

BAB I. PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Likopen termasuk metabolit sekunder golongan karotenoid, yaitu suatu karotenoid pigmen merah terang yang banyak ditemukan dalam buah tomat dan buah-buahan lain yang berwarna merah. Likopen memiliki aktivitas antioksidan tertinggi dibandingkan karotenoid lainnya seperti α -karoten, β -karoten, zeaxanthin dan lutein (Chauhan *dkk.* 2011). Asupan makanan dari produk buah tomat yang mengandung likopen terbukti mampu mengurangi resiko penyakit kronis seperti mencegah penyakit kardiovaskular, diabetes, osteoporosis, infertilitas dan kanker (Di Mascio P *dkk.*, 1989).

Likopen mempunyai sifat kelarutan yang terbatas dalam air, tetapi larut dalam minyak dan sensitif terhadap cahaya dan panas, memiliki ketersediaan hayati yang rendah (Anh Ha, et al, 2015). Likopen lebih *bioavailable* jika melalui proses pengolahan, formasi isomer Cis selama proses dan penyimpanan dapat meningkatkan aktivitas biologinya, sehingga banyak penelitian menggunakan likopen yang diekstrak dari produk olahan makanan untuk menguji aktivitas biologinya. Penelitian sebelumnya telah menguji ekstrak likopen dari produk olahan tomat terhadap apoptosis, ekspresi TP53, Bax, Bcl-2 pada kanker prostat, hasilnya menunjukkan bahwa likopen dari 4 produk olahan tomat menghambat *viability cell*, meningkatkan apoptosis dan mengatur kadar *ekspresi transcriptional* TP53, Bax dan Bcl-2 sel kanker prostat (Soares, *et al.*, 2017). Penelitian tentang efek likopen terhadap *viability cell* pada beberapa *cell line*

kanker manusia menggunakan *MTT Assay* juga sudah dilakukan, menunjukkan bahwa potensi antikanker dari likopen terhadap *viability cell* tergantung pada waktu pemaparan dan dosis yang digunakan (Teodoro, *et al*, 2012).

Dalam banyak penelitian, likopen dianggap sebagai antioksidan kuat yang melewati BBB (*Blood Brain Barrier*) karena sifat lipofiliknya. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa likopen melindungi dari beberapa penyakit neurodegeneratif yang berhubungan dengan kerusakan oksidatif. Dalam penelitian yang dilakukan oleh Hwang. *et al*, menyebutkan bahwa likopen dapat menekan apoptosis neuron melalui kapasitas antioksidannya, stimulasi amiloid- β meningkatkan indeks apoptosis termasuk peningkatan rasio Bax/Bcl-2, aktivasi caspase-3, dan ekspresi p53, hasilnya menunjukkan bahwa likopen menghambat apoptosis neuron yang disebabkan oleh induksi amiloid- β , sehingga likopen berpotensi untuk pencegahan dan pengobatan komplementer alzheimer (Hwang, *et al*, 2017).

Likopen dan golongan karotenoid lainnya berpermeasi ke dalam sel kelenjar adrenal, ginjal, jaringan adipose, limpa, paru-paru, dan organ-organ reproduksi secara difusi pasif. Isomer *cis* dari likopen lebih larut dalam minyak dan pelarut hidrokarbon, lebih mudah bergabung dengan lipoprotein maupun struktur lipid seluler sehingga lebih mudah masuk ke dalam sel. Sistem penghantaran nanoemulsi menjadi salah satu pilihan yang cocok untuk likopen karena sifatnya yang non polar, mudah teroksidasi, penyerapan likopen ke dalam globul nanoemulsi akan memberikan proteksi terhadap faktor ketidakstabilan likopen.

Nanoemulsi merupakan salah satu contoh nanoteknologi yang merupakan sistem penghantaran obat baru, ada banyak penelitian yang fokus pada cara pemberian obat langsung ke jaringan tumor. Penghantaran obat mengalami banyak tahap yang terdiri dari memasuki tubuh, melewati aliran darah ke sel kanker (R.E Serda, et al, 2011, J.Wright, 2014). Produk nanoteknologi atau nanopartikel lainnya adalah liposom, misel, nanokapsul, nanokristal yang saat ini menjadi pilihan dalam terapi kanker.

Nanoemulsi adalah sediaan yang merupakan dispersi transparan dari minyak dan air yang distabilisasi oleh interfisial film molekul surfaktan serta ko-surfaktan dan memiliki ukuran droplet kurang dari 100 nm (Syafiq, 2007). Nanoemulsi memiliki keuntungan antara lain dapat meningkatkan absorpsi, membantu melarutkan obat yang bersifat lipofilik, meningkatkan bioavailabilitas, dapat digunakan untuk pemberian obat rute oral, topikal, dan intravena, tidak menimbulkan masalah inheren, kringing, flokulasi, koalesen, dan sedimentasi, memiliki tegangan permukaan, dan energi bebas yang rendah menjadikan nanoemulsi sebagai sistem transport yang efektif, membutuhkan jumlah energi yang relatif sedikit, dan stabil secara termodinamik (Kumar & Soni, 2017). Matriks nanoemulsi adalah sistem penghantaran obat yang dapat diberikan melalui injeksi intravena atau rute lain, sebagai target sistem penghantaran obat yang menghantarkan zat aktif ke sel kanker /reseptor yang dituju.

Penggunaan komputasi dalam bidang penelitian kimia adalah trend baru dalam pengembangan obat baru seperti menggunakan *Artificial Intelligence (AI)*, *database* dan *big data*, dengan demikian dapat membantu memahami sifat sifat

suatu senyawa jauh lebih cepat dan efektif dalam menapis calon obat baru (Idakwo et al., 2018). Pemodelan interaksi antar zat dan target biologi memberikan gambaran awal tentang sifat fisika-kimia, efek toksikologi dan potensi target obat menggunakan metode komputasi (*Machine Learning*).

Berdasarkan hal di atas dilakukan penelitian tentang simulasi docking likopen untuk memprediksi ikatan obat dan afinitas binding, data-data potensi target berupa enzim, protein dan makromolekul, diharapkan dengan menggunakan metode komputasi efek dan target spesifik likopen dapat digali lebih dalam sebelum dilakukan uji *in vitro* dan *in vivo*, kemudian dilakukan fraksinasi likopen dari buah tomat dengan pelarut heksan dan kloroform, karakterisasi, pengujian fraksi buah tomat yang mengandung likopen sebagai antikanker secara *in vitro* menggunakan sel Hela, DU145 dan T47D dengan metoda MTT. Prinsip uji sitotoksisitas metode MTT adalah kemampuan sel hidup mereduksi garam MTT [3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolium bromida] menjadi kristal formazan berwarna ungu yang tidak larut air. Kemampuan mereduksi ini ditunjukkan oleh enzim suksinat tetrazolium yang termasuk dalam rantai respirasi dalam mitokondria pada sel yang *viable* sel hidup (Chapdelaine, 2006). Selanjutnya dilakukan optimasi formula nanoemulsi fraksi buah tomat yang mengandung likopen menggunakan fase minyak *Virgin Coconut Oil* (VCO), surfaktan Tween 80 dan PEG 400 sebagai kosurfaktan.

1.2 Rumusan Masalah

1. Bagaimana sifat fisiko kimia, prediksi ADME dan interaksi likopen dengan target molekul sel kanker
2. Bagaimana hasil Uji MTT Assay fraksi heksan dan fraksi kloroform pada sel Hela, sel prostat (DU 145) dan sel payudara (T47D)
3. Apakah fraksi heksan dan kloroform buah tomat yang mengandung likopen dapat diformulasi dalam bentuk nanoemulsi

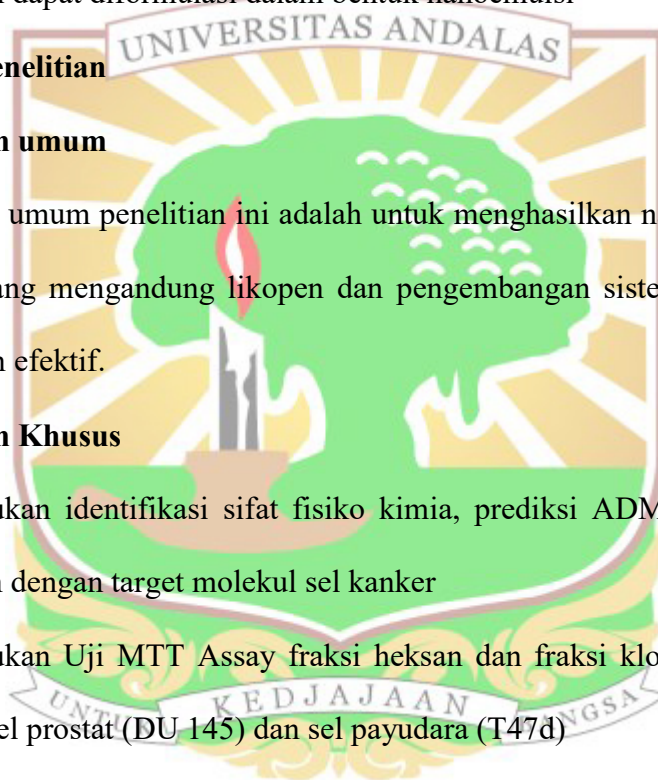
1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan umum

Tujuan umum penelitian ini adalah untuk menghasilkan nanoemulsi fraksi buah tomat yang mengandung likopen dan pengembangan sistem penghantaran yang stabil dan efektif.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Melakukan identifikasi sifat fisiko kimia, prediksi ADME dan interaksi likopen dengan target molekul sel kanker
2. Melakukan Uji MTT Assay fraksi heksan dan fraksi kloroform pada sel Hela, sel prostat (DU 145) dan sel payudara (T47d)
3. Melakukan optimasi formula nanoemulsi fraksi buah tomat yang mengandung likopen



1.4 Manfaat Penelitian

1. Dapat memberikan sumbangan ilmiah tentang mekanisme kerja likopen sebagai terapi kanker
2. Bagi pembuat kebijakan diharapkan dapat menjadikan hasil penelitian ini sebagai bahan referensi untuk pertimbangan dalam mengembangkan tanaman obat terutama yang terkait dengan terapi pada kanker
3. Bagi praktisi diharapkan hasil penelitian ini dapat memberi manfaat berupa penggunaan alternatif obat dari buah tomat dalam rangka memecahkan masalah dalam penanganan kanker.

