

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Kemoterapi merupakan salah satu pilihan terapi yang menjanjikan pada pengobatan kanker, akan tetapi 90% kegagalan dalam kemoterapi dikaitkan dengan resistensi obat (Mansoori *et al.*, 2017). Hal ini menunjukkan bahwa resistensi obat merupakan tantangan yang harus dihadapi dalam pengobatan kanker. Berbagai mekanisme terkait dengan resistensi obat pada sel kanker, salah satunya *Multidrug resistance* (MDR). MDR menunjukkan kemampuan sel kanker bertahan hidup melawan berbagai macam obat antikanker (Mansoori *et al.*, 2017). Ada berbagai mekanisme yang terlibat dalam *Multidrug resistance* (MDR), namun peningkatan *efflux* obat diketahui sebagai mekanisme yang sangat umum terjadi daripada mekanisme lainnya (Kachalaki *et al.*, 2016). Salah satu transporter *efflux* obat yang terlibat dalam MDR adalah transporter *ATP-binding cassette (ABC)* (Sun *et al.*, 2012). Transporter ABC mampu menghabiskan obat aktif dalam sel kanker sehingga obat hanya mencapai kadar subterapeutik dan membutuhkan dosis yang lebih tinggi untuk mencapai efek sitotoksik dalam sel kanker. Akan tetapi, dosis tinggi dapat menyebabkan toksisitas dalam sel normal (Saxena and Hussain, 2013).

Nanokarier diketahui mampu membawa obat antikanker secara selektif sehingga meningkatkan efikasi dan meminimalkan toksisitas pada sel normal (Shah *et al.*, 2019; Xue and Liang, 2012). Ada beberapa jenis nanokarier seperti liposom, misel, dan konjugat obat-polimer yang sering dikembangkan untuk terapi kanker (Alexis *et al.*, 2010). Diantara nanokarier tersebut misel memiliki

beberapa keunggulan misalnya jika dibandingkan dengan obat-polimer lainnya misel relatif mudah dibuat karena sifat *self-assembly* yang dimilikinya (Larson and Ghandehari, 2012). Selain itu, misel lebih cepat terakumulasi pada sel tumor jika dibandingkan dengan liposom karena ukurannya yang lebih kecil (Priya *et al.*, 2017). Misel memiliki ukuran yang sangat kecil (10-100 nm) dan ukuran ini penting untuk penargetan pasif pada sel tumor, terutama tumor dengan vaskularisasi yang buruk (Zhang *et al.*, 2014). Inti hidrofobik misel memungkinkan enkapsulasi obat antikanker, sedangkan cangkang hidrofilik pada misel dapat mencegah penyerapan sistem retikuloendotelial sehingga memperpanjang waktu sirkulasi dalam darah (Prabhu *et al.*, 2015).

Bahan pembentuk misel dapat dibagi menjadi dua kategori yaitu surfaktan molekul kecil dan polimer amfifilik makromolekul (Wang *et al.*, 2016). Penggunaan polimer dalam misel yang mampu menghambat transporter ABC diketahui secara sinergis mampu mengatasi MDR (Werle, 2008). Salah satu polimer yang dapat digunakan yaitu Pluronic[®]. Pluronic[®] (atau biasa disebut poloksamer) merupakan kopolimer triblok non ionik yang larut dalam air, terdiri dari polietilen oksida (PEO)-polipropilen oksida (PPO)-polietilen oksida (PEO) (Bodratti and Alexandridis, 2018). Pluronic[®] dapat digunakan untuk mengatasi MDR karena mampu menghambat P-glikoprotein (salah satu transporter *efflux* obat) (Bahman *et al.*, 2019).

Dalam dua dekade terakhir telah banyak dikembangkan formulasi misel berbasis Pluronic[®] karena kemampuannya dalam memodulasi respon biologis sel tumor ketika dikombinasikan dengan antitumor lainnya (Jarak *et al.*, 2020). Misel berbasis Pluronic[®] juga diketahui mampu meningkatkan sitotoksitas dan ambilan seluler dalam sel MDR (Saxena and Hussain, 2013). Beberapa penelitian telah melakukan modifikasi terhadap misel berbasis Pluronic[®] seperti penambahan ligan, pengkonjugasian dengan gugus yang responsif terhadap pH

maupun reaksi redoks, dan lain sebagainya. Hal ini tentu dimaksudkan untuk meningkatkan efek terapi dari bahan obat yang diuji. Oleh karena itu, *literature review* ini ditujukan untuk mengeksplorasi kemajuan terkini aplikasi misel berbasis Pluronic[®] dalam pengatasan MDR pada kanker dengan difokuskan pada pengaruh penggunaan misel berbasis Pluronic[®] yang dimodifikasi maupun yang tidak dimodifikasi terhadap karakteristik fisik misel dan efektivitasnya dalam mengatasi MDR.

1.2 Rumusan Masalah

Bagaimana pengaruh penggunaan misel berbasis Pluronic[®] yang tidak dimodifikasi maupun yang dimodifikasi terhadap karakteristik fisik misel dan efektivitasnya dalam mengatasi *multidrug resistance* pada pengobatan kanker berdasarkan hasil *literature review*?

1.3 Tujuan Penelitian

Mengetahui pengaruh penggunaan misel berbasis Pluronic[®] yang tidak dimodifikasi maupun yang dimodifikasi terhadap karakteristik fisik misel dan efektivitasnya dalam mengatasi *multidrug resistance* pada pengobatan kanker berdasarkan hasil *literature review*.

1.4 Manfaat Penelitian

Memperoleh informasi mengenai pengaruh penggunaan misel berbasis Pluronic[®] yang tidak dimodifikasi maupun yang dimodifikasi terhadap karakteristik fisik misel dan efektivitasnya dalam mengatasi *multidrug resistance* pada pengobatan kanker berdasarkan hasil *literature review*.