

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Kanker merupakan suatu kondisi ketika sebagian sel tubuh kehilangan mekanisme pengendalian pertumbuhan normal sehingga mengalami pembelahan terus-menerus dan berpotensi menyebar ke jaringan maupun organ lain melalui proses metastasis (1,2). Kanker payudara merupakan jenis kanker yang paling sering diderita perempuan yang merupakan keganasan pada jaringan payudara yang berasal dari epitel duktus maupun lobulus (3). Menurut GLOBOCAN 2022, sekitar 20 juta kasus baru kanker dengan 9,7 juta kematian di dunia, di mana di Indonesia sendiri kanker payudara menempati urutan pertama dengan 66.271 kasus dan 22.598 kematian (3,4). Tingginya angka kejadian ini menunjukkan ancaman serius bagi kesehatan masyarakat, terutama karena penanganan di Indonesia masih menghadapi kendala seperti keterbatasan akses pemeriksaan dini, rendahnya kesadaran masyarakat, serta keterbatasan terapi konvensional yang berbiaya tinggi dan memiliki efek samping berat karena kurang selektif dalam membedakan sel kanker dengan sel normal (3,5).

Salah satu tanaman obat tradisional menjadi salah satu alternatif pengobatan kanker yang digunakan masyarakat adalah Sirsak (*Annona muricata* L.). Tanaman sirsak merupakan tanaman obat tradisional yang secara empiris dikenal memiliki khasiat antikanker. Tanaman sirsak mengandung senyawa asetogenin seperti annonacin, annomuricin, dan bullatacin yang memiliki aktivitas sitotoksik selektif terhadap berbagai sel kanker seperti kanker payudara (6–8). Selain itu, flavonoid seperti quercetin dan rutin memiliki aktivitas antioksidan yang mendukung efek antikanker (9).

Senyawa asetogenin memiliki beberapa keterbatasan dari segi fisikokimia maupun farmakologis. Asetogenin bersifat lipofilik sehingga kelarutan dalam air sangat rendah. Struktur molekulnya yang memiliki rantai karbon panjang (32 hingga 34 karbon) menyebabkan senyawa ini memiliki berat molekul tinggi dan sifat hidrofobik yang kuat (10). Karakteristik fisikokimia yang dimiliki senyawa ini menyebabkan asetogenin melewati aturan *Lipinski's Rule of Five*, khususnya pada parameter berat molekul dan nilai log P yang tinggi, sehingga mengakibatkan

bioavailabilitas atau ketersediaan hayati dalam tubuh menjadi sangat rendah (11). Konsumsi ekstrak daun sirsak dalam dosis tinggi atau jangka panjang memiliki potensi efek samping serius berupa potensi neurotoksisitas, yang dikaitkan dengan degenerasi saraf akibat penghambatan berlebih pada kompleks I mitokondria serta dapat merusak ginjal jika dikonsumsi dengan dosis tinggi (12).

Salah satu sistem penghantaran obat yang dapat mengatasi keterbatasan tersebut adalah nanofitosom, yaitu sistem penghantaran obat yang melibatkan antara fitokonstituen dengan fosfolipid yang sifatnya mirip dengan membran sel (13). Nanofitosom dapat meningkatkan penyerapan senyawa aktif dengan melintasi hambatan permeabilitas karena ukurannya nano dan kelarutannya yang tinggi. Selain itu, stabilitas nanofitosom lebih baik dengan adanya pembentukan ikatan kimia antara senyawa aktif dengan fosfolipid (14). Dengan demikian, formulasi nanofitosom ekstrak daun sirsak diharapkan mampu meningkatkan bioavailabilitas, menurunkan toksisitas, dan menjadi terapi awal yang lebih efektif untuk kanker payudara.

Dibandingkan sistem penghantaran lainnya, nanofitosom lebih dipilih karena memiliki keunggulan seperti memiliki efisiensi penyerapan yang lebih baik, lebih biokompatibel dibanding *nanocarrier* yang lain, serta tidak berpotensi toksik karena komponen penyusunnya yang lebih sederhana dan alami. Pada nanofitosom, fosfatidilkolin bertindak sebagai komponen utama yang dapat membawa fitokonstituen melintasi membran lipid yang biasanya sulit ditembus. Selain itu, teknologi ini mampu melindungi fitokonstituen dari degradasi fisika dan kimia serta meningkatkan ketersediaan hayati atau bioavailabilitas senyawa tersebut di dalam tubuh secara signifikan (14).

Penambahan kolesterol ke dalam formulasi nanofitosom memainkan peran krusial dalam mengoptimalkan kinerja penghantaran, terutama untuk meningkatkan permeabilitas. Kolesterol memberikan stabilitas struktural pada lapisan ganda fosfolipid, yang membantu *nanocarrier* mempertahankan integritas bentuknya sehingga memungkinkan fusi yang lebih baik dengan membran sel. Berdasarkan penelitian, nanofitosom yang diperkuat dengan kolesterol menunjukkan kemampuan transportasi ekstrak yang jauh lebih efektif, bahkan hingga dua kali lipat dibandingkan dengan formulasi tanpa kolesterol (14).

Penelitian sebelumnya telah melakukan beberapa formulasi sistem penghantaran terhadap ekstrak daun sirsak. Hasilnya nanofitosom merupakan sistem penghantaran yang memiliki karakteristik yang lebih baik dan optimal dengan rasio fitokonstituen dan fosfolipid yaitu 1:4 (15,16). Penelitian sebelumnya juga telah membuktikan bahwa kehadiran kolesterol dalam fitosom dapat mengoptimalkan vesikel yang terbentuk (15). Namun penentuan rasio optimal kolesterol dalam nanofitosom belum pernah dilakukan sebelumnya sehingga perlu ditentukan rasio optimal kolesterol dalam formulasi nanofitosom ekstrak daun sirsak agar menghasilkan formula yang terbaik yang dapat meningkatkan bioavailabilitas dan efektivitas dari ekstrak daun sirsak.

1.2 Rumusan Masalah

1. Bagaimana formulasi sistem penghantaran nanofitosom ekstrak etanol daun sirsak yang paling optimal yang ditinjau berdasarkan ukuran vesikel, distribusi partikel, zeta potensial, dan polidispersi indeks?
2. Bagaimana aktivitas dan efektifitas dari formula sistem penghantaran nanofitosom ekstrak etanol daun sirsak dalam penghambatan pertumbuhan kanker payudara?

1.3 Tujuan Penelitian

1. Mengetahui formulasi sistem penghantaran nanofitosom ekstrak etanol daun sirsak yang paling optimal yang ditinjau berdasarkan ukuran vesikel, distribusi partikel, zeta potensial, dan polidispersi indeks.
2. Mengetahui aktivitas dan efektifitas dari formula sistem penghantaran nanofitosom ekstrak etanol daun sirsak dalam penghambatan pertumbuhan kanker payudara.