

Aplikasi Teknologi Nanopartikel Pada Pengobatan Kanker

Handika Nur Arofik¹, Bayyinatul Muchtaromah²

^{1,2} Magister Biologi, Fakultas Sains dan Teknologi, UIN Maulana Malik Ibrahim, Malang

e-mail: handikanurafik@gmail.com¹

Article History:

Received: 02 Maret 2023

Revised: 16 Maret 2023

Accepted: 17 Maret 2023

Keywords: Nanopartikel,
Kanker, Pengobatan,
Pengantaran Obat

Abstract: Kanker merupakan salah satu penyakit penyebab kematian di dunia. Hingga saat ini kanker masih menjadi salah satu masalah kesehatan yang cukup kompleks. Pemanfaatan nanopartikel dalam pengobatan kanker bertujuan untuk meningkatkan bioavailabilitas dan distribusi obat, serta memperbaiki targeting dan release obat ke sel tumor, sehingga diharapkan dapat meningkatkan efikasi dan mengurangi efek samping. Nanopartikel merupakan semua bentuk material biologis dan sintetik yang dimensinya $< 1\mu\text{m}$. Nanopartikel dalam penatalaksanaan kanker dikembangkan sebagai drugdelivery vehicle (carrier), contrast agent (imaging), diagnostic device, platform untuk theranostic agents, antioksidan, in vivo tumor targeting dengan spesifisitas dan afinitas yang tinggi, serta sebagai probe pada riset preklinik untuk studi molekuler penyakit. Tujuan review artikel ini adalah untuk mengetahui penggunaan nanopartikel dalam pengobatan kanker. Berdasarkan penelitian menunjukkan bahwa nanopartikel dapat menjadi penghantaran obat yang terkontrol dan dapat disesuaikan pada pengobatan kanker.

PENDAHULUAN

Kanker merupakan suatu penyakit yang ditandai dengan adanya pertumbuhan tidak normal dari sel jaringan tubuh. Dimana dalam perkembangannya, sel-sel kanker ini dapat menyebar kebagian tubuh lain sehingga dapat menyebabkan kematian. Kanker termasuk ke dalam salah satu masalah kesehatan masyarakat terbesar pada berbagai negara di dunia. Pada tahun 2012 kanker menjadi penyebab kematian sekitar 8,2 juta orang. Berdasarkan data GLOBOCAN, International Agency for Research on Cancer (IARC), diketahui bahwa pada tahun 2012 terdapat 14.067.894 kasus baru kanker dan 8.201.575 kematian akibat kanker di seluruh dunia (Torre *et al.*, 2015).

Pada kuesioner Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) yang dilaksanakan oleh Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan, Kementerian Kesehatan RI tahun 2013, didapatkan prevalensi penderita kanker pada penduduk semua umur di Indonesia sebesar 1,4%. Tingginya prevalensi kanker di Indonesia perlu dicermati dengan tindakan pencegahan dan deteksi dini yang telah dilakukan oleh penyedia layanan kesehatan. Kasus kanker yang ditemukan pada stadium dini serta mendapat pengobatan yang cepat dan tepat akan memberikan kesembuhan dan harapan hidup lebih lama. Oleh karena itu, penting dilakukan pemeriksaan rutin secara berkala sebagai upaya pencegahan dan deteksi dini kanker sangat penting dilakukan karena kanker merupakan salah satu

penyakit yang sangat mematikan (Pusat Data dan Informasi Kementerian, 2015).

Penanganan penyakit kanker bermacam-macam mulai dari dukungan psikologi, pembedahan, radioterapi, kemoterapi dan terapi hormon. Hal itu bertujuan untuk memperpanjang waktu hidup pasien beberapa tahun dan meningkatkan kualitas hidup pasien. Pengobatan dapat diberikan secara tunggal atau dikombinasikan, seperti pembedahan dan kemoterapi (World Health Organization, 2007). Beberapa permasalahan muncul dalam penggunaan kemoterapi konvensional, antara lain distribusi yang tidak sesuai, adanya efek pada jaringan normal, dan metabolisme obat yang relatif cepat sebelum mencapai lokasi kanker (Keen, 2008). Salah satu metode yang dikembangkan dalam upaya mengatasi permasalahan tersebut adalah dengan pendekatan nanomedicine untuk menargetkan obat ke kanker secara spesifik (Juliano, 2007; Keen, 2008).

National Cancer Institute mendefinisikan nanopartikel sebagai segala bentuk yang berukuran kurang dari 1 mikrometer (Shanker *et al.*, 2011). Nanopartikel merupakan partikel koloid yang memiliki ukuran diameter 1-10 nm, dan diformulasikan dengan menggunakan polimer biodegradabel. Penghantaran obat dengan menggunakan nanopartikel berguna untuk meningkatkan efektivitas, efisiensi obat yang diaplikasikan, dan meningkatkan keamanan obat dengan mencegah obat untuk bereaksi pada tempat yang tidak diharapkan.

Material nanopartikel saat ini menjadi perhatian bagi para peneliti, karena sifat fisika, mekanik dan kimia dari suatu material yang dikembangkan dalam skala nano dapat meningkat tanpa harus merusak struktur atomnya. Material nanopartikel juga memiliki cakupan aplikasi yang luas. Oleh sebab itu penelitian-penelitian mengenai nanopartikel semakin banyak dilakukan karena merupakan peluang potensial untuk menghasilkan berbagai produk yang lebih baik. Nanopartikel merupakan bahan berukuran nanometer 10-100 nm (P.Velavan *et al.*, 2015).

Material dalam ukuran nano memiliki keunggulan dibandingkan dengan material yang sama dalam ukuran yang lebih besar (*bulk*). Ukuran yang sangat kecil ini memungkinkan suatu materi memiliki sifat dan fungsi baru serta mampu mengontrol materi pada skala atom. Semakin kecil ukuran suatu partikel maka luas permukaannya akan semakin luas. Luas permukaan yang luas ini akan menyebabkan material menjadi lebih reaktif. Keunggulan material dalam skala nanometer ini menyebabkan material nanopartikel banyak di aplikasi dalam berbagai bidang seperti dalam bidang fisika, mekanik, elektrik, kimia, dan biologi dan beberapa waktu belakangan perhatian mengenai nanopartikel ini telah diarahkan juga pada aplikasi di bidang farmasi khususnya dalam *Drug Delivery System* (Emeje *et al.*, 2012).

Pemanfaatan nanopartikel dalam terapi kanker bertujuan untuk meningkatkan bioavailabilitas dan distribusi obat, memperbaiki targeting dan *release* obat ke sel kanker, sehingga diharapkan dapat meningkatkan efikasi dan mengurangi efek samping. Pemanfaatan nanopartikel juga memungkinkan deteksi dan terapi kanker lebih dini dengan cara non-invasif (Harisinghani *et al.*, 2003; Jain and Das, 2011; Keen, 2008; Kim, Rutka, and Chan, 2010). Melalui tulisan ini diharapkan dapat menambah wawasan mengenai pemanfaatan nanopartikel dalam terapi kanker, khususnya dalam upaya mengatasi permasalahan yang timbul pada penggunaan kemoterapi konvensional.

METODE PENELITIAN

Metode dalam tulisan ini menggunakan metode *literature review*. Studi *literature review* adalah cara yang dipakai untuk mengumpulkan data yang berhubungan dengan sebuah topik tertentu yang bisa didapat dari berbagai sumber seperti jurnal, buku, internet, dan pustaka lain (Roselle *et al.*, 2019). Pencarian dilakukan menggunakan mesin pencarian artikel dan jurnal penelitian seperti google, Elsevier, Pubmed, NCBI dan lain- lain. Artikel yang diperoleh kemudian difilter dan dipilih

beberapa artikel yang memiliki keterkaitan yang dominan dengan topik penelitian ini. *Content analysis* dilakukan sebagai tahap akhir dari metode penelitian untuk mengurangi jumlah data tekstual secara sistematis dengan ditransformasi menjadi ringkasan hasil-hasil utama yang sangat teratur.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Nanopartikel

Nanopartikel adalah partikel koloid yang memiliki ukuran 10 hingga 1000 nm. Nanopartikel dan mikropartikel diformulasikan menggunakan polimer sebagai system pengiriman gen non viral, karena memiliki karakteristik pelepasan berkelanjutan, biokompatibilitas, biodegradabilitas, dan kemampuan untuk melindungi DNA dari degradasi dalam endolisosom. Nanopartikel sering disebut pula *nanocarrier*, *nanomaterial*, atau *nanosomes* (Shanker *et al.*, 2011).

Nanopartikel dalam penatalaksanaan kanker dikembangkan sebagai *drug-delivery vehicle (carrier)*, *contrast agent (imaging)*, *diagnostic device*, platform untuk *theranostic agents* (agent yang berfungsi sebagai alat diagnosis dan terapi), antioksidan (mampu bereaksi dengan radikal bebas di jaringan), *in vivo* tumor targeting dengan spesifisitas dan afinitas yang tinggi, serta probe pada riset preklinik untuk studi molekuler penyakit (Keen, 2008; Kim, Rutka, and Chan, 2010; Muthu and Wilson, 2010; Nie, 2010). Berbagai permasalahan yang mungkin timbul dalam penggunaan nanopartikel adalah opsonisasi permukaan nanopartikel, uptake dan retensi nanopartikel di organ Retikulo Endotelial System (RES) (hepar, lien), kesulitan targeting dan penetrasi pada tumor, serta toksisitas nanopartikel, khususnya yang bersifat *nonbiodegradable* (Jain and Das, 2011; Kim, Rutka, and Chan, 2010; Nie, 2010; Podila and Brown, 2013).

Nanoteknologi adalah ilmu yang mempelajari tentang nanopartikel, baik sintesisnya maupun pengembangannya. Nanopartikel dapat didefinisikan sebagai partikel yang berukuran 1 nm sampai 100 nm. Nanopartikel digunakan untuk beragam tujuan, diantaranya dalam bidang pengembangan formulasi obat-obatan dan kosmetik (Hasan, 2014). Ukuran nanopartikel yang kecil dapat meningkatkan kelarutan zat aktif atau obat karena luas permukaannya meningkat sehingga mengalami perluasan. Hal ini menyebabkan pendistribusian zat aktif ke tempat target melalui aliran darah lebih mudah dan kemampuan penyerapan ke tempat target semakin besar (Suprpto *et al.*, 2019).

Kemajuan teknologi pada saat ini telah mengantarkan kemajuan dibidang kesehatan terutama dalam pengobatan. Salah satu yang saat ini sedang banyak dikembangkan adalah mengenai teknologi nanopartikel. Teknologi nanopartikel memiliki banyak keunggulan diantaranya ukuran partikel yang lebih kecil menyebabkan luas permukaan menjadi lebih besar dalam jumlah yang sama sehingga afinitas dari sistem menjadi meningkat (Muthiah *et al.*, 2015). Kelebihan lainnya dari nanopartikel adalah ukuran partikel yang koloidal sehingga memiliki kemampuan untuk menembus ke celah-celah ruang antar sel, kemampuan yang lebih tinggi untuk menembus dinding sel, baik secara difusi, opsonifikasi maupun fleksibilitasnya untuk dapat dikombinasikan dengan teknologi lain sehingga terbuka kemungkinan untuk mengembangkan pada target dengan berbagai keperluan (Schellenkens *et al.*, 2012).

Nanopartikel berbeda dari material makroskopik dan atom karena memiliki rasio area permukaan per volume yang tinggi; dapat diatur property biologis, optik, elektronik, dan magnetiknya; serta dapat didesain ukuran, bentuk, komposisi kimia, karakteristik kimia permukaan dan kepadatan strukturnya (Kim, Rutka, and Chan, 2010). Nanopartikel dapat tersusun dari atom logam, nonlogam (organik), atau campuran. Struktur nanopartikel sangat bervariasi, antara lain dapat berupa *nanorod*, *nanotube*, *nanoshell*, *quantum dot*, *liposome*, *polymer*, *dendrimer*, dan

micelle (Kim, Rutka, and Chan, 2010; Podila and Brown, 2013; Son, Bai, and Lee, 2007).

Umumnya nanopartikel bersifat hidrofobik dan permukaan nanopartikel sering dilapisi oleh suatu polimer atau molekul biorecognition untuk meningkatkan biokompatibilitas dan untuk mengarahkan molekul biologis secara selektif (Kim, Rutka, and Chan, 2010; Podila and Brown, 2013). Konjugasi dengan ligand, baik yang berbentuk molekul kecil, peptida ataupun antibodi monoklonal, akan mengarahkan nanopartikel ke lokasi tertentu dengan spesifisitas dan afinitas tinggi. Pegilasi nanopartikel menggunakan *Polyethylene Glycol* (PEG) dapat memperbaiki stabilitas *in vivo*, mencegah melekatnya protein opsonin pada permukaan nanopartikel, meningkatkan waktu paruh, memperlambat metabolisme dan mengurangi klirens RES, serta meningkatkan akumulasi di lokasi tumor sehingga aktivitas antitumor pun meningkat. Nanopartikel yang bersifat netral atau negatif terbukti efektif membawa oligonukleotida, siRNA, dan obat kemoterapi (Kim, Rutka, and Chan, 2010; Nie, 2010; Shanker *et al.*, 2011).

Sifat hidrofobik nanopartikel menyebabkan nanopartikel tidak membentuk suspensi yang stabil dalam media akueus. Oleh karena itu, upaya menstabilkannya adalah dengan menggunakan surfaktan, gugus fungsional, atau dilapisi polimer. Nanopartikel emas (AuNP) sering dikonjugasikan dengan gugus sitrat untuk mencapai stabilitas. *Multiwalled Carbon Nanotube* (MWNT) distabilisasi melalui proses pemecahan ikatan rangkap secara selektif melalui oksidasi (Podila and Brown, 2013).

Konsep Kanker

Kanker merupakan penyakit sel, yang ditandai dengan hilangnya kontrol terhadap mekanisme yang mengatur proses bertahan hidup, proliferasi dan diferensiasi sel. Proliferasi sel yang berlebihan, akan mengakibatkan terbentuknya benjolan pada bagian tubuh tertentu yang disebut tumor. Tumor yang terdiri dari sel abnormal dan bersifat ganas disebut kanker (cancer). Suatu sel normal dapat berubah menjadi sel kanker karena berbagai sebab yang mengakibatkan terjadinya perubahan dan *Deoxyribonucleid Acid* (DNA) sel tersebut. Sel normal yang telah mengalami transformasi menjadi sel kanker, mengekspresikan protein-protein khusus pada permukaan sel, menunjukkan tanda-tanda imaturitas dan abnormalitas kromosom. Abnormalitas kromosom terjadi karena adanya berbagai traslokasi pada urutan gen.

Menurut Sobri, dkk. (2018) Kanker adalah penyakit akibat mutasi sekumpulan gen pada sel tumbuh yang mengatur proses-proses penting, yaitu siklus pembelahan sel, pengaturan kematian sel (apoptosis), dan pertahanan kestabilan atau integritas genom (bentuk jamak dari gen). Kanker terjadi karena ada kerusakan atau informasi protoonkogen dan supresor gen sehingga terjadi perubahan dalam cetakan protein dari yang telah diprogramkan semula yang mengakibatkan timbulnya sel kanker, karena itu terjadi kekeliruan transkripsi dan translasi gen sehingga terbentuklah protein abnormal yang terlepas dari kendali pengaturan normal dan tidak ada koordinasi pertumbuhan dan diferensiasi sel menjadi tidak terkendali.

Beberapa faktor yang diyakini meningkatkan risiko terjadinya kanker. Faktor-faktor tersebut diantaranya adalah faktor genetik, pola dan jenis makanan, aktifitas fisik (olahraga), paparan bahan karsinogen dan lain-lain. Suatu bahan yang dapat menyebabkan atau memicu terjadinya kanker disebut bahan karsinogen. Menurut cara kerjanya, karsinogen dapat dikelompokkan menjadi dua kelompok utama yaitu karsinogen genotoksik dan karsinogen non genotoksik (Murray *et al.*, 2009). Bahan karsinogen dapat langsung berinteraksi dengan molekul sasaran (karsinogen direk) dan sebagian ada yang memerlukan metabolisme terlebih dahulu menjadi unsur karsinogenik (prokarsinogenik).

Mekanisme Targeting Nanopartikel

Aplikasi obat antikanker bersama dengan nanopartikel sebagai carrier menghasilkan peningkatan payload (distribusi) obat ke tumor karena area permukaan yang relatif luas. Pada nanopartikel organik, dengan inti yang kosong atau berpori memungkinkan enkapsulasi ratusan molekul obat dalam satu partikel carrier. Bila partikel carrier mengalami degradasi, molekul obat akan dilepaskan dan kecepataannya dapat dikontrol sesuai komposisi polimer (Kim, Rutka, and Chan, 2010).

Tujuan dari nanoteknologi secara umum yaitu mendiagnosis seakurat dan sedini mungkin serta mengobati seefektif mungkin tanpa efek samping dengan penghantaran obat yang terkontrol dan disesuaikan (Yadav, Khatak, and Singh, 2013). Nanoteknologi memiliki beberapa keuntungan yaitu memodifikasi atau pengontrolan pelepasan senyawa aktif sehingga meminimalisir efek samping dari senyawa aktif tersebut dan dapat diberikan dalam konsentrasi tinggi karena permukaan partikel yang luas dan ukuran partikel yang kecil sehingga obat dapat mencapai tempat aksi yang ditargetkan secara selektif dan efektif, pelepasan senyawa aktif yang berukuran kecil dan kapasitas pemuatan untuk mengantarkan obat yang tinggi. Persyaratan nanopartikel yang ideal yaitu partikel tersebut harus dapat masuk kedalam aliran darah dan masuk ke dalam sel dan jaringan target (Hanutami dan Budiman, 2017).

Zat aktif atau molekul obat melekat dan diadsorpsi secara kimia oleh matriks nano atau dienkapsulasi di dalam matriks nanopartikel. Proses enkapsulasi obat dalam biomaterial, seperti polimer dan lipid, memiliki keuntungan yaitu memungkinkan terapi multidrug, seperti obat yang bersifat hidrofobik dan obat yang bersifat hidrofilik, dan pelepasan obat yang dapat dikontrol. Pengetahuan mengenai komposisi nanopartikel, meliputi satu atau lebih bahan obat dan matriks sangat penting dalam pengembangan formulasi untuk menghasilkan formula yang optimal (Sapra, Mayya, and Venkataraman, 2017).

Penargetan obat mencapai ke jaringan target akan meningkatkan efisiensi efek terapeutik yang dihasilkan oleh zat aktif atau obat, juga dapat mengurangi dosis atau jumlah obat yang harus diberikan atau dikonsumsi sehingga dapat mengurangi efek toksik atau efek samping obat yang tidak diinginkan (Raut *et al.*, 2018). Dibandingkan dengan penggunaan polimer yang memiliki efek samping karena terbuat dari monomer dan pelarut organik yang memiliki efek toksisitas tinggi, serta tidak bersifat biodegradable (Rahmi 2010).

Nanopartikel dapat ditargetkan ke lokasi tumor melalui mekanisme targeting aktif dan pasif. Pada tipe pasif, nanopartikel yang masuk ke sirkulasi akan terakumulasi di lokasi tumor akibat peningkatan permeabilitas (yang memungkinkan ekstravasasi nanopartikel dari darah ke jaringan tumor) dan efek retensi (Kim *et al.*, 2010; Nie, 2010). Sedangkan pada tipe aktif umumnya digunakan molekul ligand seperti antibody dan peptida untuk mengenali antigen tumor yang spesifik. Nanopartikel ukuran 10-100 nm tidak difiltrasi ginjal sehingga akumulasi di tumor akan terjadi dalam waktu lama (Nie, 2010).

Nanopartikel dan Sistem Imun

Nanopartikel yang masuk ke dalam tubuh akan merangsang respons imun yang dapat menimbulkan permasalahan dalam penggunaannya, antara lain opsonisasi permukaan nanopartikel dan uptake serta retensi nanopartikel di organ RES (hepar dan lien). Opsonisasi merupakan suatu proses dimana organisme atau partikel asing dilapisi oleh suatu protein nonspesifik sehingga lebih mudah dikenali oleh sel fagosit (monosit, makrofag, neutrofil, dan dendritik). Bila hal ini terjadi pada nanopartikel maka akan terjadi endositosis dan eliminasi nanopartikel dari sirkulasi. Properti permukaan, muatan, dan hidrofobisitas menentukan opsonisasi nanopartikel. Fagositosis dapat

terjadi bila sel fagosit menempel pada nanopartikel melalui *surface-bound* protein.

Tanpa adanya *surface-bound* atau *adsorbed opsonin* protein, sel fagosit tidak akan dapat berikatan atau mengenali nanopartikel. Umumnya partikel bermuatan netral memiliki kecepatan opsonisasi lebih rendah. Salah satu upaya yang dilakukan untuk mengurangi opsonisasi adalah penggunaan *surface adsorbed* atau *grafted shielding group* seperti polisakarida (dextran) dan *polyethylene glycol* (PEG) untuk memblokir ikatan hidrofobik serta elektrostatis (Nie, 2010).

Permasalahan lain pada penggunaan nanopartikel adalah uptake dan retensi nanopartikel di *reticuloendothelial system* (RES). Nanopartikel diuptake oleh hepar, lien atau RES lain tergantung pada ukuran dan karakteristik permukaan. Partikel dengan permukaan yang lebih hidrofobik akan lebih mudah di-uptake (umumnya oleh hepar, kemudian diikuti oleh lien dan paru). Modifikasi permukaan dengan PEG, selain menurunkan opsonisasi, juga mengurangi uptake dan klirens oleh RES sehingga memperpanjang waktu edar di sirkulasi dan memperbaiki profil farmakokinetiknya. Uptake RES juga dapat dikurangi dengan mengurangi ukuran partikel (Boraschi, Costantino, and Italiani, 2012; Nie, 2010).

Peranan Nanopartikel Dalam Terapi Kanker

Berbagai studi telah dilakukan untuk menguji potensi nanopartikel dalam terapi kanker, baik pada tahap preklinik maupun klinik. Karakteristik pelepasan obat, targeting, sitotoksitas, serta performa nanoparticle-encapsulated drug sangat dipengaruhi ukuran, bentuk, dan properti fisikokimia nanopartikel yang digunakan (Jain and Das, 2011). Hingga saat ini telah ada beberapa uji klinik yang dilakukan untuk menguji potensi nanopartikel untuk terapi kanker. Hanya saja, tidak semua jenis nanopartikel dapat dilakukan uji klinik karena kesulitan produksi dalam jumlah besar, adanya risiko inflamasi, stabilitas yang rendah, waktu paruh yang singkat, adanya interaksi dengan protein serum dan agregasi, uptake oleh tumor yang rendah, serta klirens oleh makrofag dan RES yang cepat (Shanker *et. al.*, 2011).

Pemanfaatan nanopartikel dalam terapi kanker umumnya dikembangkan untuk menargetkan obat kemoterapi (tunggal maupun kombinasi), gen bunuh diri, atau tumor suppressor gene secara spesifik ke lokasi tumor dengan memanfaatkan reseptor yang diekspresikan secara spesifik atau diekspresikan sangat tinggi pada tumor (misalnya reseptor asam folat). Nanopartikel emas (AuNP) dengan ukuran 27 nm yang dilapisi dengan recombinant human TNF α dan PEG telah diuji pada uji klinik fase 2 terhadap kanker stadium lanjut yang tidak responsif terhadap terapi konvensional. Penggunaan nanopartikel menyebabkan TNF α terlokalisasi di dalam dan sekitar sel tumor, mengurangi efek toksik serta akumulasi nonspesifik TNF α sehingga walaupun diberikan dalam dosis 20 kali dosis biasa tidak menimbulkan respons inflamasi yang merugikan. AuNP bermuatan positif menyebabkan kerusakan sel melalui apoptosis dan nekrosis (Hu, Aryal, and Zhang, 2010; Kim, Rutka, and Chan, 2010; Peng *et al.*, 2013; Saba *et. al.*, 2009).

Uji klinik fase 4 telah dilakukan pula pada Genexol PM yang terdiri dari 20-50 nm micelles, terbentuk melalui *self-assembly* PEG dan poly-D, L-lactide polymer, dengan inti yang mengandung *paclitaxel* (kemoterapi golongan inhibitor mitotik). Nanopartikel tersebut diujikan pada pasien dengan tumor solid stadium lanjut yang refrakter terhadap kemoterapi konvensional. Perubahan farmakokinetika dengan struktur nanopartikel tersebut menyebabkan pasien lebih toleran terhadap dosis tinggi dan efektif dalam mengurangi massa tumor (Kim, Rutka, and Chan, 2010).

Studi menunjukkan kompleks platinum intravena dengan nanopartikel (Pt(IV)-AuNP complex) memiliki efek sitotoksik yang lebih tinggi secara signifikan dibandingkan platinum bebas ataupun cisplatin bebas. Penelitian serupa juga dilakukan terhadap efek sitotoksik oxaliplatin-conjugated AuNP. Potensi sitotoksik oxaliplatin-conjugated AuNP melalui thiolated PEG

dinyatakan meningkat 5 kali lipat secara in vitro dan endositosis pun mengalami peningkatan (Dreaden *et al.*, 2012).

KESIMPULAN

Nanopartikel memiliki potensi yang sangat besar dalam perkembangan pengobatan kanker. Nanopartikel adalah partikel koloid yang dapat berbentuk amorf atau kristal yang memiliki ukuran lebih kecil dari 1 mikron. Namun demikian, harus dilakukan berbagai penelitian lebih lanjut untuk mengetahui efek samping atau efek toksik yang mungkin timbul dalam pemanfaatan nanopartikel sebagai *carrier* pengobatan kanker.

DAFTAR REFERENSI

- Ariani, S. (2015). Stop kanker. *Yogyakarta: Istana Media*.
- Boraschi, D., Costantino, L., & Italiani, P. (2012). Interaction of nanoparticles with immunocompetent cells: nanosafety considerations. *Nanomedicine*, 7(1), 121-131.
- Dreaden, E. C., Austin, L. A., Mackey, M. A., & El-Sayed, M. A. (2012). Size matters: gold nanoparticles in targeted cancer drug delivery. *Therapeutic delivery*, 3(4), 457-478.
- Emeje, M. O., Obidike, I. C., Akpabio, E. I., & Ofoefule, S. I. (2012). Nanotechnology in drug delivery. *Recent advances in novel drug carrier systems*, 1(4), 69-106.
- Hanutami, Berlian, and Arif Budiman. (2017). Penggunaan Teknologi Nano Pada Formulasi Obat Herbal. *Farmaka* 15: 29–39.
- Harisinghani, M. G., Barentsz, J., Hahn, P. F., Deserno, W. M., Tabatabaei, S., van de Kaa, C. H. & Weissleder, R. (2003). Noninvasive detection of clinically occult lymph-node metastases in prostate cancer. *New England Journal of Medicine*, 348(25), 2491-2499.
- Hu, C. M. J., Aryal, S., & Zhang, L. (2010). Nanoparticle-assisted combination therapies for effective cancer treatment. *Therapeutic delivery*, 1(2), 323-334.
- Jain, S., & Das, M. (2011). Conference scene: nanomedicine kindles the development of the 'elixir of life'. *Nanomedicine*, 6(4), 599-603.
- Juliano, R. (2007). Bugging tumors to put drugs on target. *New England Journal of Medicine*, 356(9), 954-955.
- Keen, J. C. (2008). A step towards a new targeted nanotherapy for pancreatic cancer. *Cancer Biology & Therapy*, 7(10), 1591-1592.
- Kim, Betty Y S, James T. Rutka, and Warren C W Chan. (2010). Nanomedicine. *The New England journal of medicine* 363(25): 2434–43.
- Muthiah, M., Che, H. L., Kalash, S., Jo, J., Choi, S. Y., Kim, W. J., & Park, I. K. (2015). Formulation of glutathione responsive anti-proliferative nanoparticles from thiolated Akt1 siRNA and disulfide-crosslinked PEI for efficient anti-cancer gene therapy. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 126, 322-327.
- Muthu, M. S., & Wilson, B. (2010). Multifunctional radionanomedicine: a novel nanoplatform for cancer imaging and therapy. *Nanomedicine*, 5(2), 169-171.
- Nie, S. (2010). Understanding and overcoming major barriers in cancer nanomedicine. *Nanomedicine*, 5(4), 523-528.
- Peng, W., Dunton, C., Holtz, D., Parva, M., Stamper, K., Forwood, M., & Sawicki, J. A. (2013). DNA nanotherapy for pre-neoplastic cervical lesions. *Gynecologic oncology*, 128(1), 101-106.
- Podila, R., & Brown, J. M. (2013). Toxicity of engineered nanomaterials: a physicochemical perspective. *Journal of biochemical and molecular toxicology*, 27(1), 50-55.

- Pusat Data dan Informasi Kementerian. (2015). Situasi Penyakit Kanker. *Journal of Chemical Information and Modeling* 53(9): 1689–99.
- Rahmi, D. (2010). Lemak padat nanopartikel; sintesis dan aplikasi. *Jurnal Kimia dan Kemasan*, 32(1), 27-33.
- Raut, I. D., Dojjad, R. C., Mohite, S. K., & Manjappa, A. S. (2018). Preparation and Characterization of Solid Lipid Nanoparticles Loaded with Cisplatin. *Journal of Drug Delivery and Therapeutics*, 8(6), 125-131.
- Roselle, L., Spray, S., & Shelton, J. T. (2019). Research and writing in international relations. <https://doi.org/10.4324/9780429446733>
- Saba, N. F., Wang, X., Müller, S., Tighiouart, M., Cho, K., Nie, S., & Shin, D. M. (2009). Examining expression of folate receptor in squamous cell carcinoma of the head and neck as a target for a novel nanotherapeutic drug. *Head & neck*, 31(4), 475-481.
- Sapra, M., Mayya, Y. S., & Venkataraman, C. (2017). Engineering of layered, lipid-encapsulated drug nanoparticles through spray-drying. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 154, 178-185.
- Schellekens, R. C., Baltink, J. H., Woesthuis, E. M., Stellaard, F., Kosterink, J. G., Woerdenbag, H. J., & Frijlink, H. W. (2012). Film coated tablets (ColoPulse technology) for targeted delivery in the lower intestinal tract: Influence of the core composition on release characteristics. *Pharmaceutical development and technology*, 17(1), 40-47.
- Shanker, M., Jin, J., Branch, C. D., Miyamoto, S., Grimm, E. A., Roth, J. A., & Ramesh, R. (2011). Tumor suppressor gene-based nanotherapy: from test tube to the clinic. *Journal of drug delivery*, 2011.
- Son, S. J., Bai, X., & Lee, S. B. (2007). Inorganic hollow nanoparticles and nanotubes in nanomedicine: Part 1. Drug/gene delivery applications. *Drug discovery today*, 12(15-16), 650-656.
- Torre, L. A., Bray, F., Siegel, R. L., Ferlay, J., Lortet-Tieulent, J., & Jemal, A. (2015). Global cancer statistics, 2012. *CA: a cancer journal for clinicians*, 65(2), 87-108.
- Velavan, P., C.Karuppusamy dan P. Venkatesen. (2015). Nanoparticles as Drug Delivery Systems. *Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*. Vol. 7(12), 2015, 1118-1122.
- World Health Organization. (2007). Cancer control: knowledge into action. WHO guide for effective programmes. Early detection. *Cancer control: knowledge into action. WHO guide for effective programmes. Early detection*.
- Yadav, N., Khatak, S., and Sara, U. S. (2013). Solid Lipid Nanoparticles- A Review. *International Journal of Applied Pharmaceutics* 5(2): 8–18.