

SKRIPSI

**PENGEMBANGAN MISEL BERBASIS
PLURONIC® SEBAGAI NANOKARIER UNTUK
MENGATASI *MULTIDRUG RESISTANCE*
(MDR) PADA KANKER**

Literature Review



ANISA FIRDAUS

**FAKULTAS FARMASI UNIVERSITAS AIRLANGGA
DEPARTEMEN FARMASETIKA
SURABAYA**

2020

Lembar Pengesahan

**PENGEMBANGAN MISEL BERBASIS PLURONIC®
SEBAGAI NANOKARIER UNTUK MENGATASI
MULTIDRUG RESISTANCE (MDR) PADA KANKER**

Literature Review

SKRIPSI

**Dibuat Untuk Memenuhi Syarat
Mencapai Gelar Sarjana Farmasi Pada
Fakultas Farmasi Universitas Airlangga
2020**

Oleh:

**ANISA FIRDAUS
NIM : 051611133100**

**Skripsi ini telah disetujui
Tanggal 3 Agustus 2020 oleh:**

Pembimbing Utama

Pembimbing Serta

**Dr. Muh Agus Syamsur Rijal, M.Si., Apt. Dr.rer.nat. Maria L. A. D. Lestari, Apt.
NIP. 196806071995121001 NIP. 1980042620050120**

SURAT PERNYATAAN

Yang bertanda tangan di bawah ini,

Nama : Anisa Firdaus

NIM : 051611133100

adalah mahasiswa Fakultas Farmasi, Universitas Airlangga, menyatakan dengan sesungguhnya bahwa saya tidak melakukan tindakan/plagiasi dalam menyusun Naskah Tugas Akhir/Skripsi dengan judul:

Pengembangan Misel Berbasis Pluronic® sebagai Nanokarier untuk Mengatasi *Multidrug Resistance* (MDR) pada Kanker *Literature Review*

Apabila di kemudian hari diketahui bahwa isi Naskah Skripsi ini merupakan hasil plagiasi, maka saya bersedia menerima sanksi berupa pembatalan kelulusan dan atau pencabutan gelar yang saya peroleh.

Demikian surat pernyataan ini saya buat untuk dapat dipergunakan sebagaimana mestinya.

Surabaya, 11 Agustus 2020.
Yang membuat pernyataan,



Anisa Firdaus
NIM. 051611133100

SURAT PERNYATAAN

Yang bertanda tangan di bawah ini,

Nama : Anisa Firdaus

NIM : 051611133100

menyatakan bahwa demi kepentingan ilmu pengetahuan, saya menyetujui abstrak Skripsi yang saya tulis dengan judul:

Pengembangan Misel Berbasis Pluronic® sebagai Nanokarier untuk Mengatasi *Multidrug Resistance* (MDR) pada Kanker *Literature Review*

untuk dipublikasikan atau ditampilkan di internet atau media lain yaitu Digital Library Perpustakaan Universitas Airlangga untuk kepentingan akademik, sebatas sesuai dengan Undang-Undang Hak Cipta.

Demikian surat pernyataan ini saya buat untuk dapat dipergunakan sebagaimana mestinya.

Surabaya, 11 Agustus 2020
Yang membuat pernyataan,



Anisa Firdaus
NIM.051611133100

KATA PENGANTAR

Alhamdulillah segala puji syukur bagi Allah SWT atas seluruh nikmat dan kesempatan yang telah diberikan sehingga saya dapat menyelesaikan skripsi *literature review* yang berjudul “PENGEMBANGAN MISEL BERBASIS PLURONIC® SEBAGAI NANOKARIER UNTUK MENGATASI *MULTIDRUG RESISTANCE* (MDR) PADA KANKER” dengan sebaik-baiknya. Skripsi ini disusun dan diajukan untuk memenuhi syarat mencapai gelar sarjana farmasi pada Fakultas Farmasi Universitas Airlangga. Dalam penulisan ini, tentunya tidak lepas dari bantuan berbagai pihak yang telah berjasa memberikan bantuan moril maupun materiil. Untuk itu, saya mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. Dr. Muh Agus Syamsur Rijal, M.Si., Apt. selaku dosen pembimbing utama yang dengan sabar meluangkan waktu dan tenaganya dalam memberikan bimbingan, motivasi, arahan, dorongan, serta semangat dalam menyelesaikan skripsi ini.
2. Ibu Dr.rer.nat. Maria Lucia Ardhani Dwi Lestari, Apt. selaku dosen pembimbing serta yang dengan penuh kesabaran meluangkan waktunya untuk membimbing, mengarahkan, dan memotivasi saya dalam menyelesaikan skripsi ini.
3. Bapak Prof. Dr. Mohammad Nasih, MT., SE., Ak. selaku Rektor Universitas Airlangga yang telah memberikan kesempatan untuk menyelesaikan pendidikan sarjana di Fakultas Farmasi Universitas Airlangga.
4. Ibu Prof. Dr. Umi Athijah, M.S., Apt. selaku Dekan Fakultas Farmasi Universitas Airlangga atas kesempatan yang diberikan sehingga saya dapat menyelesaikan pendidikan program sarjana.

5. Ibu Dr. Retno Sari, M.Sc., Apt. selaku Ketua Departemen Farmasetika Universitas Airlangga yang telah memberikan dukungan dan fasilitas dalam penyusunan skripsi ini.
6. Ibu Dr. Dewi Isadiartuti, M.Si., Apt. dan Bapak Abhimata Paramanandana, M.Sc., Apt. selaku dosen penguji yang telah memberikan masukan dan saran sehingga penyusunan skripsi ini menjadi lebih baik.
7. Ibu Wenny Putri Nilamsari, Sp.FRS., Apt. selaku dosen wali penulis yang senantiasa membimbing, mendampingi dan memberi masukan serta nasehat selama menuntut ilmu di Fakultas Farmasi.
8. Bapak Wahyudi, S.Pd. dan Ibu Sri Andini, S.Pd. selaku orang tua penulis yang selalu memberikan doa, cinta, kasih sayang, pengorbanan, dukungan, perhatian, inspirasi, dan semangat dalam setiap langkah hidup penulis.
9. Kakak dan adik penulis, Imama Sabilah, Mukhsin Al-Amin, dan Izzah Syafiyah Rahmah atas semangat, cinta, dan kasih sayang kepada penulis selama ini.
10. Tim skripsweet (Farah dan Nindya) selaku teman seperjuangan yang telah bekerjasama memberikan tenaga, waktu, ide, semangat, dorongan, dan motivasi selama pengerjaan skripsi ini.
11. Bapak dan ibu dosen beserta seluruh staf Fakultas Farmasi yang telah banyak memberikan bantuan selama proses pengerjaan skripsi.
12. Teman-teman skripsi Departemen Farmasetika 2020 (Fitri, Anton, Chaza, Ariyani, Arianti, dan lain-lain), terima kasih atas kebersamaannya dalam suka maupun duka, semangat serta dukungannya selama pengerjaan skripsi ini.
13. Teman-teman angkatan 2016 khususnya kelas C atas kebersamaan, bantuan, dan kerjasamanya kepada penulis selama menyelesaikan program pendidikan sarjana.

14. Teman-teman seperjuangan selama di Fakultas Farmasi Dhita, Wahyu, Fiqi, Zuhan, Eka, Alvina, Tari, Honey, Irene, dan Zakiyatul atas kebersamaannya dan dukungan selama menyelesaikan program pendidikan sarjana.

15. Semua pihak yang tidak dapat disebutkan satu per satu dalam membantu kelancaran skripsi ini.

Semoga Allah SWT senantiasa memberikan ridho dan balasan atas bantuan yang telah diberikan. Harapan saya semoga skripsi ini dapat bermanfaat bagi kemajuan dan perkembangan ilmu kefarmasian dan almamater Fakultas Farmasi Universitas Airlangga.

Penulis

RINGKASAN**Pengembangan Misel Berbasis Pluronic[®] sebagai Nanokarier untuk Mengatasi *Multidrug Resistance* (MDR) pada Kanker*****Literature Review***

Anisa Firdaus

Multidrug resistance (MDR) merupakan kemampuan sel kanker bertahan hidup melawan berbagai macam obat antikanker, dengan mekanisme utama peningkatan *efflux* obat. Salah satu transporter *efflux* obat yang terlibat dalam MDR adalah transporter *ATP-binding cassette* (ABC). Transporter ABC mampu menghabiskan obat aktif dalam sel kanker sehingga membutuhkan dosis yang lebih tinggi untuk mencapai efek sitotoksik. Namun, dosis tinggi dapat menyebabkan toksisitas dalam sel normal. Nanokarier diketahui mampu membawa obat antikanker secara selektif sehingga meningkatkan efikasi dan meminimalkan toksisitas pada sel normal. Diantara jenis nanokarier, misel memiliki beberapa keuntungan yaitu mudah dibuat karena sifat *self-assembly* yang dimilikinya, lebih cepat terakumulasi pada sel tumor karena ukurannya yang kecil, dapat mengenkapsulasi obat antikanker dengan adanya inti hidrofobik, dan dapat memperpanjang waktu sirkulasi dalam darah karena cangkang hidrofilik pada misel mampu mencegah penyerapan sistem retikuloendotelial. Selain itu, penggunaan polimer penghambat transporter *efflux* secara sinergis dapat meningkatkan efikasi misel dalam mengatasi MDR pada kanker. Salah satu polimer yang dapat digunakan yaitu Pluronic[®] (atau biasa disebut poloksamer). Pluronic[®] diketahui mampu menghambat P-glikoprotein (salah satu transporter *efflux* obat) sehingga dapat digunakan dalam mengatasi MDR. Misel berbasis Pluronic[®] telah banyak dikembangkan dan beberapa penelitian juga diketahui melakukan modifikasi untuk meningkatkan efektivitasnya. Oleh karena itu, *literature review* ini ditujukan untuk mengeksplorasi kemajuan terkini aplikasi misel berbasis Pluronic[®] dengan difokuskan pada pengaruh penggunaan misel berbasis Pluronic[®] yang dimodifikasi maupun yang tidak dimodifikasi terhadap karakteristik fisik misel dan efektivitasnya dalam mengatasi MDR pada kanker.

Artikel yang digunakan dalam ulasan ini diperoleh melalui database PubMed dan Scioncedirect dengan kata kunci yang telah ditentukan. Kemudian

artikel dimasukkan ke dalam Mendeley untuk analisis lebih lanjut. Setelah menerapkan kriteria inklusi dan eksklusi didapatkan sebanyak 10 artikel untuk dilakukan ekstraksi data. Hasil menunjukkan bahwa misel berbasis Pluronic® baik yang dimodifikasi maupun yang tidak dimodifikasi efektif dalam mengatasi MDR. Hal ini dikarenakan adanya komponen Pluronic® didalamnya yang mampu menghambat transporter *efflux* obat sehingga konsentrasi obat intraseluler meningkat. Jika ditinjau dari karakteristik fisik misel (ukuran, zeta potensial, morfologi, dan pelepasan obat *in vitro*) diketahui misel berbasis Pluronic® yang dimodifikasi cenderung memiliki ukuran yang lebih besar daripada misel berbasis Pluronic® yang tidak dimodifikasi. Namun, ukuran tersebut masih memenuhi syarat untuk penargetan ke dalam sel tumor. Misel berbasis Pluronic® baik yang dimodifikasi maupun yang tidak dimodifikasi juga diketahui memiliki morfologi sferis, nilai zeta potensial negatif, dan pelepasan obat yang berkelanjutan. Jika ditinjau dari efek sitotoksitas dan ambilan seluler, misel berbasis Pluronic® yang dimodifikasi lebih unggul daripada misel berbasis Pluronic® yang tidak dimodifikasi. Hal ini dapat dikarenakan pada misel berbasis Pluronic® yang dimodifikasi terdapat penambahan ligan seperti asam folat untuk penargetan selektif yang mengarah pada peningkatan ambilan seluler dan sitotoksitas. Selain itu, adanya pengkonjugasian dengan gugus yang meningkatkan ROS ataupun menurunkan GSH pada misel berbasis Pluronic® yang dimodifikasi juga diketahui dapat meningkatkan efek sitotoksitas dalam sel kanker. Penambahan gugus yang responsif terhadap pH maupun reaksi redoks juga dapat meningkatkan efek dari misel berbasis Pluronic® yang dimodifikasi dalam mengatasi MDR pada kanker.

Berdasarkan *literature review* ini dapat disimpulkan bahwa misel berbasis Pluronic® yang dimodifikasi cenderung memiliki ukuran yang lebih besar daripada misel berbasis Pluronic® yang tidak dimodifikasi. Namun, ukuran tersebut masih memenuhi syarat untuk penargetan ke dalam sel tumor. Misel berbasis Pluronic® baik yang dimodifikasi maupun yang tidak dimodifikasi juga diketahui memiliki morfologi sferis, nilai zeta potensial negatif, dan pelepasan obat yang berkelanjutan. Dalam mengatasi MDR pada kanker, misel berbasis Pluronic® yang dimodifikasi memiliki ambilan seluler dan efek sitotoksitas yang lebih tinggi daripada misel berbasis Pluronic® yang tidak dimodifikasi. Oleh karena itu, disarankan selanjutnya dilakukan penelitian untuk mengetahui modifikasi yang dapat dilakukan pada misel berbasis Pluronic® sehingga dapat menghasilkan efek sitotoksitas dan ambilan seluler paling tinggi yang mengarah pada peningkatan efektivitasnya dalam mengatasi MDR pada kanker.