

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Sel kanker atau neoplasma adalah sel yang tumbuh secara terus menerus dan tidak terkendali, tidak terbatas dan tidak normal (abnormal) yang dapat menyebar ke sel yang lain (Yatim, 2008). Sel kanker dapat berproliferasi atau memperbanyak diri walaupun sudah tidak dibutuhkan dan jumlahnya sudah melebihi kebutuhan yang seharusnya (Mulyani and Rinawati, 2013). Kanker sering juga disebut dengan tumor ganas (Utami & Mustikasari, 2017). Kanker terbagi menjadi beberapa jenis dilihat dari dimana sel kanker tumbuh, jenis-jenis kanker diantaranya kanker payudara, kanker serviks, kanker tulang, kanker otak, kanker darah, kanker kelenjar, dan jenis kanker lain yang terjadi pada jaringan tubuh (Setiawan et al., 2021).

Pada tahun 2008 sampai 2012 kasus kanker yang terjadi terus meningkat dari 12,7 juta kasus menjadi 14,1 juta kasus. Mayoritas kasus kanker yang ditemukan berada di Negara dengan kondisi ekonomi rendah sampai menengah (Widoyono S. et al., 2018). Di Indonesia kanker merupakan penyebab kematian nomor 7 setelah stroke, TB, hipertensi, cedera, perinatal, dan diabetes melitus dengan prevalensi sebesar 1,4 per 1000 penduduk. Prevalensi kanker pada perempuan umumnya lebih tinggi yaitu sebesar 5,7 per 1000 penduduk dibandingkan laki-laki dengan prevalensi sebesar 2,9 per 1000 penduduk (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2014). Dari sekian banyak kasus kematian yang disebabkan oleh penyakit kanker di dunia maupun Indonesia sendiri, diperkirakan kasus kematian masih akan terus bertambah karena pasien kanker cenderung memulai pengobatan ketika penyakit kanker sudah mencapai stadium lanjut. Sekitar 70% penderita kanker baru memulai pengobatan ke rumah sakit ketika kanker sudah memasuki stadium lanjut, sehingga memperkecil peluang penderita kanker untuk sembuh atau bahkan bertahan hidup (Nadatien & Mulayyinah, 2019)

Dilihat dari tingkat kematian dan berbahayanya penyakit kanker ini, perlu dilakukannya pencegahan agar sel kanker tidak berkembang. Salah satu metode pencegahan terhadap penyakit kanker sendiri diantaranya deteksi secara dini untuk mengidentifikasi dan menentukan pengobatan yang tepat pada saat pra kanker sehingga sel kanker tidak berkembang atau menjadi lebih ganas (Gapstur et al., 2018). Selain itu, risiko kematian dapat diminimalisir apabila penyakit kanker dapat didiagnosis pada tahap awal perkembangan penyakit, sehingga angka kematian dapat menurun secara signifikan (Pal et al., 2019). Untuk deteksi kanker sendiri terdiri dari banyak metode diantaranya mammografi, histopatologi, tomosintesis, *volumetric computed tomography*, *computed tomography slices*, *dermoscopy*, *clinical photography*, *magnetic resonance image*, *3D magnetic resonance volume*, *colonoscopy*, dll (Hu et al., 2018). Namun, apabila penyakit kanker sudah sangat berkembang maka harus dilakukan pengobatan supaya sel kanker tidak terus berkembang. Salah satu pengobatan dari kanker sendiri adalah kemoterapi. Namun hampir seluruh obat kemoterapi mempunyai efek toksik dimana dapat memengaruhi seluruh jenis sel yang berproliferasi baik sel normal maupun sel abnormal (Harvey RA, 2013).

Pada masa modern saat ini, pengaplikasian nanopartikel sangat digencarkan dalam berbagai bidang termasuk bidang kesehatan, salah satu diantaranya adalah pemanfaatan dalam pengobatan ataupun deteksi penyakit kanker. Nanopartikel digunakan baik dalam pengobatan maupun diagnosis penyakit kanker dikarenakan ukurannya yang sangat kecil, sehingga nanopartikel memiliki efikasi yang baik, hal tersebut dikarenakan adanya EPR (*enhanced permeability and retention*) effect (Singh & Lillard, 2009). EPR effect adalah peningkatan kemampuan untuk meningkatkan efek suatu zat dalam hal ini zat anti kanker dengan mengurangi efek samping dari zat atau obat anti kanker itu sendiri (Kalyane et al., 2019). Pada penelitian ini sendiri digunakan *Graphene Quantum Dots* (GQDs) sebagai nanopartikel. GQDs merupakan *graphene* berskala nano yang memiliki sifat kuantum yang besar dan memiliki efek tepi sehingga dapat menghasilkan sifat fotoluminensi yang sangat baik. Efek pembatasan kuantum dan kepadatan sisi sp^2 yang berbeda dalam struktur GQDs membuat karakteristik optiknya bergantung

pada ukuran strukturnya (Ramezani et al., 2019). QDs sendiri juga termasuk golongan *Quantum Dots* (QDs) yang merupakan kristal berukuran nano dan bersifat semikonduktor dimana strukturnya terdiri dari unsur pada golongan II-IV, III-V, atau IV-VI pada table periodik. Ukuran dari partikel QDs memengaruhi besar energi gapnya. Apabila ukuran partikel QDs semakin besar, maka akan semakin kecil energi gapnya. Karena itulah dengan mengatur ukuran dari partikel QDs tersebut dapat mengatur sifat elektronik dan optik dari partikel QDs sendiri, hal tersebut dikarenakan adanya kurungan kuantum. Sifat elektronik dan optik yang dipengaruhi oleh ukuran QDs diantaranya absorpsi, emisi *fluorescence*, dan energi kurungan kuantum sendiri. Semakin besar ukuran QDs, maka energinya semakin rendah sehingga akan menunjukkan warna absorpsi merah, sedangkan apabila ukuran QDs semakin kecil, maka energinya akan semakin tinggi dan akan menunjukkan warna absorpsi biru (Tian & Cao, 2013). Karena sifat-sifat tersebut, QDs banyak dimanfaatkan dalam berbagai aplikasi seperti *biological fluorescence*, *labeling*, *imaging*, sel surya, komposit, detektor, sebagai donor transfer energi resonansi fluoresensi yang efisien, dll (Pandey & Bodas, 2020).

Untuk sintesis QDs sendiri dapat dilakukan dengan dua metode diantaranya metode *bottom-up* dan metode *top-down* (Tuerhong et al., 2017). Metode *bottom-up* merupakan proses sintesis secara kimia yang melibatkan suatu prekursor yang berukuran sangat kecil sehingga akan dihasilkan suatu produk reaksi berukuran nanometer. Sedangkan metode *top-down* merupakan metode sintesis nanopartikel secara fisika dimana material besar dipecah menjadi suatu partikel berukuran nanometer tanpa mengubah sifat dari bahan tersebut (Abdullah et al., 2008). Namun, sintesis yang sering digunakan untuk mendapatkan partikel QDs adalah metode *top-down* dengan menyintesis grafit menjadi GO hingga menjadi QDs. Hal ini dikarenakan grafit merupakan material yang berukuran besar dan untuk mensintesis grafit menjadi QDs perlu dilakukan pengelupasan lapisan-lapisan grafit menjadi lembaran-lembaran graphene berukuran nanometer. Beberapa jenis karbon pada umumnya disintesis menggunakan metode *top-down* dikarenakan strukturnya yang cukup besar. Karbon tersebut diantaranya grafit, karbon *nanotube*, dan karbon aktif (Sun & Lei, 2017). Adapun metode sintesis dengan pendekatan *top-down* yang pada

umumnya digunakan untuk memperoleh *graphene* adalah *mechanical exfoliation* (ME), *reduction of graphene oxide* (rGO), *liquid exfoliation* (LE), hidrotermal dan lain sebagainya (Truong, 2013). Namun, pada penelitian ini hanya digunakan metode hidrotermal. Hal tersebut dikarenakan dalam penggunaan metode hidrotermal mudah didapatkan padatan sampel dari larutan sampel, ukuran dan morfologi partikel mudah untuk dikontrol, dan kereaktifan serbuk yang cukup tinggi (Putri et al., 2018).

Dalam penelitian ini untuk memperoleh *graphene* digunakan grafit sebagai material utama. Grafit merupakan material yang terdiri dari berlembar-lembar *graphene* yang ditumpuk secara bersamaan. Setiap lembar *graphene* diikat oleh suatu ikatan *van der waals*. Sedangkan jarak antar lembar *graphene* adalah 0,335 nm dan jarak antar lembar *graphene* yang sejajar adalah 0,67 nm. Lalu untuk panjang ikatan kovalen rangkap antar atom C pada lembar *graphene* satu dengan yang lain adalah 0,142 nm (Geim & Novoselov, 2009).

Sebagai jenis bahan baru yang memiliki skala nano berbasis *graphene*, GQDs sangat memungkinkan untuk dimanfaatkan dalam aplikasi biomedis. Salah satu dari penerapannya adalah pemanfaatan GQDs untuk *bioimaging* dan *drug delivery*. hal tersebut dikarenakan GQDs memiliki fluoresensi instrinsik yang tinggi, toksisitas rendah, luas permukaan yang besar, dan kaya akan delokalisasi dari elektron π dengan berbagai gugus fungsi yang berdekatan diantaranya karboksil, hidroksil, karbonil, dan grup epoksi. Karakteristik tersebut menyebabkan GQDs berpotensi sebagai *bioimaging* dan *drug delivery* melalui interaksi ikatan π - π dan fungsionalisasi gugus oksigen (Jian Dong et al., 2018).

Suatu molekul obat terkadang sangat sulit untuk bereaksi dengan suatu komponen pengganggu dalam suatu organisme karena jaringan seluler dari suatu organisme tersebut cukup kompleks sehingga sistem *drug delivery* atau pengantaran obat sangat diperlukan untuk mengarahkan molekul obat dalam mencapai sasaran dan dapat bereaksi dengan baik (Wicita, 2016). Dalam sistem pengantaran obat terdapat dua pendekatan untuk proses loading antara obat dengan molekul pengantarnya yaitu pendekatan secara fisika dan kimia (disebut juga konjugasi)

yang tentunya memiliki kelebihan dan kelemahan masing-masing. Pada enkapsulasi secara fisika, memiliki beberapa keunggulan, diantaranya persiapan yang mudah dan biaya yang rendah. Sedangkan kelemahan dari pendekatan ini adalah sulit untuk mengendalikan laju reaksinya. Disisi lain, pendekatan secara kimia dengan polimer (*polymeric prodrug*) menghasilkan modifikasi obat yang efektif seperti larut dalam obat hidrofobik, dan dapat menyesuaikan farmakokinetik obat (Danafar et al., 2017).

Zat-zat yang tersusun dari makromolekul seperti protein dan asam nukleat, serta molekul sintetik lain yang sukar larut telah dikembangkan dengan berbasis nanopartikel. Namun, masih terdapat sifat-sifat yang kurang menguntungkan untuk diaplikasikan sebagai *drug delivery*. sifat-sifat tersebut diantaranya toksisitas yang cukup tinggi dan efisiensi distribusi obat yang rendah (Iannazzo et al., 2019). Namun, nanomaterial berbasis *graphene* seperti *fullerene*, *graphene oxide*, dan karbon nanotube memiliki potensi lebih besar dalam pengaplikasiannya di bidang biomedis dikarenakan sifat kimia, fisika, dan mekaniknya yang baik (J. Lin et al., 2018). Diantara jenis nanomaterial berbasis *graphene* yang sering digunakan dalam pengaplikasiannya untuk *drug delivery* adalah GQDs. GQDs yang berasal dari *graphene* atau berbagai sumber organik memiliki sifat toksisitas yang rendah, kelembaman kimia, kelarutan pada air dan biokompatibilitas yang tinggi membuat GQDs menjadi *nanocarriers* yang ideal sebagai *drug delivery* (Iannazzo et al., 2018).

Terdapat beberapa obat kanker yang dapat diloading dengan GQDs sebagai *drug delivery* diantaranya doxorubicin (DOX), methotrexate (MTT), berberine HCl, dan kurkumin (Henna & Pramod, 2020). Untuk penelitian ini digunakan kurkumin sebagai obat anti-inflamasi kanker. Kurkumin memiliki efek *pleiotropic therapeutic* dalam pengobatan kanker baik kurkumin itu sendiri atau dalam kombinasi dengan agen antikanker lainnya. Selain itu, kurkumin dinilai aman tanpa toksisitas yang membatasi dosis bila diberikan pada dosis hingga 10 gr/hari pada manusia (Danafar et al., 2017). Selain itu, kurkumin memiliki sifat antioksidan, anti-mikroba, dan anti-inflamasi. Kurkumin juga menunjukkan aktivitas anti-

karsinogenik terhadap berbagai jenis kanker manusia (M. Wang et al., 2019). Beberapa penelitian menunjukkan pemberian kurkumin yang mengandung eksosom pada sel kanker dapat menghambat pertumbuhan dari sel kanker itu sendiri. Sehingga, pengaplikasian kurkumin sebagai obat antikanker dapat dikembangkan lebih lanjut (Mirzaei et al., 2018).

Hasil sintesis GQDs dari grafit yang diloading dengan kurkumin harus diuji terlebih dulu keefektifan dan keamanan terhadap toksisitas sebelum dimasukkan ke dalam tubuh. Oleh karena itu, dilakukan pengujian lebih lanjut untuk uji keefektifan dan toksisitas sampel dengan obat anti-inflamasi secara *in vivo* yang dilakukan terhadap hewan uji mencit yang sebelum diberi perlakuan terhadap sampel akan dipaparkan terhadap sel kanker terlebih dulu. GQDs dapat digunakan sebagai pemeriksaan non-invasif untuk pencitraan *in vivo*. Hal tersebut dikarenakan GQDs memiliki kemampuan penetrasi yang kuat dan tingkat penyerapan cahaya inframerah yang rendah dalam jaringan. Selain itu, nanopartikel dengan ukuran lebih kecil dari 100 nm memiliki kemampuan yang baik dalam hal penargetan pada *in vivo*. Selain itu, material dengan ukuran 20 hingga 50 nm dapat keluar dari makrofag sehingga memudahkan dalam pengaplikasian *in vivo* (Jingjing Dong et al., 2019).

Pada penelitian ini, digunakan grafit sebagai sumber *graphene* pada GQDs dengan menggunakan metode *hummer* dan hidrotermal. Kemudian hasil sintesis *graphene quantum dots* dikarakterisasi menggunakan Spektrofotometer UV-Vis, Spektrometer *fluorescence* (PL), *X-Ray Diffraction* (XRD), *Fourier Transform Infra Red* (FTIR), *Atomic Force Microscope* (AFM), *Raman Spectroscopy* dan Termogravimetri (TGA). Setelah itu, dilakukan uji stabilitas pada sampel GQDs dengan variasi pH dan variasi konsentrasi garam NaCl. Selain itu dilakukan juga loading sampel GQDs dengan obat anti-inflamasi kanker yaitu kurkumin. Kemudian sampel diuji efektifitasnya dengan melakukan pengujian secara *in vivo*.

1.2 Rumusan Masalah

1. Bagaimana hasil sintesis dan karakterisasi quantum dots (GQDs) dari grafit?
2. Bagaimana kestabilan quantum dots (GQDs) dengan metode *hummer* dan hidrotermal?
3. Bagaimanakah potensi GQDs sebagai *drug delivery* obat kurkumin?
4. Bagaimana kinerja quantum dots (GQDs) dalam penghantaran obat kurkumin dalam menghambat pertumbuhan kanker pada mencit?

1.3 Tujuan Penelitian

1. Mengetahui hasil sintesis dan karakterisasi quantum dots (GQDs) dari grafit.
2. Mengevaluasi stabilitas quantum dots (GQDs) dengan metode *hummer* dan hidrotermal.
3. Mengetahui potensi GQDs sebagai *drug delivery* obat kurkumin.
4. Mengamati hasil kinerja quantum dots (GQDs) dalam penghantaran obat kurkumin dalam menghambat pertumbuhan kanker pada mencit.

1.4 Manfaat Penelitian

Penelitian ini diharapkan memberikan manfaat dan pengetahuan tambahan serta dapat dijadikan referensi dalam penelitian ilmiah selanjutnya mengenai sintesis graphene quantum dots. Sehingga diharapkan kedepannya quantum dots dapat diaplikasikan dalam berbagai bidang termasuk salah satunya sebagai *drug delivery* pada obat antikanker kurkumin.