

BAB I. PENDAHULUAN

1.1 Latar belakang

Kanker payudara adalah pertumbuhan sel yang tidak normal pada sel kelenjar, saluran kelenjar, maupun jaringan penunjang payudara serta dapat bermetastasis. Kanker payudara merupakan salah satu masalah kesehatan dunia. Hal ini dibuktikan menurut data Globocan, *International Agency for Research on Cancer* (IARC) tahun 2012, kanker payudara adalah kanker dengan persentase kasus baru tertinggi (43,3%) dan persentase kematian tertinggi (12,99%) pada perempuan di dunia (Kemenkes RI, 2014). Di Indonesia kanker payudara menempati posisi kedua setelah kanker serviks. Prevalensinya yaitu 0,5 dari 1000 perempuan (Kemenkes RI, 2015).

Metode yang biasa digunakan untuk terapi kanker payudara yaitu pembedahan, kemoterapi, dan terapi radiasi (Fitriatuzzakiyyah dan Sinuraya, 2017). Ada beberapa kekurangan dari metode tersebut di antaranya, kemoterapi yang mengganggu pembelahan sel yang sering dikaitkan dengan efek samping sistemik yang parah seperti *myelosuppression*, *mucositis*, *alopecia*, dan lainnya. Untuk bedah tumor, dikaitkan dengan sulitnya menghindari kekambuhan yang tinggi dan hanya cocok untuk tumor yang terlokalisasi. Oleh karenanya terapi radiasi dapat menjadi pilihan dari pada terapi lainnya (Zhang *et al.*, 2018). Terapi radiasi terdapat dua jenis yaitu radiasi nonionik dengan energi $I_0 < 12$ eV berupa radiasi IR, UV, Visibel dan radiasi pengion dengan energi $I_0 > 12$ eV yang berupa sinar x dan gamma. Beberapa efek samping telah dilaporkan pada terapi radiasi berenergi tinggi seperti toksisitas kulit akut, komplikasi SSP, kserostomia dan hiposaliva, serta menginduksi kelainan jantung (Fitriatuzzakiyyah dan Sinuraya, 2017). Oleh karena itu pengembangan terapi baru yang aman, kuat, dan hemat biaya menjadi prioritas dalam penelitian lebih lanjut. Salah satu di antaranya adalah terapi radiasi seperti *Photodynamic Therapy* (PDT). Keamanan PDT telah diketahui secara nyata dimana komponen PDT seperti cahaya yang digunakan berenergi rendah yakni $I_0 < 12$ eV, selain itu fotosensitizer seperti *phthalocyanine* aman digunakan karena strukturnya yang mirip dengan

hemoglobin, klorofil dan vitamin B12 (Fitriatuzzakiyyah dan Sinuraya, 2017; Staicu *et al.*, 2013).

PDT adalah jenis fotokemoterapi yang membutuhkan cahaya, fotosensitizer, dan oksigen molekuler untuk pengobatan. Fotosensitizer mutlak diperlukan pada terapi ini karena merupakan senyawa yang digunakan untuk pengobatan kanker maupun nonkanker yang didasarkan pada fotoaktivasi senyawa (Tjahjono, 2006). Selain itu PDT merupakan terapi yang menjanjikan untuk pengobatan karena oksigen singlet yang dihasilkan oleh proses fotosensitisasi diyakini sebagai reaktif oksigen sitotoksik utama yang sangat tergantung dari perilaku fotosensitizer (Jiang *et al.*, 2011). Terapi ini memiliki keuntungan yang menjanjikan karena dapat menghancurkan sel-sel tumor secara aktif namun tidak merusak jaringan normal yang ada di sekitarnya, serta dapat mengobati sebagian besar patologi seperti kanker, tumor, psoriasis, penyakit displatik, dan infeksi (Singh dan Ravindra, 2010). Meskipun demikian tidak menutup kemungkinan terpaparnya sel normal oleh fotosensitizer yang dapat menyebabkan kerusakan sel normal saat tanpa penyinaran. Oleh karena itu untuk memastikan keamanannya maka fotosensitizer harus memiliki aktifitas yang rendah tanpa penyinaran (*dark toxicity*) dan aktifitas PDT yang tinggi.

Terdapat tiga generasi senyawa fotosensitizer. Generasi pertama porfirin dan turunan dari hematoporfirin berupa fotofrin. Pada generasi ini terdapat kelemahan yaitu menimbulkan fototoksisitas kulit yang signifikan dan berkepanjangan, rendahnya koefisien atenuasi, dan panjang gelombang aktivasinya terlalu pendek. Sehingga munculah generasi kedua untuk mengatasi kelemahan tersebut. Contoh fotosensitizer pada generasi ini yaitu *phthalocyanine*. Sedangkan generasi ketiga berupa antibodi monoklonal dan liposom. Generasi ini masih sangat terbatas (Zhang *et al.*, 2018; Tedesco *et al.*, 2003; Santosa dan Limantara, 2010).

Phthalocyanine dapat diperoleh dari sintesis berbagai senyawa dan memiliki fungsi utama sebagai pigmen atau zat warna (Bonnett, 2000). *Phthalocyanine* merupakan produk kondensasi empat unit isoindol. Dilihat dari segi strukturnya *phthalocyanine* mirip dengan porfirin yang memiliki

struktur alami seperti haemoglobin, klorofil, dan vitamin B12 (Staicu *et al.*, 2013). *Phthalocyanine* menjadi pilihan sensitizer yang akan digunakan karena sifat pigmen dan elektroaktifnya, selain itu merupakan satu-satunya *macrocycles* yang diproduksi secara komersial dalam jumlah ton yang mempunyai kromofor dengan ikatan yang kuat sekitar 700 nm (Bonnett, 2000). Sehingga *phthalocyanine* memiliki sifat penetrasi jaringan yang lebih besar, dan fotosensitisasi oksigen singlet yang memuaskan (Sakamoto dan Ohno-Okumura, 2009).

Turunan *phthalocyanine* berupa logam *phthalocyanine* telah terbukti sebagai fotosensitizer yang menjanjikan karena penyerapannya yang semakin kuat. Logam *phthalocyanine* adalah kunci keberhasilan yang baru-baru ini ditemukan pada terapi PDT. Logam *phthalocyanine* memiliki absorpsi terkuat di daerah visibel. Beberapa hasil turunan dari *phthalocyanine* yang termetalisasi yaitu Cu, Ni, Fe, Al, Zn, Au, Ag, Co, Mn, Mg, dan lain-lain (Staicu *et al.*, 2013; Sakamoto and Ohno-Okumura, 2009). *Phthalocyanine* termetalisasi yang dipilih sebagai subyek pada penelitian ini adalah *cobalt (II) phthalocyanine*. *Cobalt (II) phthalocyanine* adalah contoh logam yang khas di antara yang lain karena memiliki pita serapan yang tinggi sekitar 670 nm sehingga sifat penetrasi ke dalam jaringan lebih maksimal, dan tidak termasuk kemungkinan pembentukan dimer pada rentang konsentrasi kecil. Dimerisasi dalam larutan merupakan kelemahan yang serius yang dapat mempengaruhi efektifitas senyawa dalam menghasilkan spesimen aktif (Staicu *et al.*, 2013).

Studi terdahulu menunjukkan bahwa *cobalt (II) phthalocyanine* diprediksi secara fotofisika berpotensi sebagai fotosensitizer pada terapi PDT karena menghasilkan oksigen singlet (Staicu *et al.*, 2013). Selain itu pada penelitian sebelumnya telah dilakukan karakteristik fisikokimia senyawa *cobalt (II) phthalocyanine*. Dalam penelitian tersebut *cobalt (II) phthalocyanine* berpotensi sebagai fotosensitizer untuk PDT (Hasanah, 2019). Kemudian aktivitas *cobalt (II) phthalocyanine* ataupun konjugasinya dengan *alpha-fetoprotein* (AFP) dengan campuran asam askorbat diketahui berpotensi dalam membunuh kanker ovarium dan human T-lymphoblastoma QOS cells

(Severin *et al.*, 1997). Selanjutnya aktivitas *cobalt (II) phthalocyanine* yang disubstitusi dengan 1,4,7-*trioxanonyl* berpotensi pada kanker sel T-leukimia (CEM) dan kanker servix (Hela) (Sobotta *et al.*, 2016). Dalam studi terdahulu belum pernah dibuktikannya potensialitas *cobalt (II) phthalocyanine* terhadap sel kanker payudara (T47D) mengingat bahwa kanker payudara merupakan penyakit kedua tertinggi di Indonesia setelah kanker serviks. Oleh karena itu pada kali ini akan dilakukan penelitian uji aktivitas antikanker *cobalt (II) phthalocyanine* terhadap sel kanker payudara (T47D) secara PDT.

1.2 Perumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang tersebut, maka dapat dirumuskan masalah sebagai berikut, yaitu:

1. Bagaimana aktivitas *cobalt (II) phthalocyanine* sebagai fotosensitizer pada sel kanker payudara T47D?
2. Apakah *cobalt (II) phthalocyanine* memiliki aktivitas sitotoksik terhadap sel kanker payudara T47D dalam keadaan tanpa cahaya?
3. Bagaimanakah perbedaan waktu inkubasi uji aktivitas PDT terhadap efek sitotoksik sel kanker payudara (T47D)?

1.3 Tujuan Penelitian

1. Untuk mengetahui kemampuan toksisitas senyawa *cobalt (II) phthalocyanine* terhadap sel kanker payudara TA7D.
2. Untuk mengetahui aktivitas dari *cobalt (II) phthalocyanine* sebagai fotosensitizer pada sel kanker payudara T47D.
3. Untuk mengetahui perbedaan waktu inkubasi uji aktivitas PDT terhadap efek sitotoksik sel kanker payudara (T47D).

1.4 Manfaat Penelitian

1. Memberikan pengetahuan bahwa senyawa *cobalt (II) phthalocyanine* dapat digunakan sebagai fotosensitizer pada sel kanker payudara T47D.
2. Memberikan pemahaman mengenai kemampuan toksisitas senyawa *cobalt (II) phthalocyanine* terhadap sel kanker payudara T47D.
3. Memberikan pemahaman mengenai perbedaan waktu inkubasi uji aktivitas PDT terhadap efek sitotoksik sel kanker payudara (T47D)