

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang Permasalahan

Dampak dari kasus virus bernama *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2* (SARS-CoV-2), menyebabkan bencana penyakit bernama *Coronavirus Disease 2019* (COVID-19) yang menyebar dan menular dengan sangat cepat dalam waktu singkat. Pada bulan Maret tahun 2020 lebih dari 110 negara dengan kasus 121 ribu orang terkonfirmasi dan lebih dari 4,3 ribu kasus kematian akibat COVID-19 dan *World Health Organization* (WHO) menyatakan COVID-19 sebagai pandemi global pada 11 Maret 2020 (Dong *et al.*, 2020). Berlanjut hingga sekarang, pada Januari 2022 virus tersebut menyebabkan bencana pada demografi dunia yang mengakibatkan lebih dari 300 juta orang terkonfirmasi dan lebih dari 5,4 juta kematian di seluruh dunia disebabkan oleh COVID-19. Dilain sisi, penyebarannya di Indonesia sudah mencapai 4,268,097 kasus dan 144,150 kematian hingga saat ini dan kemungkinan akan terus bertambah. Pandemi COVID-19 mengakibatkan krisis kesehatan global yang paling berdampak setelah era pandemi influenza tahun 1918 (Qu *et al.*, 2021; Worldometer, 2022).

Langkah preventif dalam menghadapi masifnya kasus COVID-19 dapat dilakukan dengan melakukan skrining, hingga diagnosis untuk mengkonfirmasi pasien gejala COVID-19 melalui pemeriksaan radiologis, dan/atau pemeriksaan laboratorium (uji antigen, antibodi, serologi dan molekuler). Pada umumnya terdapat beberapa uji diagnostik yang sering digunakan, yaitu *Rapid Diagnostic Test* (RDT) antigen, RDT antibodi, dan *Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction* (RT-PCR). RDT antigen merupakan salah satu uji yang umum ditemui dikarenakan mempunyai harga ekonomis. Selain itu, uji tersebut memiliki sensitivitas 80% terhadap protein virus COVID-19 (antigen). Kemudian, RDT antibodi atau uji serologis menjadi pilihan

kedua dengan sensitivitas 88%. Walaupun uji antigen dan uji antibodi memiliki sensitivitas yang relatif rendah, terdapat RT-PCR yang mendeteksi asam nukleat dari virus SARS-CoV-2 pada spesimen saluran pernapasan atas (seperti nasofaringeal, orofaringeal, nasal ataupun swab turbin, dan/atau sampel pencucian hidung ataupun aspirasi) dengan tingkat sensitivitas 98% (Kortela *et al.*, 2021). Namun kekurangan dari tes RT-PCR adalah diperlukannya biaya operasional yang mahal (Yanti *et al.*, 2020). Dengan demikian, pengembangan alat diagnostik untuk deteksi COVID-19 masih menjadi tantangan, bahkan sangat memungkinkan untuk membuat alat deteksi yang lebih cepat, akurat, dan ekonomis dari yang sudah ada sebelumnya.

Nanomaterial menjadi topik pembahasan yang terus berkembang diberbagai bidang, salah satunya pada bidang biomedis untuk diagnostik infeksi virus (Vaculovicova *et al.*, 2017; Paul dan Paul, 2021). Dikarenakan area permukaan nanomaterial yang luas dan dapat difungsikan dengan biomolekul tertentu, sehingga dapat meningkatkan sensitivitas dan spesifisitas deteksi (Mahato *et al.*, 2019). Dipublikasikan pertama kali oleh Zehbe *et al.* (1997) yang pada penelitiannya memanfaatkan nanomaterial berupa nanopartikel emas pada diagnosis *human papillomavirus* (HPV). Sejak saat itu muncul berbagai komposisi seperti nanopartikel logam (Caires *et al.*, 2019), *quantum dots* atau *carbon dots* (Fayyadh *et al.*, 2017), nanopartikel berbasis karbon (Hassanvand *et al.*, 2020), dan nanopartikel magnetik (Hung *et al.*, 2014).

Carbon Dots (CDs) adalah salah satu jenis nanopartikel berbasis karbon yang telah menarik banyak perhatian sejak pertama kali dilaporkan dalam bidang nanoteknologi (Sun *et al.*, 2006; Derakhshan *et al.*, 2021). Struktur unik dan khas dari CDs terdiri dari atom karbon sp^2 dan sp^3 dengan melimpahnya gugus fungsi (seperti amina, karboksil, hidroksil, dan lain-lain) atau rantai polimer yang ada pada permukaannya, sehingga memungkinkan CDs berinteraksi dengan molekul atau senyawa lainnya. CDs juga menunjukkan kemampuan *sensing* yang spesifik, selektif dan deteksi secara multikompleks serta sitotoksitas rendah, sifat fotoluminesensi yang kuat dan biokompatibilitas yang baik untuk aplikasi di bidang sensor, katalisis,

imaging, dan biomedis (Wang dan Hu, 2014; Sharma *et al.*, 2017). Sifat fotoluminesensi (PL) merupakan ciri khas CDs yang perlu ditingkatkan dengan memperhatikan proses awal preparasi CDs untuk mengatur strukturnya (Zhou *et al.*, 2017).

Preparasi CDs dibagi menjadi dua metode sintesis, yaitu dengan pendekatan *top-down* dan *bottom-up*. Metode *top-down* sebagian besar memanfaatkan bahan berkarbon besar dan diperkecil ukurannya, serta dipolimerisasi menjadi partikel nano menggunakan metode fisika atau kimia meliputi metode ablasi laser, oksidasi kimia, dan elektrokimia (Kumar *et al.*, 2020; da Silva Júnior *et al.*, 2021). Pada metode *bottom-up*, digunakan molekul kecil atau garam sebagai prekursor yang mengandung karbon dan agen pasivasi yang dikarbonisasi untuk membentuk CDs meliputi metode *microwave* (de Medeiros *et al.*, 2019), pirolisis (Rong *et al.*, 2017), dan hidrotermal (Wang *et al.*, 2011; Belza *et al.*, 2021). Metode sintesis dapat menjadi penentu sifat optik dari CDs, seperti absorbansi, fotoluminesensi, dan fosforesensi yang dihasilkan. Rute sintesis CDs yang menggunakan metode “*top-down*” relatif memiliki *quantum yield* (QY) yang rendah dibandingkan “*bottom-up*”. Hal tersebut dikarenakan terjadi cacat atau kerusakan pada saat proses oksidasi kimia atau ablasi laser, sehingga nilai QY rendah (Liu *et al.*, 2020). Dengan pendekatan *bottom-up*, Lin *et al.* (2021) menyatakan bahwa metode tersebut dapat lebih mudah mengatur komposisi kimia dan karakter fisik CDs. Dari banyaknya metode yang telah disebutkan, pirolisis merupakan salah satu metode sintesis *bottom-up* dengan beberapa keunggulan, yaitu sederhana, ekonomis, dan terukur, serta dapat membentuk pola alami heteroatom dari prekursor terutama pada proses doping (Wu *et al.*, 2017).

CDs dapat disintesis dari berbagai macam material yang dapat digunakan sebagai prekursor atau sumber utama karbon dan juga akan mempengaruhi sifat yang dimilikinya, seperti asam amino (Wang *et al.*, 2019), monosakarida dan polisakarida (Hill dan Galan, 2017), asam sitrat (Shang *et al.*, 2018), dan asam hialuronat (Aung *et al.*, 2021). Asam hialuronat yang merupakan senyawa biopolimer, dapat digunakan sebagai salah satu kandidat sumber karbon yang ideal untuk sintesis CDs. Hal tersebut

dikarenakan asam hialuronat dapat dimodifikasi secara kimia dengan ikatan silang atau reaksi konjugasi yang memanfaatkan gugus fungsi asam karboksilat dan hidroksil. Fisikokimia dan biologis yang dimiliki asam hialuronat seperti biodegradable, biokompatibel, tidak toksik dan merupakan polimer *non-immunogenic*, sehingga asam hialuronat banyak digunakan sebagai pembawa reseptor pada terapi kanker, *drug delivery*, dan karena keunikannya dapat digunakan untuk mengenali reseptor berbagai sel penyakit (Tripodo *et al.*, 2015).

Metode deteksi dengan memanfaatkan sifat unik dari *Carbon Dots* sebagai biosensor atau biomarker memiliki kelebihan, yaitu dapat mendeteksi berbagai biomolekul tertentu dengan cepat, sensitif dan spesifik (Ji *et al.*, 2020). Seperti pada penelitian yang dilakukan Othman *et al.* (2020) mensintesis CDs dari asam sitrat secara *bottom-up* dengan doping nitrogen untuk deteksi protein matriks nuklir 22 (NMP22, antigen). Penelitian tersebut memanfaatkan gugus ester aktif yang membuat konjugat *Quantum Dots* dengan antibodi monoklonal. Kemudian telah dilakukan penelitian terbaru oleh Aung *et al.* (2021) yang membuktikan bahwa, CDs berbahan dasar asam hialuronat yang diberi doping boron dengan metode pirolisis *one-pot-synthesized* dapat menargetkan sel kanker CD44 HeLa, sehingga menjadi peluang untuk meningkatkan perawatan kanker. Dilain sisi terdapat penelitian dengan menggunakan asam hialuronat sebagai biomarker, dimana akumulasi asam hialuronat di paru-paru dalam tubuh manusia dapat menunjukkan kasus keparahan COVID-19 dan beragam bentuk peradangan pernapasan (Kratochvil *et al.*, 2020; Ontong dan Prachayasittikul, 2021). Asam hialuronat sebagai *biomarker* non-invasif fibrosis (Neuman *et al.* 2016) dan nanopartikel berbasis asam hialuronat digunakan untuk penargetan peradangan terkait aterosklerosis (Beldman *et al.*, 2017). CDs berbahan dasar asam hialuronat juga mempunyai kemampuan pencitraan intraseluler yang baik dan menampilkan emisi fluoresensi yang dapat diatur di bawah berbagai panjang gelombang eksitasi, seperti pada penargetan sel CD44 (Wang *et al.*, 2017). Masih banyak yang dapat dilakukan untuk pengembangan dan penelitian yang berkaitan dengan potensi penggunaan dan penerapan CDs berbahan dasar asam hialuronat sebagai *biomarker*.

Berdasarkan penjelasan di atas, beberapa studi terkait CDs yang menggunakan bahan dasar asam hialuronat dengan didoping N dan Cu (Cu-CDs) masih belum dilaporkan untuk pemanfaatannya pada antibodi COVID-19. Atom N digunakan sebagai doping pada nanomaterial karbon untuk mengatur sifat intrinsik dan meningkatkan kinerja optik sehingga mampu menghasilkan produk berpotensi untuk diaplikasikan dalam berbagai bidang, seperti pemanfaatannya pada biosensing dan bioanalisis (Hu *et al.*, 2017). Pemanfaatan logam transisi seperti tembaga dan nikel dikarenakan elemen tersebut terdeteksi dan terlibat dalam banyak proses di dalam tubuh manusia (Dong *et al.*, 2014). Terlebih lagi, kompleks tembaga dan nikel memiliki aktivitas antikanker atau antibakteri (Wang *et al.*, 2019). Selain itu, logam kompleks dari CDs dapat mempengaruhi sifat fluoresensi, dan upaya untuk meningkatkan efek pengobatan tanpa merusak sifat fluoresensi bawaannya (Zhang *et al.*, 2018). Harapannya pada penelitian kali ini Cu-CDs yang dimanfaatkan dapat membentuk ikatan kompleks Cu-CDs dengan antibodi, yaitu kompleks IgM-Cu-CDs dan/atau IgG-Cu-CDs. Kemudian dapat memungkinkan gugus fungsi pada permukaan Cu-CDs berinteraksi dengan antibodi, sehingga Cu-CDs dapat digunakan sebagai *biomarker* antibodi COVID-19.

1.2 Rumusan Masalah

Dari latar belakang yang telah dijabarkan, maka dapat dirumuskan masalah adalah sebagai berikut:

1. Bagaimanakah karakteristik dan stabilitas Cu-CDs yang disintesis dengan asam hialuronat melalui metode pirolisis?
2. Bagaimana potensi Cu-CDs sebagai kandidat *biomarker* antibodi COVID-19?
3. Bagaimana sensitivitas dan spesifitas Cu-CDs sebagai kandidat *biomarker* antibodi COVID-19

1.3 Tujuan Penelitian

Berdasarkan uraian latar belakang dan rumusan masalah yang telah dijelaskan diatas, maka tujuan dilakukan penelitian adalah sebagai berikut:

1. Melakukan karakterisasi dan uji stabilitas Cu-CDs berbasis asam hialuronat yang disintesis dengan metode pirolisis
2. Mengkaji potensi Cu-CDs sebagai kandidat *biomarker* antibodi COVID-19
3. Mengkaji sensitivitas dan spesifitas Cu-CDs sebagai kandidat *biomarker* antibodi COVID-19

1.4 Manfaat Penelitian

Penelitian ini dapat memberikan informasi pengetahuan mengenai karakteristik dan stabilitas Cu-CDs berbasis asam hialuronat yang disintesis dengan metode pirolisis, serta potensinya sebagai kandidat *biomarker* antibodi COVID-19.