

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Kanker merupakan sekelompok penyakit yang ditandai dengan tidak terkendalinya pertumbuhan dan penyebaran sel-sel abnormal. Jika penyebaran tidak dikontrol, dapat mengakibatkan kematian. Kanker ini disebabkan oleh faktor eksternal (tembakau, bahan kimia, radiasi, dan organisme menular) dan faktor internal (mewarisi mutasi, hormon, kondisi kekebalan tubuh, dan mutasi-mutasi yang terjadi dari metabolisme). Faktor penyebab akan bertindak bersama atau secara berurutan untuk menjadi kanker ganas (American Cancer Society, 2011).

Berdasarkan estimasi Globocan, *International Agency for Research on Cancer* (IARCH) yang merilis perkiraan terbaru tentang beban global kanker pada tahun 2018 terdapat 36 jenis kanker di 185 negara. Dan diperkirakan beban kanker meningkat menjadi 18.1 juta kasus baru dan 9,6 juta kematian ditahun 2018. Jenis kanker utama pada tahun 2018 adalah kanker paru-paru, payudara, dan kolorektum. Ketiga jenis kanker ini bertanggung jawab atas sepertiga dari insiden kanker dan beban mortalitas di seluruh dunia. Kanker juga menjadi penyebab kematian kedua secara global (WHO, 2018). Di Indonesia, prevalensi penyakit kanker juga cukup tinggi. Sedangkan di Indonesia, berdasarkan data Riset Kesehatan Dasar (Riskesmas) tahun 2018, prevalensi tumor/kanker sebesar 1.8 per 1000 penduduk, atau sekitar 478.8000 orang. Sehingga kanker masih menjadi penyebab kematian tertinggi di Indonesia (Riskesmas, 2018).

Seperti telah diketahui bersama bahwa sampai saat ini terapi kanker yang biasa dilakukan adalah kemoterapi, radiasi, dan pembedahan. Ketiga metode konvensional tersebut dapat menyebabkan kerusakan jaringan sehat atau pembasmian kanker yang tidak tuntas. Sehingga angka

kematian yang terjadi pada penderita kanker yang diterapi melalui tiga cara terapi tersebut masih cukup tinggi (Sebastian, 2017).

Hasil kemoterapi yang dilaksanakan saat ini, kadang-kadang hanya memperlambat kematian, namun jarang dapat menyembuhkan penderita kanker secara keseluruhan. Kemoterapi meliputi pemberian obat-obat antineoplastik yang dapat menimbulkan regresi tumor dan menghalangi metastasis. Setiap pemberian preparat kemoterapi hanya akan menghancurkan sebagian sel tumor. Oleh karena itu, untuk menghasilkan regresi tumor, pemberian preparat harus diulang sampai beberapa kali. Kemoterapi menyebabkan sejumlah efek merugikan yang mencerminkan mekanisme kerja obat. Meskipun agen antineoplastik bersifat toksik pada sel kanker, namun obat tersebut dapat menyebabkan perubahan dalam jaringan normal, khususnya jaringan dengan sel-sel yang berproliferasi (Kowalak *et al.*, 2002). Radioterapi dalam pengobatan penyakit kanker juga masih memiliki keterbatasan, terjadinya kekambuhan lokal dan metastasis sering terjadi setelah terapi radiasi yang sebagian besar disebabkan oleh perkembangan radioresistensi melalui deregulasi siklus sel, apoptosis, dan inhibisi mekanisme perbaikan kerusakan DNA (Kaliberov, 2012).

Terapi konvensional yang digunakan untuk pengobatan penyakit kanker tersebut sampai saat ini belum memberikan hasil yang memuaskan, maka perlu cara pendekatan baru dalam pengobatan penyakit kanker agar dapat menyembuhkan penyakit tanpa menimbulkan efek samping yang kurang memuaskan dan tidak berbahaya bagi penderita.

Salah satu metode terapi kanker yang baru adalah terapi fotodinamik (*Photodynamic Therapy* atau PDT). PDT adalah pengobatan yang menggunakan obat nontoksik (fotosensitizer) yang secara farmakologi aktif hanya setelah terpapar cahaya. Reaksi PDT menghasilkan oksigen singlet ($^1\text{O}_2$) dan *reactive oxygen species* (ROS) yang secara selektif menghancurkan sel tumor (Li *et al.*, 2012). Tetrapirrol makrosiklik

diketahui aktif sebagai obat (fotosensitizer) untuk pengobatan penyakit kanker secara PDT (Maiya, 2000).

Fotosensitizer pertama yang digunakan untuk terapi kanker adalah fotofrin. Dimana sebagian besar fotosensitizer yang digunakan dalam terapi kanker didasarkan pada struktur tetrapireol makrosiklik mirip dengan porfirin yang terkandung dalam hemoglobin. Meskipun fotofrin masih merupakan fotosensitizer yang paling banyak digunakan, produk ini memiliki banyak kelemahan antara lain: fotosensitivitas kulit yang tahan lama, absorpsi yang relatif rendah pada daerah 630 nm dan hanya mampu menghancurkan sel kanker yang terdapat pada permukaan jaringan seperti di permukaan kulit atau selaput lendir (Agostinis *et al.*, 2012).

Phthalocyanine menjadi salah satu fotosensitizer generasi kedua yang merupakan senyawa tetrapireol makrosiklik dengan empat unit gugus isoindol yang dihubungkan oleh atom nitrogen. *Phthalocyanine* memiliki pita absorpsi kuat di sekitar 670 nm yang dapat lebih bergeser ke arah panjang gelombang sampai 760 nm. Selain itu, senyawa ini memiliki intensitas pada pita Q1 band yang lebih intensif daripada puncak solet. Penelitian terdahulu membuktikan bahwa pergeseran batokromik ini dapat meningkatkan penetrasi ke dalam jaringan (Santosa, 2008). Senyawa ini stabil, memiliki kemampuan menyerap cahaya yang baik, dan telah digunakan sebagai sensor kimia, semikonduktor, optik nonlinear, dan agen fotodinamik. *Phthalocyanine* telah diidentifikasi sebagai induser kuat dan terakumulasi dalam sel-sel tumor, dimana mereka menstimulasi *photodamage* dalam berbagai model tumor. *Phthalocyanine* telah dikaitkan dengan induksi jalur apoptosis dan nekrotik, meningkatkan kematian sel melalui translokasi p38 ke mitokondria, fosforilasi BCL2 atau CL-X2, melalui fasilitas pelepasan sitokrom C dari mitokondria, pembelahan PARP mediasi caspase, dan penghambatan jalur P13/Akt/mTOR (Whitacre *et al.*, 2000, Velloso *et al.*, 2012).

Senyawa fotosensitizer dalam keadaan bebas atau tunggal hanya memiliki efek pembunuhan sel tumor yang sangat lemah. Sehingga

dibutuhkan penambahan logam pada senyawa fotosensitizer. Penambahan logam ini akan memperpanjang masa triplet seperti pada logam magnetik Al, Zn, yang akan meningkatkan fototoksitas. Sebaliknya, logam paramagnetik seperti Cu, Co, Ni, Fe, Cr, Pd mengintensifkan *intersystem crossing* (ISC) dan mempersingkat masa status triplet (Rosenthal, 1991).

Untuk mengetahui kemampuan dari senyawa *cobalt (II) phthalocyanine* sebagai fotosensitizer, maka pada penelitian akan dilihat karakteristik fisikokimianya. Oleh sebab itu tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui potensi dari senyawa *cobalt (II) phthalocyanine* sebagai fotosensitizer untuk terapi kanker secara PDT yang akan dilihat dari sifat fisikokimia dan kestabilannya.

B. Perumusan Masalah

Apakah senyawa *cobalt (II) phthalocyanine* memiliki karakteristik fisikokimia yang mampu dijadikan sebagai obat terapi kanker secara fotodinamik yang meliputi prediksi absorpsi, karakter spektrum absorpsi, absorpsi molar, spektrum fluoresensi, *quantum yield* fluoresensi, *quantum yield* singlet oksigen serta kestabilan yang baik pada kondisi paparan cahaya matahari di suhu ruang?

C. Tujuan Penelitian

Mengetahui karakteristik fisikokimia senyawa *cobalt (II) phthalocyanine* yang meliputi prediksi absorpsi, karakter spektrum absorpsi, absorpsi molar, spektrum fluoresensi, *quantum yield* fluoresensi, *quantum yield* singlet oksigen serta pengaruh cahaya matahari di suhu ruang terhadap stabilitas senyawa *cobalt (II) phthalocyanine* sehingga dapat diketahui kemampuannya sebagai kandidat obat terapi kanker secara fotodinamik.

D. Manfaat Penelitian

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan kontribusi yang sangat berarti bagi pengembangan ilmu pengetahuan dan teknologi khususnya di bidang farmasi dan kedokteran, dan dalam jangka panjang diharapkan akan membantu masyarakat dalam memperoleh kemudahan diagnosis dan terapi kanker.

