

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang Permasalahan

Tubuh manusia terdiri dari berbagai jaringan, setiap jaringan pada tubuh manusia disusun oleh sel yang dapat tumbuh dan membelah diri. Sel tersebut juga dapat tumbuh dan membelah diri secara tidak normal sehingga menimbulkan suatu kelainan. Kelainan ini berupa benjolan yang dapat terjadi di luar atau di dalam tubuh dan dikenal secara umum dengan nama tumor. Tumor terbagi menjadi dua macam, yaitu tumor ganas dan tumor jinak. Tumor jinak pada umumnya tidak berbahaya bagi tubuh karena tidak tumbuh secara besar dan tidak menyebar ke luar jaringan, sedangkan tumor ganas atau biasa disebut kanker dapat tumbuh dengan cepat dan tidak terkendali sehingga dapat merusak jaringan lain (Tim *CancerHelps*, 2010). Kanker adalah salah satu penyakit yang masih ditakuti oleh sebagian besar masyarakat di dunia termasuk di Indonesia. Penyakit kanker merupakan penyakit yang menempati peringkat kedua penyebab kematian di dunia dan pada tahun 2018 yang berkisar 9,6 juta kasus kematian disebabkan oleh kanker, pada populasi di negara dengan pendapatan rendah dan menengah terdapat kematian sebesar 70% yang disebabkan oleh kanker (WHO, 2018). Penyakit kanker di Indonesia secara keseluruhan penyebab kematian nomor 7 setelah stroke, tuberkulosis, hipertensi, cedera, perinatal dan diabetes melitus (Riskesdas, 2018)

Tingginya angka kematian yang disebabkan oleh penyakit kanker menyebabkan banyak peneliti mengembangkan deteksi dan pengobatan kanker sehingga diharapkan mampu menekan angka kematian akibat kanker, adanya perkembangan teknologi tersebut diharapkan juga mampu melakukan deteksi dini terhadap pertumbuhan sel yang abnormal untuk mengurangi resiko kanker yang terjadi. Salah satu pengobatan kanker konvensional yang banyak

digunakan adalah Kemoterapi. Kemoterapi bekerja melalui sejumlah mekanisme yang berbeda, fungsi utamanya termasuk membunuh sel-sel yang tumbuh dengan cepat, termasuk tumor dan sel normal yang menyebabkan beberapa efek samping yang serius yang disebabkan adalah penekanan sumsum tulang, kerontokan rambut, dan reaksi gastrointestinal (Zitvogel *et al.*, 2008). Oleh karena itu, semakin banyak penelitian mencari terapi kanker yang tepat yaitu solusi untuk resistensi obat dan mengembangkan obat yang lebih akurat sehingga dapat menargetkan tepat pada sel tumor bukan pada sel normal. Modern ini telah banyak ditemukan teknologi pengantaran obat dengan hasil yang spesifik dan efisien, salah satunya adalah pemanfaatan nanomaterial yang memiliki sifat lebih unggul daripada material biasa. Nanomaterial memiliki ukuran 1-100 nm sehingga memiliki luas permukaan yang lebih luas. Keuntungan lain dari nanomaterial adalah memiliki sifat termal, mekanik, elektronik, dan biologi yang unik (Scida *et al.*, 2011). Nanomaterial semakin banyak digunakan dalam pengobatan, termasuk aplikasi untuk diagnosis, pengobatan, dan penargetan tumor dengan cara yang lebih aman dan efektif. Sistem pengantaran obat berbasis nanopartikel telah menunjukkan banyak keunggulan dalam pengobatan kanker, seperti farmakokinetik yang baik, penargetan sel kanker yang tepat, dengan efek samping yang lebih kecil, dan resistensi obat (Dadwal *et al.*, 2018; Palazzolo *et al.*, 2018). Sifat fisikokimia yang dibawa nanopartikel dapat mengubah penyerapan, distribusi, dan eliminasi obat selama transit usus (Li & Huang., 2008).

Sintesis nanopartikel pada umumnya dapat dilakukan dengan 2 metode yaitu, metode *bottom-up* dan metode *top-down*. Metode *bottom-up* merupakan metode yang mengubah partikel dari ukuran kecil menjadi ukuran besar, sedangkan metode *top-down* merupakan metode yang mengubah partikel besar menjadi ukuran kecil (Soni & Maria., 2016). Metode *bottom-up* meliputi metode pirolisis, dan metode *Chemical vapor deposition* (CVD), sedangkan metode *top-down* meliputi metode elektrokimia, metode hidrotermal, dan metode ultrasonikasi (Younis *et al.*, 2020). Kelemahan dari metode *bottom-up*

adalah produk yang dihasilkan memiliki kelarutan yang buruk, dan tidak bisa diproduksi secara massal (Younis *et al.*, 2020), sehingga dalam penelitian ini lebih diarahkan menggunakan metode *top-down*.

Sistem pengantaran obat berbahan nanopartikel menawarkan peningkatan besar dalam penargetan, kemanjuran dan pemuatan obat dalam perawatan kanker. Di antara kelas nanomaterial yang tersedia yaitu *graphene quantum dots* (GQDs), GQDs baru-baru ini diaplikasikan sebagai pengantaran obat berkat biokompatibilitasnya yang baik, fluoresensi stabil, sitotoksitas rendah, dan luas permukaan spesifik yang besar (Namdari *et al.*, 2017). Studi terbaru pada kelas bahan nano melaporkan bahwa GQDs memiliki kadar toksitas yang rendah dan memiliki fluoresensi kuat yang stabil (Zhu *et al.*, 2013). Sifat strukturalnya yang unik dari GQDs telah terbukti meningkatkan kemanjuran kemoterapi obat antikanker yang suboptimal karena resistensi obat (Wang *et al.*, 2013). Fluoresensi intrinsik GQDs telah menarik perhatian yang signifikan dalam terapi anti kanker karena memungkinkan pelacakan sel pada manusia yang efisien secara *in vitro* (Chen *et al.*, 2013). GQDs juga dianggap sebagai generasi berikutnya dari nanomaterial berbasis karbon dengan potensi besar di bidang biomedis (Shen *et al.*, 2012). GQDs dianggap sebagai bahan nano berbasis karbon yang menunjukkan peran pembawa ideal untuk pelacakan sel kanker dan penghantar obat. GQDs disintesis dengan dua tahap pendekatan yaitu sintesis *graphene oxide* (GO) dengan prekursor grafit menggunakan metode modifikasi *Hummer* dilanjutkan dengan sintesis GQDs menggunakan metode hidrotermal (Sun *et al.*, 2013). Bahan yang digunakan berasal dari grafit murni. Grafit murni banyak tersedia pada alam secara kimiawi. Kelebihan dari metode *hummer* yaitu hanya membutuhkan waktu beberapa jam untuk menghasilkan GO berkualitas tinggi. Metode *Hummer* juga memiliki struktur yang lebih terorganisir dibandingkan dengan GO yang dihasilkan dengan metode Brodie dan metode Staudenmaier. (Lavinlopez *et al.*, 2016). Produk akhir yaitu GO dari metode *Hummer* memiliki tingkat oksidasi yang lebih tinggi dibandingkan dengan produk akhir dari metode Staudenmaier (Hummers & Offeman, 1958). Metode *Hummer* lebih sering digunakan untuk mensintesis

graphite oxide (GO), kemudian setelah terbentuk GO dilanjutkan dengan metode hidrotermal untuk pembentukan GQDs. Diantara berbagai metode *top-down*, metode hidrotermal merupakan metode yang cukup sederhana untuk mensintesis GQDs dari lembaran GO (Pan *et al.*, 2010). Metode hidrotermal juga dapat menghasilkan GQDs yang berkualitas tinggi (Chen *et al.*, 2018). Sintesis hidrotermal adalah metode yang paling banyak digunakan. Sintesis hidrotermal membentuk *graphene quantum dots* pada kondisi basa kuat dengan autoklaf yang disegel dengan tekanan tinggi dan suhu tinggi untuk mendapatkan morfologi kristal yang baik. Banyak alotrop karbon, seperti tabung nano karbon, berlian nano, karbon, dan aerosol karbon, telah disintesis melalui reaksi hidrotermal. Teknologi terbaru *graphene quantum dots* disintesis dengan metode hidrotermal (Xu *et al.*, 2013).

Graphene quantum dots pada penelitian sebelumnya diaplikasikan pada pengantaran obat kanker. *Graphene quantum dots* yang telah disintesis dengan metode hummer yang divariasikan dengan metode hidrotermal tersebut dilakukan proses loading ke dalam obat anti kanker. Obat yang digunakan dalam penelitian ini adalah kurkumin. Kurkumin adalah salah satu obat kanker yang dikenal sebagai bahan alam memiliki aktivitas biologis, diekstraksi dari risoma tanaman jenis kurkuma berupa zat warna kuning. Kurkumin telah menunjukkan efek anti kanker yang cukup besar terhadap beberapa jenis kanker, termasuk kanker prostat, kanker payudara, kanker kolorektal, kanker pankreas, dan kanker kepala dan leher baik secara *in vitro* maupun *in vivo* (Tomeh *et al.*, 2019). Beberapa penelitian melaporkan adanya aktivitas anti tumor dari kurkumin pada kanker payudara, kanker paru-paru, karsinoma sel skuamosa kepala dan leher, kanker prostat, dan tumor otak (Anand *et al.*, 2008). GQDs yang *diloading* dengan kurkumin menghasilkan fluoresensi yang cukup baik, sehingga pelepasan kurkumin dari GQDs memberikan bukti bahwa jumlah maksimum obat dilepaskan dari nanopartikel yang secara simultan bertindak sebagai bioprobe untuk pencitraan tumor, di antara turunan grafena, *graphene quantum dots* adalah komposit terbaik dalam penghantar obat kurkumin dan berfungsi sebagai bioprobe untuk pencitraan tumor. *Graphene*

quantum dots menunjukkan kapasitas pemuatan obat yang sangat tinggi, 40.800 mg/g, yang merupakan nilai tertinggi yang pernah dilaporkan untuk pembawa berbasis nanomaterial (Some *et al.*, 2014). *Graphene quantum dots* yang telah diloading dengan kurkumin pada penelitian sebelumnya belum dilakukan uji kinetika pelepasan untuk mencari profil pelepasannya, sehingga pada penelitian ini dilakukan uji kinetika. Profil pelepasan merupakan salah satu bagian yang penting untuk menilai keberhasilan suatu formulasi sediaan, terutama untuk formulasi sediaan lepas lambat, di mana pengontrolan laju pelepasan obat merupakan fokus utamanya, sehingga dengan adanya informasi profil pelepasan obat dapat diketahui laju pelepasan obat dan berapa lama waktu yang dibutuhkan obat untuk lepas dari sediannya. Uji kinetika telah berhasil merancang desain untuk obat kanker yang telah diloading dengan GQDs (Xu *et al.*, 2019). obat kanker yang telah diloading dengan GQDs dapat ditemukan stabilitas pelepasan profil dan pH yang tepat dengan menggunakan uji kinetika yang dieksplorasi dan dievaluasi pada berbagai model kinetik dalam hal koefisien regresinya (Javadian *et al.*, 2021), sehingga perlu dilakukan uji kinetika untuk menentukan desain dan dosis obat yang tepat pada pasien kanker serta orde reaksi obat yang tepat.

Graphene quantum dots yang telah disintesis kemudian dikarakterisasi dengan Spektrofotometri UV-Vis, *Fourier Transform Infra Red* (FTIR), spektroskopi Raman, *X-Ray Diffraction* (XRD), *Atomic Force Microscope* (AFM), dan spektrofotometer (PL). *Graphene quantum dots* hasil sintesis yang telah dikarakterisasi akan dilakukan proses loading di dalam obat kurkumin dan diuji kinetika pelepasan obat tersebut. Penelitian ini dilakukan untuk menunjukkan pola kinetika pelepasan kurkumin dari *graphene quantum dots* dengan berbagai model matematika seperti orde nol, orde satu, Kopcha, Higuchi, Hixson-Crowell, dan Korsmeyer-Peppas. Model kinetika yang sesuai akan berguna untuk menentukan desain dalam aplikasi penghantar obat.

1.2. Rumusan Masalah

1. Bagaimana proses sintesis dan karakter *Graphene Quantum Dots* dari grafit dengan metode *hummer*?
2. Bagaimana kestabilan *Graphene Quantum Dots* yang disintesis dengan metode *hummer*?
3. Bagaimana pola kinetika pelepasan kurkumin dari *Graphene Quantum Dots* sebagai agen penghantar obat sel kanker?

1.3. Tujuan Penelitian

1. Mengetahui proses sintesis dan karakteristik *graphene quantum dots* dengan metode *hummer*.
2. Mengetahui kestabilan *graphene quantum dots* yang disintesis dengan metode *hummer*.
3. Mengetahui pola kinetika pelepasan kurkumin dari *graphene quantum dots* sebagai agen penghantar obat sel kanker.

1.4. Manfaat Penelitian

Penelitian ini diharapkan dapat memberi manfaat bagi pengetahuan dan menjadi referensi informasi data ilmiah mengenai sintesis *graphene quantum dots* (GQDs) dengan metode *hummer* dan karakterisasinya, selain itu penelitian ini juga diharapkan memberikan alternatif parameter dalam pembuatan *graphene quantum dots* sehingga dapat diaplikasikan dalam bidang biomedis, yaitu sebagai kandidat agen penghantar obat pada sel kanker.