

BAB I

PENDAHULUAN

I.1. Latar Belakang

Kanker serviks adalah kanker paling umum yang terjadi pada wanita di seluruh dunia dengan perkiraan 604.000 kasus baru dan 342.000 kematian pada tahun 2020. Angka kejadian dan kematian kanker serviks tertinggi terjadi di negara-negara berpenghasilan rendah dan menengah (WHO, 2023). Kanker serviks disebabkan oleh infeksi virus papiloma manusia (HPV) yang terus-menerus. Human papillomavirus (HPV) adalah infeksi menular seksual yang umum terjadi dan dapat memengaruhi kulit, area genital, dan tenggorokan. Infeksi HPV risiko tinggi yang terus-menerus dapat menyebabkan sel-sel abnormal berkembang, yang kemudian menjadi kanker (WHO, 2023). Kanker serviks menjadi beban yang tinggi di negara-negara Asia Selatan dan Asia Tenggara yang disebabkan oleh tingginya prevalensi HPV (lebih dari 10% pada wanita berusia lebih dari 30 tahun) dan karena kurangnya proses skrining (Wilson, 2012).

Upaya yang dilakukan untuk menangani kasus kanker serviks dapat berupa kemoterapi dengan obat antikanker, dan apabila telah menyebar ke jaringan dapat dilakukan tindakan pembedahan (National Cancer Institute, 2023). Kemoterapi adalah metode pengobatan saat ini untuk pasien kanker. Namun, obat-obatan yang digunakan pada pengobatan kanker bersifat sitotoksik terhadap sel kanker dan sel normal. Obat-obatan yang digunakan pada kemoterapi saat ini adalah bevacizumab, bleomycin sulfate, topotecan hydrochloride, pembrolizumab, dan tisotumab vedotin-tftv. Sementara itu, obat yang sedang dikembangkan dalam tahap eksperimental adalah quercetin, kurkumin, dan andrografolida (Amini et al., 2016; S. Li et al., 2018; Namwan et al., 2022).

Andrografolida merupakan senyawa aktif atau metabolit sekunder yang memiliki aktivitas antikanker yang berasal dari tumbuhan *Andrographis paniculata* (Burm F) Ness yang dikenal di Indonesia sebagai tanaman sambiloto. *Andrographis paniculata* (Burm.f.) Nees telah digunakan sebagai obat tradisional di negara-negara Asia, terutama China, India, Vietnam, Malaysia, dan Indonesia. Andrografolida

adalah diterpenoid labdane yang memiliki sifat kelarutan yang rendah dalam air, bioavailabilitas yang buruk, dan waktu paruh yang pendek, yang dapat mengurangi aktivitas terapeutik dari andrografolida, sehingga diperlukan sistem pengantaran obat yang tepat. Sistem pengiriman yang tepat secara signifikan dapat meningkatkan bioavailabilitas dan menjaga bahan aktif yang dibungkus, salah satunya dengan menggunakan metode enkapsulasi (H. Li et al., 2022). Enkapsulasi adalah teknik membungkus atau menyembunyikan zat aktif dalam matriks pengiriman, seperti liposom (Hudiyanti, Al Khafiz, et al., 2021; Kang et al., 2018a), nanofitosom (Neamatallah et al., 2023) , niosom (Tu et al., 2014), nanoemulsom (Elsheikh et al., 2021), perancah polimer berpori (Lavanya et al., 2022), poli [laktida-co-glikolida] (Oseni et al., 2021a), dan nanopartikel lipid padat (H. Li et al., 2022). Enkapsulasi dapat melindungi fungsi senyawa aktif, membantu pengiriman, meningkatkan stabilitas, meningkatkan kelarutan, memperpanjang waktu pelepasan, dan mengarahkan pengiriman senyawa aktif ke situs target dalam tubuh (Alu'datt et al., 2022). Pada penelitian ini akan digunakan penghantaran bioaktif dengan liposom alam yang telah dikembangkan dan dieksplorasi oleh Hudiyanti dkk berbasis liposom dari fosfolipid kelapa (Hudiyanti, Al Khafiz, et al., 2021; Hudiyanti, Kamila, et al., 2021).

Cocoliposom merupakan istilah liposom yang berasal dari fosfolipid kelapa (Hudiyanti, Kamila, et al., 2021). Cocoliposom telah banyak digunakan dalam sistem penghantaran contohnya untuk pengantar vitamin C dan beta caroten (Hudiyanti, Dwi; Fawrin, H; Siahaan, 2018), dan kurkumin (Hudiyanti, Al Khafiz, et al., 2021). Cocoliposome menunjukkan prospek sebagai sistem penghantaran yang baik untuk zat polar maupun nonpolar. Riset yang dilakukan Hudiyanti et al 2021 telah mengeksplorasi terkait sifat cocoliposome untuk enkapsulasi kurkumin. Enkapsulasi kurkumin dalam formulasi cocoliposome (CCL) dilakukan untuk meningkatkan ketersediaan hayati, biokompatibilitas, dan stabilitasnya. Parameter cocoliposome juga telah disimulasi pada di lingkungan cairan usus (SIF) dan cairan lambung (SGF) secara terpisah (Hudiyanti, Al Khafiz, et al., 2021).

Berdasarkan uraian diatas maka akan dilakukan penelitian terkait enkapsulasi andrografolida dalam liposom kelapa dengan uji aktivitas antikanker secara *in vitro* dan *in silico*. Penelitian ini akan mengembangkan dan menentukan formulasi terbaik enkapsulasi andrografolida dalam liposom kelapa. Formulasi akan diinvestigasi sehingga sesuai dengan parameter sistem penghantaran obat. Simulasi komputasi yang dilakukan akan mengonfirmasi interaksi molekuler antara fosfolipid, andrografolida, dan kolesterol dengan protein pada sel HeLa dengan metode dinamika molekul dan molekuler *docking*.

I.2. Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang dan rumusan masalah yang telah diuraikan, penelitian dengan judul enkapsulasi andrografolida dalam liposom kelapa dengan uji aktivitas antikanker pada sel kanker serviks (sel hela) secara *in vitro* dan *in silico* memiliki empat rumusan masalah sebagai berikut:

1. Berapa jumlah perbandingan rasio komposisi masing-masing bahan untuk formulasi terbaik enkapsulasi andrografolida dengan liposom kelapa?
2. Bagaimana parameter formulasi optimum untuk enkapsulasi andrografolida pada liposome kelapa?
3. Bagaimana pengaruh enkapsulasi terhadap nilai IC_{50} dari andrografolida-liposom kelapa pada sel kanker?
4. Mengetahui interaksi molekuler antara fosfolipid, andrografolida, dan kolesterol dengan protein pada sel HeLa secara komputasi dengan metode dinamika molekul dan molekuler docking menggunakan perangkat lunak YASARA?

I.3. Tujuan Penelitian

Berdasarkan latar belakang dan rumusan masalah yang telah diuraikan, penelitian dengan judul enkapsulasi andrografolida dalam liposom kelapa dengan uji aktivitas antikanker pada sel kanker serviks (sel hela) secara *in vitro* dan *in silico* memiliki empat tujuan sebagai berikut:

1. Menentukan formulasi terbaik enkapsulasi andrografolida dengan liposom kelapa.
2. Menentukan efisiensi enkapsulasi andrografolida dengan liposome kelapa.
3. Mengetahui pengaruh enkapsulasi andrografolida dalam liposom dan modifikasi dengan gom arabik terhadap nilai IC_{50} pada sel kanker leher rahim (HeLa), sel kanker payudara (MCF-7), sel kanker hati (HepG2) dan sel normal (Vero) sebagai pembanding
4. Mengetahui interaksi molekuler antara fosfolipid, andrografolida, dan kolesterol dengan protein pada sel HeLa secara komputasi dengan metode dinamika molekul dan molekulerdocking menggunakan perangkat lunak YASARA.

I.4. Ruang Lingkup Penelitian

Ruang lingkup pada penelitian dengan judul enkapsulasi andrografolida dalam liposom kelapa dengan uji aktivitas antikanker pada sel kanker secara *in vitro* dan *in silico* ialah sebagai berikut:

1. Komponen penyusun liposom: fosfolipid kelapa, dan kolesterol.
2. Bahan aktif yang digunakan: andrografolida.
3. Sel kanker yang diuji: sel HeLa, sel MCF-7, sel HepG2, dan sel Vero, dengan metode pengujian antikanker: MTT *assay*.
4. Studi *in silico*: Interaksi molekul antara andrografolida-liposom dengan reseptor sel HeLa menggunakan program YASARA.

I.5. Manfaat Penelitian

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi terkait inovasi pengembangan sistem penghantaran andrografolida berbasis liposom kelapa dengan uji aktivitas antikanker sehingga bermanfaat dalam bidang saintifik, dan bidang yang memiliki kaitan dengan aplikasi sistem penghantaran andrografolida sebagai antikanker.

I.6. Keaslian Penelitian

Judul	Hasil	Pengembangan
Assessing encapsulation of curcumin in cocoliposome: In vitro study (Hudiyanti, Al Khafiz, et al., 2021)	Formulasi untuk mendapatkan nilai parameter enkapsulasi yang optimum adalah pada konsentrasi kolesterol 10%. Aktivitas penangkalan radikal bebas DPPH pada komposisi kolesterol 10% dari CCL adalah 82,13 dan 67,70% di lingkungan SIF dan SGF, masing-masing. Formulasi CCL berkembang lebih baik dalam kondisi SIF untuk aktivitas pembersihan radikal bebas.	Menggunakan bahan aktif andrografolida, dan melakukan analisis ukuran partikel dan zeta potensial pada pengaruh kadar kolesterol yang digunakan untuk menentukan keseragaman distribusi partikel pada dispersi yang dihasilkan.
Liposomal Codelivery of Doxorubicin and Andrografolida Inhibits Breast Cancer Growth and Metastasis (Kang et al., 2018b)	Diameter rata-rata adalah 177 nm (PDI 0,06) untuk Lipo-PEG dan 181 nm (PDI 0,07) untuk Lipo-CPP (Gambar 2A, B). Potensial zeta Lipo-PEG adalah -17,4 mV, sedangkan potensial zeta Lipo-CPP menunjukkan positif 1,14 mV karena modifikasi LMWP kationik. Aktivitas anti-tumor tertinggi terlihat pada Lipo-CPP dengan IC ₅₀ 0,12 µg/mL, dibandingkan dengan 0,31 µg/mL dari Lipo-PEG.	Aplikasi pada jenis sel kanker yang diujikan yaitu dengan sel kanker serviks (sel HeLa)
Encapsulation of Andrografolida in poly(lactide-co-glycolide) Nanoparticles: Formulation Optimization and in vitro Efficacy Studies (Oseni et al., 2021a)	Nanopartikel yang diformulasikan menggunakan polimer dengan rasio laktida terhadap glikolida 85:15 dan etil asetat sebagai pelarut organik ditemukan optimal berdasarkan ukuran partikel hidrodinamik rata-rata (135 ± 4 nm) dan pemuatan obat ($2,6 \pm 0,6\%$ b/b). Formulasi menunjukkan pelepasan andrografolida yang	Penggunaan matrik liposom kelapa untuk enkapsulasi andrografolida dengan uji aktivitas pada jenis sel kanker serviks.

	berkelanjutan selama 48 jam dan menunjukkan kemanjuran antikanker in vitro yang jauh lebih besar dibandingkan dengan obat bebas dalam garis sel kanker payudara metastatik.	
Andrografolida nanophytosomes exhibit enhanced cellular delivery and pro-apoptotic activities in HepG2 liver cancer cells (Neamatallah et al., 2023)	Andrografolida yang dienkapsulasi dengan fitosom (AG-PTM) dapat meningkatkan penyerapan andrografolida secara seluler oleh sel HepG2 dibandingkan dengan andrografolida bebas. Andrografolida yang dienkapsulasi dengan fitosom (AG-PTM) secara signifikan menekan pertumbuhan sel kanker hati HepG2 dengan nilai IC50 sebesar $4,02 \pm 0,14 \mu\text{M}$ dibandingkan dengan andrografolida bebas.	Penggunaan matrik liposom kelapa untuk enkapsulasi andrografolida dengan uji aktivitas pada jenis sel kanker serviks.
Sustained delivery of andrografolida from 3D porous scaffolds imparting anticancer activity (Lavanya et al., 2022)	Andrografolida yang dienkapsulasi dengan perancah poli-kapro-lakton (PCL) menunjukkan pelepasan andrografolida yang berkelanjutan selama delapan hari dan cocok untuk terapi kanker.	Penggunaan matrik liposom kelapa untuk enkapsulasi andrografolida dengan uji aktivitas pada jenis sel kanker serviks.
Investigation of 1,2-Dimyristoyl-sn-Glycero-3-Phosphoglycerol-Sodium (DMPG-Na) Lipid with Various Metal Cations in Nanocochleate Preformulation: Application for Andrografolida Oral Delivery in Cancer Therapy (Ahiwale et al., 2020)	Formulasi andrografolida yang dienkapsulasi dengan <i>nanocochleates</i> (NCs) dapat menurunkan nilai IC50 andrografolida sebesar 26,99 kali lipat dibandingkan dengan andrografolida bebas berdasarkan uji MTT.	Penggunaan matrik liposom kelapa untuk enkapsulasi andrografolida dengan uji aktivitas pada jenis sel kanker serviks.