

## BAB 1

### PENDAHULUAN

#### 1.1 Latar Belakang

Penyakit kanker merupakan salah satu penyebab kematian utama di seluruh dunia. Lebih dari 60% kasus baru dan sekitar 70% kematian akibat kanker di dunia setiap tahunnya terjadi di Afrika, Asia, dan Amerika Tengah dan Selatan. Pada tahun 2012, sekitar 8,2 juta kematian disebabkan oleh kanker. Jumlah ini diperkirakan akan meningkat hingga 13 juta orang per tahun di 2030. Prevalensi untuk kanker di Indonesia, berdasarkan data Riskesdas 2013, adalah 1,4 per 100 penduduk atau sekitar 347.000 orang (Kemenkes RI, 2017).

Kanker paru, hati, perut, kolorektal, dan kanker payudara adalah penyebab kematian terbesar akibat kanker setiap tahunnya. Jika dibedakan berdasarkan jenis kelamin, menurut data *GLOBOCAN (IARC)* tahun 2012, kanker yang paling banyak terjadi pada pria adalah kanker paru dan prostat, sedangkan pada wanita adalah kanker payudara dan kolorektal. Faktor penyebab kanker dapat dikelompokkan menjadi tiga, yaitu faktor gaya hidup, karsinogen, dan genetik (Kemenkes RI, 2015).

Pengobatan dan terapi untuk menangani kanker yang banyak diterapkan saat ini terbatas pada pembedahan, kemoterapi, atau radioterapi. Pembedahan, meskipun menghasilkan efek samping yang lebih sedikit

daripada kemoterapi atau radioterapi, hanya dapat dilakukan untuk kanker dengan stadium rendah. Kemoterapi dan radioterapi dapat menimbulkan efek samping karena selain membunuh sel kanker, jaringan di sekitar sel kanker juga dapat terpengaruh. Penurunan fungsi kekebalan tubuh, kelelahan, kecenderungan untuk mudah berdarah, gangguan gastrointestinal, dan rambut rontok merupakan efek samping yang umum terjadi. Lebih jauh lagi, kemoterapi dapat menyebabkan gangguan pada organ seperti jantung, hati, ginjal, dan paru-paru. Efek samping dari kemoterapi kanker dapat dibedakan menjadi toksisitas akut (timbul dalam beberapa jam atau hari), siklik, dan kumulatif atau jangka panjang (Mross & Kratz, 2012).

*Targeted drug delivery* merupakan salah satu metode pengobatan yang diharapkan lebih baik karena obat dapat dihantarkan hingga sel target dan dilepaskan ketika telah sampai tujuan. Dalam *targeted drug delivery*, dapat digunakan antibodi monoklonal maupun molekul kecil. Syarat untuk *targeted drug delivery* adalah ukuran yang kecil (berat molekul < 1500), stabil secara kimiawi, mudah disintesis dalam skala besar, dan dapat dikonjugasikan dengan obat (Liu *et al*, 2012). Nanopartikel dapat digunakan sebagai *carrier* karena ukurannya yang kecil memungkinkan gerak lebih bebas di dalam dan keluar pembuluh darah sehingga terjadi akumulasi lebih cepat dalam sel. Selain itu, nanopartikel dapat diberi *targeting agent* untuk memaksimalkan penargetan sel.

Setelah berhasil dilakukan *targeted drug delivery*, langkah selanjutnya yang menentukan keberhasilan metode pengobatan ini adalah keberhasilan *drug release* dari *carrier* menuju sel target. Diperlukan suatu metode untuk mengetahui efektivitas *drug release* yang akan digunakan dalam pengobatan.

Penelitian oleh Rana *et al* mengenai uji *drug release* hanya dilakukan pada lingkungan terkondisi dengan hasil adanya pelepasan obat sebanyak 93% pada pH 4 setelah 48 jam. Penelitian oleh Rana juga menggunakan sistein untuk konjugasi nanopartikel magnetik dengan *folic acid*, sedangkan penelitian ini menggunakan *Bovine Serum Albumin* (BSA) untuk konjugasi nanopartikel magnetik dengan BSA (Rana *et al*, 2016).

Konsep solusi yang ditawarkan melalui penelitian ini adalah nanopartikel magnetik yang difungsionalisasi dengan *folic acid* dan diisi dengan obat *doxorubicin*. Nanopartikel magnetik dipilih karena ukurannya yang kecil dan bersifat paramagnetik serta biokompatibel. Nanopartikel akan di-*coating* dengan BSA dan dikonjugasikan dengan *folic acid* sebagai *targeting agent*. Penggunaan BSA diharapkan dapat mengurangi toksisitas dari nanopartikel. Penggunaan *folic acid* dikarenakan sel kanker secara umum memiliki sensitivitas tinggi terhadap reseptor folat. Reseptor folat akan menarik nanopartikel yang mengandung folat sehingga efek penargetan dapat maksimal. Pembuatan nanopartikel magnetik dilakukan sintesis secara kimiawi, sedangkan BSA akan direaksikan bersama dengan *doxorubicin* untuk *coating* dan pengisian obat; dan *folic acid* ditambahkan

setelah dilakukan aktivasi dengan *N-Hydroxysuccinimide* (NHS). Karakterisasi fisik nanopartikel magnetik dilakukan dengan menggunakan *Scanning Electron Microscope* (SEM) untuk mengetahui morfologi nanopartikel magnetik dan *Particle Size Analyzer* (PSA) untuk mengetahui ukuran nanopartikel magnetik. Karakterisasi sitotoksitas nanopartikel magnetik dilakukan dengan uji *Brine Shrimp Lethal Test* (BSLT). Karakterisasi sitotoksitas nanopartikel magnetik yang telah di-*coating*, diisi dengan *doxorubicin*, dan dikonjugasikan dengan *folic acid* dilakukan dengan uji *MTT assay*.

## 1.2 Rumusan Masalah

1. Bagaimana sitotoksitas dari nanopartikel magnetik dengan uji BSLT?
2. Bagaimana sintesis *targeting* nanopartikel magnetik sarat *doxorubicin* difungsionalisasi *folic acid* (FA-DOX-BSA-MNP)?
3. Bagaimana karakterisasi fisik FA-DOX-BSA-MNP melalui uji SEM untuk morfologi nanopartikel magnetik dan PSA untuk ukuran nanopartikel magnetik?
4. Bagaimana sitotoksitas FA-DOX-BSA-MNP yang diukur melalui uji *MTT Assay*?

## 1.3 Tujuan

1. Mengetahui sitotoksitas dari nanopartikel magnetik dengan uji BSLT.

2. Mengetahui cara sintesis *targeting* nanopartikel magnetik sarat *doxorubicin* difungsionalisasi *folic acid* (FA-DOX-BSA-MNP).
3. Mengetahui karakterisasi fisik FA-DOX-BSA-MNP melalui uji SEM untuk mengetahui morfologi nanopartikel magnetik dan uji PSA untuk mengetahui ukuran nanopartikel magnetik.
4. Mengetahui sitotoksitas FA-DOX-BSA-MNP yang diukur melalui uji *MTT assay*.

#### **1.4 Manfaat**

##### **1.4.1 Manfaat teoritis**

Memperoleh acuan teori karakterisasi mekanisme pelepasan obat *doxorubicin* dari nanopartikel magnetik terkonjugasi *folic acid* (FA-DOX-BSA-MNP).

##### **1.4.2 Manfaat praktis**

Memberikan dasar pengembangan *drug release model* pada kanker dari nanopartikel magnetik difungsionalisasi *folic acid*.