

## **I. PENDAHULUAN**

### **A. Latar Belakang dan Masalah**

Kanker payudara merupakan tumor ganas yang tumbuh di dalam jaringan payudara. Kanker ini bisa tumbuh dalam kelenjar susu, saluran susu, jaringan lemak, maupun jaringan ikat payudara. Di Asia, insiden kanker payudara mencapai 20 orang per 100.000 penduduk. Di Indonesia, kanker payudara menduduki peringkat kedua setelah kanker leher rahim yang menyerang wanita. Penderita kanker payudara membutuhkan perhatian khusus karena sebagian besar penderitanya berakhir dengan kematian (Da'i *et al.*, 2007).

Pengobatan kanker payudara dapat dilakukan dengan terapi radiasi, pembedahan, dan kemoterapi, atau gabungan diantaranya. Terapi radiasi dapat merusak sel sehat di sekitar sel kanker. Pembedahan dapat mengakibatkan sel kanker menyebar ke bagian lain melalui pembuluh darah. Terapi kemoterapi dapat mengakibatkan sel kanker bermutasi hingga sulit untuk dihancurkan (Awwanah, 2008). Masalah lain yang ditemui dalam pengobatan kanker adalah mahal dan rumitnya pengobatan, efek samping yang ditimbulkan, lamanya waktu pengobatan, dan prognosis yang rendah pada berbagai kasus. Efek samping pengobatan kanker payudara dengan kemoterapi dapat berupa kerontokan rambut, pusing, mual, muntah, gangguan jantung, penurunan kemampuan pertahanan

tubuh, penurunan jumlah sel darah putih, dan kematian (Hahn and Payne, 2003). Oleh karena itu, perlu dicari obat baru yang dapat menyembuhkan penyakit tersebut secara efektif, aman, dan tidak menimbulkan efek samping.

Buah makasar (*Brucea javanica*) merupakan tanaman obat yang banyak digunakan untuk menyembuhkan penyakit malaria, disentri, demam berdarah, dan kanker. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa tanaman ini banyak mengandung senyawa quasinoid yang mempunyai aktivitas sebagai antitumor (Lee *et al.*, 1984; Fukamiya *et al.*, 1992; Rahman *et al.*, 1999). Bruseantin merupakan salah satu senyawa quasinoid yang sudah teruji secara klinis dapat membunuh sel tumor. Senyawa ini mempunyai kemampuan untuk menginduksi terjadinya apoptosis yang mengakibatkan DNA terdegradasi menjadi rantai oligonukleosom (Bedikian *et al.*, 1979; Liesmann *et al.*, 1988; Kerr *et al.*, 1972; Duval; Wyllie, 1986; Wyllie, 1980 and Wyllie *et al.*, 1986).

Hasil penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa senyawa brusein-A dari buah makasar pada konsentrasi 0,54  $\mu\text{g/mL}$  dapat menghambat 50% proliferasi sel kanker payudara ( $\text{IC}_{50}$ ), sedangkan nilai  $\text{IC}_{50}$  standar obat cisplatin yaitu 0,43  $\mu\text{g/mL}$  (Ningrum, 2010). Penemuan terhadap senyawa antikanker yang ada selama ini belum dilakukan proses enkapsulasi sehingga stabilitas dan aktivitasnya masih terbatas. Salah satu cara untuk meningkatkan stabilitas dan aktivitas brusein-A sebagai antikanker adalah dengan mengkapsulasikan brusein-A ke dalam senyawa pembawa obat atau *drug carrier* liposom (Huang, 1992; Lasic, 1993).

Liposom adalah suatu vesikel berair yang dikelilingi oleh membran lipid lapis ganda atau multilamellar yang terbentuk secara spontan ketika fosfolipid terdehidrasi dengan sejumlah air. Lipid lapis ganda terbentuk dengan stabil karena mempunyai tingkat energi minimal yang disebabkan bagian hidrofil fosfolipid menjauhi bagian lipofilik dan juga adanya interaksi *van der waals* yang kuat antar rantai asil (Ostro, 1987). Liposom mempunyai membran dua lapis fosfolipid. Oleh karena itu, pembuatan obat kanker payudara dengan bahan aktif brusein-A yang dikapsulasi liposom merupakan metode baru untuk meningkatkan stabilitas dan aktivitasnya dalam membunuh sel kanker payudara.

## **B. Tujuan Penelitian**

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui aktivitas antikanker senyawa brusein-A yang dikapsulasi liposom terhadap sel kanker payudara (T47D) secara *in vitro*.

## **C. Kerangka Pemikiran**

Buah makasar banyak mengandung senyawa quasinoid yang rasanya sangat pahit. Senyawa tersebut mempunyai aktivitas sebagai antitumor (Lee *et al.*, 1984; Fukamiya *et al.*, 1992; Rahman *et al.*, 1999). Bruseatin yang merupakan salah satu komponen quasinoid dari buah makasar secara klinis sudah terbukti sangat efektif dalam membunuh sel tumor (Bedikian *et al.*, 1979; Liesmann *et al.*, 1988). Selain itu, senyawa quasinoid juga efektif untuk menghambat pertumbuhan parasit *Babesia gibsoni* dan parasit *Plasmodium falcifarum* (Subeki *et al.*, 2007).

Brusein-A dari buah makasar merupakan senyawa quasinoid yang mempunyai titik lebur 271-272°C dengan berat molekul 522.54156. Senyawa ini mempunyai kemampuan untuk berikatan dengan DNA sehingga menginduksi terjadinya apoptosis sel kanker. Selama apoptosis terjadi degradasi dan fragmentasi DNA menjadi rantai oligonukleosom sehingga sel kanker menjadi mati (Kerr *et al.*, 1972; Wyllie *et al.*, 1980; Duval dan Wyllie., 1986).

Untuk meningkatkan stabilitas brusein-A agar dapat masuk ke dalam sel diperlukan senyawa pembawa. Salah satu cara adalah dengan mengkapsulasi brusein-A ke dalam liposom. Liposom umumnya dibuat dari lesitin atau fosfatidilkolin dari kedelai (*soya bean phosphatidylcholine*) atau dari kuning telur (*egg yolk phosphatidylcholine*) (Lasic, 1993). Selain fosfatidilkolin, liposom juga dibuat dengan lipid lain untuk meningkatkan stabilitas liposom, misalnya kolesterol atau tetra eter lipid (New, 1991; Sugai *et al.*, 1995). Tetra eter lipid merupakan lipid membran bakteri Archaea yang banyak diteliti sebagai lipid utama pada formulasi liposom per oral, karena stabil pada pH 2. Bakteri Archaea yang sudah banyak diekstrak untuk mendapatkan tetra eter lipid adalah *Thermoplasma acidophilum* dan *Sulfolobus acidocaldarius* (Sugai *et al.*, 1995). Komponen penyusun liposom lainnya adalah kolesterol. Kolesterol adalah sterol yang paling banyak ditemukan pada mamalia dan komponen yang penting dalam membran alami. Kolesterol menyusun liposom melalui interaksi dengan fosfolipid. Inkorporasi kolesterol dalam liposom dapat meningkatkan stabilitas, menurunkan porositas atau kebocoran membrane, dan mencegah agresi liposom.

Penggunaan liposom untuk mengkapsulasi brusein-A memiliki beberapa kelebihan, diantaranya adalah dapat mengarahkan obat pada target tertentu, dapat memperpanjang paparan obat, dan berfungsi sebagai reservoir yang melepas obat dengan perlahan. Liposom juga dapat melindungi obat dari degradasi, metabolis, dan melindungi pasien dari efek samping obat. Oleh karena itu, liposom kemungkinan besar dapat digunakan untuk meningkatkan aktivitas brusein-A sebagai obat kanker payudara.

#### **D. Hipotesis**

Senyawa brusein-A yang dikapsulasi liposom dapat meningkatkan aktivitas antikanker terhadap sel kanker payudara (T47D) secara *in-vitro*.

