

Studi Literatur Pengaplikasian Carbon Dots (CD) Sebagai Sistem Penghantaran Obat Terapi Kanker

Nur Hamida*, Aulia Fikri Hidayat, Gita Cahya Eka Darma

Prodi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Islam Bandung, Indonesia.

*nurhamida0626.nh@gmail.com, aulia.fikri.h@gmail.com, g.c.ekadarma@gmail.com

Abstract. Carbon dots (CDs) are one of the carbon-based drug delivery systems that attract attention in the field of nanotechnology, especially their application in cancer therapy due to their good biocompatibility and low cytotoxicity. CDs are generally known as quasispherical class nanoparticles, spherical in shape with size less than 10 nm. The abundance of affordable carbon materials, and easy synthesis methods, are one of the reasons for the strong interest in CDs. The purpose of this research is to know how to synthesize CDs, to know the character and profile of CDs that can be used as drug delivery systems and to know the cytotoxicity of CDs against cancer cells. This research was conducted using the Systematic Literature Review method with the stages of searching for articles, screening and selecting articles based on inclusion and exclusion criteria, and extracting data from 11 journals. The results of the literature search stated that CD can be applied as a drug delivery system for cancer therapy because it has a spherical character with a size of less than 10 nm and a loading profile with an efficiency of 85.6% and drug release with a percentage of 91% and low cytotoxicity of CD, which has a cell viability of 95% but has a good ability to deliver drugs so that drugs have high cytotoxicity against cancer cells with a cell viability of 35% compared to drugs in their free form, which has a cell viability of 90%.

Keywords: *Carbon dots, Nanoparticle, Drug delivery system, Anticancer*

Abstrak. *Carbon dots* (CD) merupakan salah satu sistem penghantaran obat berbasis karbon yang menarik perhatian dibidang nanoteknologi terutama pengaplikasiannya pada terapi kanker karena biokompatibilitas yang baik dan sitotoksitasnya yang rendah. Secara umum CD dikenal sebagai nanopartikel kelas *quasispherical*, berbentuk bola dengan ukuran kurang dari 10 nm. Kelimpahan bahan karbon yang terjangkau, dan metode sintesis yang mudah, adalah salah satu alasan minat yang kuat pada CD. Tujuan dari penelitian ini ialah untuk mengetahui cara sintesis CD, mengetahui karakter dan profil CD yang dapat dijadikan sistem penghantaran obat serta mengetahui sitotoksitas CD terhadap sel kanker. Penelitian ini dilakukan dengan metode *Systematic Literatur Review* dengan tahapan pencarian artikel, penyaringan dan pemilihan artikel berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi, serta ekstraksi data dari 11 jurnal. Hasil penelusuran pustaka menyatakan bahwa CD dapat diaplikasikan sebagai sistem penghantaran obat terapi kanker karena memiliki karakter berbentuk bulat dengan ukuran kurang dari 10 nm dan profil pemuatan dengan efisiensi sebesar 85,6% serta pelepasan obat dengan persentase sebesar 91% serta sitotoksitas CD yang rendah yaitu dengan viabilitas sel sebesar 95% namun memiliki kemampuan yang baik dalam menghantarkan obat sehingga obat memiliki sitotoksitas yang tinggi terhadap sel kanker dengan viabilitas sel sebesar 35% dibanding obat dalam bentuk bebasnya yaitu dengan viabilitas sel sebesar 90%.

Kata Kunci: *Carbon Dots, Nanopartikel, Sistem penghantaran obat, Antikanker*

A. Pendahuluan

Kanker adalah kelainan yang diakibatkan oleh perubahan genetik atau epigenetik pada sel somatik dan memiliki pertumbuhan sel yang tidak normal yang dapat menyebar ke bagian tubuh lain. Kanker membentuk sub set dari neoplasma. Pertumbuhan sel yang tidak normal, berkembang dengan cepat, tidak terkontrol dan terus membelah diri disebut neoplasma atau tumor dan membentuk benjolan atau massa dan dapat didistribusikan secara difusi (9). Kanker merupakan salah satu masalah kesehatan utama yang mempengaruhi populasi dunia, dengan insidensi dan mortalitas yang tinggi. Diperkirakan 9,6 juta orang meninggal akibat kanker pada tahun 2017 menjadikannya penyebab kematian kedua setelah penyakit kardiovaskular.. Setiap tahun, sekitar 1,5 juta orang di AS dan 300.000 orang di Inggris didiagnosis menderita kanker. Terapi dan diagnosis kanker tetap menjadi masalah utama di dunia (10).

Kemoterapi, sebagai cara pengobatan utama, memiliki spesifisitas yang buruk dan efek samping yang serius terhadap pasiennya (11). Kemoterapi memainkan peran penting dalam terapi klinis kanker. Namun demikian, kemoterapi memiliki reaksi yang merugikan disebabkan karena obat molekul kecil tidak dapat terakumulasi secara efektif dalam jaringan tumor (8). Meskipun operasi bedah invasif dan kemoterapi telah digunakan untuk mengobati kanker, namun tingkat kelangsungan hidup keseluruhan pasien masih sangat rendah. Untuk mengatasi kendala ini, beberapa upaya signifikan telah dilakukan untuk pengembangan sistem penghantaran obat antikanker untuk terapi kanker dengan mengurangi efek samping toksik (1).

Strategi baru untuk memberikan pengobatan yang lebih baik salah satunya yaitu *carbon dots* (CD). *Carbon dots* merupakan nanopartikel karbon kecil yang ada dalam bentuk *quasispherical* dengan ukuran yang sangat kecil yaitu 10 nm biasanya memiliki inti terkonjugasi sp^2 dengan berbagai fungsi yang mengandung oksigen seperti karboksil, hidroksil, gugus aldehyd, dll. CD ini telah menarik perhatian yang intensif pada bidang nanoteknologi sejak pelaporan pertamanya pada tahun 2004 (2).

Sistem berbasis CD telah terbukti efisien dalam sistem penghantaran obat karena sifatnya yang hidrofilik sehingga memiliki kelarutan dalam air yang baik, sitotoksitas yang rendah, permeabilitas sel yang baik, biokompatibilitas yang baik. CD ini memiliki sitotoksitas yang rendah dibandingkan alternatif serupa sehingga lebih cocok untuk digunakan dalam sistem biologis hidup. Alasan utama penerapannya yaitu karena ukurannya dibawah 10 nm yang membuatnya mampu menembus dinding sel (3).

Berdasarkan latar belakang yang telah diuraikan, maka perumusan masalah dalam penelitian ini sebagai berikut: “Bagaimana CD dapat terbentuk?”, “Bagaimana karakter dan profil CD yang dapat dijadikan sistem penghantaran obat?” serta “Bagaimana sitotoksitas CD terhadap sel kanker”. Selanjutnya, tujuan dalam penelitian ini diuraikan dalam pokok-pokok sbb.

1. Untuk mengetahui cara sintesis CD
2. Untuk mengetahui karakter dan profil CD yang dapat dijadikan sistem penghantaran obat
3. Untuk mengetahui sitotoksitas CD terhadap sel kanker

B. Metodologi Penelitian

Penelitian dilakukan dalam bentuk *Systematic Literature Review* (SLR) dengan melewati beberapa tahapan yang terdiri dari pencarian, penyaringan dan ekstraksi data. Artikel penelitian diperoleh dari database bereputasi yaitu *Science Direct*, *Wiley*, *Springer* dan *Royal Society of Chemistry*. Kata kunci yang digunakan untuk pencarian artikel adalah “*Carbon dots*” “*Drug delivery system*” “*anticancer*” “*Nanocarriers*”.

Pemilihan jurnal dan artikel yang akan digunakan dalam penelitian SLR ini didasarkan pada kriteria inklusi dan eksklusi. Kriteria inklusi terdiri dari jurnal dan artikel yang dipublikasikan mulai dari tahun 2013-2022, artikel penelitian yang digunakan mengkaji CD yang dapat digunakan sebagai sistem penghantaran pada terapi kanker, terindeks *scopus* serta tersedia dalam *full text*. Adapun kriteria eksklusi yang ditetapkan, yaitu jurnal CD yang tidak terdapat informasi mengenai sintesis, karakter dan profil CD atau tidak terdapat informasi mengenai sitotoksitas CD sebagai sistem penghantaran obat.

Ekstraksi data dilakukan terhadap artikel/jurnal yang memenuhi kriteria inklusi. Ekstraksi data ini bertujuan untuk menjawab rumusan masalah yang telah ditetapkan, sehingga data-data yang akan diekstraksi meliputi sintesis, karakter dan profil serta sitotoksitas CD sebagai pembawa obat antikanker. Setelah itu, data tersebut akan direview/dikumpulkan dalam bentuk skripsi.

C. Hasil Penelitian dan Pembahasan

Tabel 1. Hasil Studi Literatur Pengaplikasian Carbon Dots (CD) Sebagai Sistem Penghantaran Terapi Kanker

| Sintesis Carbon Dots | | Karakterisasi | | Pemuatan Obat | | Pelepasan Obat | Sitotoksitas | Pustaka |
|----------------------|----------------------------------|---------------|--|---------------------|-----------|---|--|--|
| Metode | Sumber | Metode | Karakter | Bahan Aktif | Efisiensi | persentase | Viabilitas sel | |
| Hidrotermal | Udang kering | TEM | Bulat uk 6 nm | <i>Boldine</i> | NA | pH 5,2= 84,8% pH 7,4= 84,4% | CD-Boldine: 8% Boldine: 10% | (D'Souza <i>et al.</i> , 2016) |
| | Vankomisin | HRTEM | Bulat Uk 3,9±1,7 nm | Flutamida | NA | pH 5,2= ~91% pH 7,4= ~90% pH 9,2= ~85% | CD-FLU: 8% | (D'Souza, Deshmukh, Rawat, <i>et al.</i> , 2016) |
| | Wortel | HRTEM | Bulat uk 2,3 nm | <i>Mitomycin</i> | NA | NA | CD: 95% CD-Mitomycin: 60,0% Mitomycin: 81,0% | (D'souza <i>et al.</i> , 2018) |
| | Asam Sitrat dan etilendiamin | SEM | Quasispherical uk 4-20 nm ZP-5.12 mV | <i>Doxorubicin</i> | 57,5% | pH 5,0= 82,0% pH 6,8= 75,0% pH 7,4= 71,0% | CD: 90% CD-DOX: 70,0% DOX: 80% | (Kong <i>et al.</i> , 2018) |
| | κ-carageenan dan asam folat | TEM | Quasispherical uk 5,2 nm | <i>Capecitabine</i> | NA | NA | CD: ~90% | (Das <i>et al.</i> , 2019) |
| | Natrium sitrat dihidrat dan urea | TEM | Bulat uk 2,75 nm | <i>Doxorubicin</i> | 50,82% | pH 5,0= 65,0% pH 6,0= 35,0% pH 7,4= 13,0% | CD: ~95% CD-DOX: 35% DOX: ~90% | (Sun <i>et al.</i> , 2020) |
| Microwave | Sorbitol | TEM | Bulat Uk 5-10 nm | <i>Doxorubicin</i> | 85,6% | pH 5,8= 14,0% pH 7,2 <16% | CD: 94% | (Mewada <i>et al.</i> , |

Berdasarkan hasil studi literatur pengujian, sumber utama *Carbon dots* (CD) yaitu diperoleh dari karbon (4). Adapun metode sintesis CD diketahui terdapat dua pendekatan yaitu sintesis *top down* dan *bottom up* (5). Berdasarkan hasil beberapa penelitian, CD disintesis menggunakan metode hidrotermal dan *microwave*. Kedua metode tersebut termasuk kedalam pendekatan *bottom up*. Sintesis *bottom up* ini lebih banyak digunakan karena cenderung lebih mudah dengan melibatkan pirolisis atau karbonisasi molekul organik kecil (8).

Obat yang digunakan untuk terapi kanker yaitu obat antikanker atau obat sitotoksik. Obat sitotoksik adalah obat yang dapat merusak sel kanker maupun sel normal yang pertumbuhannya sangat cepat, serta digunakan digunakan untuk menghambat pertumbuhan sel tumor malignan (7). Pada studi literatur ini obat-obat sitotoksitas yang digunakan yaitu *doxorubicin/DOX*, *boldine*, *flutamide*, *mitomycin*, dan *capecitabine*. Pemuatan obat merupakan proses penggabungan obat dengan CD dimana pemuatan obat ini bertujuan untuk memastikan obat termuat dalam CD sebagai sistem penghantaran obatnya.

Pelepasan obat dilakukan untuk melihat persentase obat yang dapat terlepas dari CD. Persentase ini mengindikasikan kemampuan CD dalam sistem penghantarannya sebagai pembawa obat. Pelepasan obat dilakukan secara *in vitro* pada berbagai pH, yang bertujuan untuk melihat pada pH berapa obat dilepaskan secara optimal. Berdasarkan dari beberapa penelitian, pelepasan obat lebih optimal ketika berada pada pH yang rendah, dimana pelepasan pada pH 5-5,5 > pH 7,2-7,4. Hal ini mengindikasikan bahwa ikatan antara CD dengan obat menjadi lemah pada pH yang rendah didasari atas pertimbangan dari beberapa tumor yang dicirikan oleh

lingkunan yang sedikit asam daripada jaringan atau darah yang sehat. Sehingga CD dapat digunakan sebagai sistem penghantaran obat yang baik.

Sitotoksitas adalah kemampuan untuk menyebabkan kerusakan pada sel hidup. Senyawa yang dapat menyebabkan sitotoksitas adalah senyawa yang bersifat sitotoksik yaitu senyawa yang dapat merusak sel kanker maupun sel normal yang pertumbuhannya sangat cepat, serta digunakan untuk menghambat pertumbuhan sel tumor malignan (7). CD memiliki kemampuan yang baik dalam menghantarkan obat sehingga obat memiliki sitotoksitas yang tinggi terhadap sel kanker dibanding obat dalam bentuk bebasnya, dilihat dari viabilitas sel obat yang dikonjugasikan dengan CD yaitu sebesar 35% sedangkan viabilitas sel obat dalam bentuk bebasnya hanya sebesar 90%.

D. Kesimpulan

Berdasarkan pembahasan dalam penelitian ini, peneliti menyimpulkan beberapa hasil penelitian sebagai berikut:

1. Sintesis CD dapat dilakukan melalui sintesis *bottom up* metode hidrotermal dan *microwave* dengan sumber yang digunakan yaitu senyawa yang memiliki unsur karbon, diantaranya diperoleh dari udang kering, vankomisin, wortel, asam sitrat dan etilendiamin, κ -carageenan dan asam folat, asam hialuronat dan asam sitrat, natrium sitrat dihidrat dan urea, serbuk sari bunga peony dan urea, sorbitol, asam sitrat dan urea, serta arginin dan etilendiamin.
2. Karakter serta profil yang dapat digunakan sebagai sistem penghantaran obat terapi kanker diantaranya CD berbentuk bulat atau *quasispherical* dengan ukuran kurang dari 10 nm serta profil yang menyatakan CD dapat memuat obat antikanker dengan efisien yang tinggi yaitu 85,6% dan pelepasan obat antikanker yang efektif pada suasana asam (pH 4,5-5,5) dengan persentase 91%.
3. Sitotoksitas CD yang rendah dengan viabilitas sel 95% sehingga aman digunakan sebagai pembawa obat. CD memiliki kemampuan yang baik dalam menghantarkan obat sehingga obat memiliki sitotoksitas yang tinggi terhadap sel kanker dibanding obat dalam bentuk bebasnya, dilihat dari viabilitas sel obat yang dikonjugasikan dengan CD yaitu sebesar 35% sedangkan viabilitas sel obat dalam bentuk bebasnya hanya sebesar 90%.

Acknowledge

Penulis mengucapkan terimakasih kepada Bapak Aulia Fikri Hidayat, M.Si. dan Bapak apt. Gita Cahya Eka Darma S.Farm., M.Si., selaku pembimbing yang telah meluangkan waktu untuk memberikan bimbingan dan arahan kepada penulis selama proses penyusunan dan penulisan artikel ini.

Daftar Pustaka

- [1] D'Souza SL, Deshmukh B, Rawat KA, Bhamore JR, Lenka N, Kailasa SK. Fluorescent carbon dots derived from vancomycin for flutamide drug delivery and cell imaging. *New J Chem* [Internet]. 2016;40(8):7075–83. Available from: <http://dx.doi.org/10.1039/C6NJ00358C>
- [2] Wang HJ, He X, Luo TY, Zhang J, Liu YH, Yu XQ. Amphiphilic carbon dots as versatile vectors for nucleic acid and drug delivery. *Nanoscale*. 2017;9(18):5935–47.
- [3] Kandra R, Bajpai S. Synthesis, mechanical properties of fluorescent carbon dots loaded nanocomposites chitosan film for wound healing and drug delivery. *Arab J Chem* [Internet]. 2020;13(4):4882–94. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.arabjc.2019.12.010>
- [4] Khayal A, Dawane V, Amin MA, Tirth V, Yadav VK, Algahtani A, et al. Advances in the Methods for the Synthesis of Carbon Dots and Their Emerging Applications. *Polymers (Basel)*. 2021;179–229.
- [5] Mansuriya BD, Altintas Z. Carbon dots: Classification, properties, synthesis, characterization, and applications in health care-an updated review (2018–2021).

- Nanomaterials. 2021;11(10).
- [6] Liu ML, Chen B Bin, Li CM, Huang CZ. Carbon dots: Synthesis, formation mechanism, fluorescence origin and sensing applications. *Green Chem.* 2019;21(3):449–71.
- [7] Purwanto N, Rismawati E, Sadiyah esti R. Uji Sitotoksik ekstrak biji salak (*Salacca zalacca* (Gaert) Voss dengan menggunakan metode Brine Shrimp lethality test (Bslt). *Pros Penelit Spes Unisiba prodi Farm FMIPA.* 2015;616–22.
- [8] Liu, M. L., Chen, B. Bin, Li, C. M., & Huang, C. Z. (2019). Carbon dots: Synthesis, formation mechanism, fluorescence origin and sensing applications. *Green Chemistry*, 21(3), 449–471. <https://doi.org/10.1039/c8gc02736f>
- [9] Saini, A., Kumar, M., Bhatt, S., & Saini, V. (2020). INTRODUCTION : Cancer : Cancer is a disorder. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, 11(July), 3121–3134. [https://doi.org/10.13040/IJPSR.0975-8232.11\(7\).3121-34](https://doi.org/10.13040/IJPSR.0975-8232.11(7).3121-34)
- [10] Nocito, G., Calabrese, G., Forte, S., Petralia, S., Puglisi, C., Campolo, M., Esposito, E., & Conoci, S. (2021). Carbon dots as promising tools for cancer diagnosis and therapy. *Cancers*, 13(9), 1–14. <https://doi.org/10.3390/cancers13091991>
- [11] Kong, T., Hao, L., Wei, Y., Cai, X., & Zhu, B. (2018). Doxorubicin conjugated carbon dots as a drug delivery system for human breast cancer therapy. *Cell Proliferation*, 51(5), 1–9. <https://doi.org/10.1111/cpr.12488>