Apakah ekstrak kaya polifenol daun wungu (*Graptophyllum pictum*) memiliki aktivitas antikanker terhadap sel HepG2?
- b. Apakah ekstrak kaya polifenol daun wungu (*Graptophyllum pictum*) mampu menginduksi apoptosis pada sel kanker hati HePG2?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Untuk menganalisis aktivitas antikanker ekstrak kaya polifenol daun wungu (*Graptophyllum pictum*) terhadap sel kanker hati (HepG2) melalui mekanisme induksi apoptosis.

1.3.2 Tujuan Khusus

Adapun tujuan khusus dari penelitian ini adalah :

- a. Untuk mengevaluasi aktivitas sitotoksik ekstrak kaya polifenol daun wungu (*Graptophyllum pictum*) terhadap sel HepG2.
- b. Untuk menganalisis kemampuan ekstrak kaya polifenol daun wungu (*Graptophyllum pictum*) dalam menginduksi apoptosis pada sel HepG2.

1.4 State of the Art

Penelitian tentang polifenol sebagai agen antikanker menunjukkan potensi dalam menghambat proliferasi dan menginduksi apoptosis pada sel kanker, termasuk pada model HepG2. Daun wungu (*Graptophyllum pictum*) diketahui mengandung senyawa fenolik, namun kajian aktivitas antikankernya masih terbatas dan umumnya belum menitikberatkan pada mekanisme molekuler serta belum

menggunakan ekstrak terstandarisasi. Oleh karena itu, penelitian ini berfokus pada penggunaan ekstrak kaya polifenol yang terstandarisasi untuk mengevaluasi aktivitas antikanker melalui induksi apoptosis pada sel HepG2.

1.5 Hipotesis

Adapun hipotesis dari penelitian ini adalah :

- a. Ekstrak kaya polifenol daun wungu (*Graptophyllum pictum*) memiliki aktivitas antikanker terhadap sel HepG2.
- b. Ekstrak kaya polifenol daun wungu (*Graptophyllum pictum*) mampu menginduksi apoptosis pada sel HepG2.

1.6 Manfaat Penelitian

Adapun manfaat dari penelitian ini adalah :

- a. Penelitian ini diharapkan dapat memberikan kontribusi ilmiah dalam pengembangan ilmu biomedis, khususnya terkait potensi senyawa polifenol dari daun wungu (*Graptophyllum pictum*) sebagai agen antikanker. Selain itu, penelitian ini juga memperkaya pemahaman mengenai mekanisme induksi apoptosis pada sel kanker hati (HepG2) sebagai salah satu target terapi kanker modern.
- b. Penelitian ini diharapkan dapat menjadi dasar dalam pengembangan bahan alam, khususnya daun wungu, sebagai kandidat terapi antikanker yang lebih efektif dan aman. Hasil penelitian ini juga dapat menjadi referensi bagi peneliti selanjutnya dalam pengembangan obat berbasis polifenol serta mendukung pemanfaatan tanaman obat tradisional secara ilmiah.
- c. Penelitian ini dapat menjadi sumber referensi dan bahan pembelajaran bagi mahasiswa dan peneliti di bidang farmasi, biomedis, dan ilmu kesehatan lainnya, khususnya terkait penelitian aktivitas antikanker berbasis bahan alam dan pendekatan mekanisme molekuler.