

SKRIPSI

2020

**PERANAN NANOMEDICINE SEBAGAI DRUG-DELIVERY DALAM
UPAYA PENINGKATAN TERAPI TARGET KANKER : LITERATURE
REVIEW**



Oleh:

Wahyuddin

C011171331

Pembimbing:

Dr. Septiman, Sp.B.(K)Onk.

**DISUSUN SEBAGAI SALAH SATU SYARAT UNTUK
MENYELESAIKAN STUDI PADA PROGRAM STUDI
PENDIDIKAN DOKTER FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN**

2020

**PERANAN NANOMEDICINE SEBAGAI DRUG-DELIVERY DALAM
UPAYA PENINGKATAN TERAPI TARGET KANKER : LITERATURE
REVIEW**

**Diajukan Kepada Universitas Hasanuddin
Untuk Melengkapi Salah Satu Syarat
Mencapai Gelar Sarjana Kedokteran**

Wahyuddin
C011171331

Pembimbing :
Dr. Septiman, Sp.B.(K)Onk.

**UNIVERSITAS HASANUDDIN
FAKULTAS KEDOKTERAN MAKASSAR
2020**

HALAMAN PENGESAHAN

“PERANAN NANOMEDICINE SEBAGAI DRUG-DELIVERY DALAM
UPAYA PENINGKATAN TERAPI TARGET KANKER : LITERATURE
REVIEW”

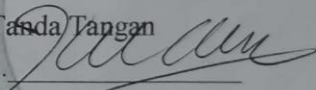

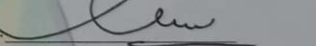
Disusun dan Diajukan Oleh

Wahyuddin
C011171331

Menyetujui

Panitia penguji

Mengetahui :

No.	Nama penguji	Jabatan	Tanda Tangan
1.	dr. Septiman, Sp.B.(K)Onk	Pembimbing	
2.	dr. Nilam Smaradhania, Sp.B(K)Onk	Penguji I	
3.	dr. Elridho Sampepajung, Sp.B(K)Onk	Penguji II	

Wakil Dekan
Bidang Akademik, Riset & inovasi
Fakultas Kedokteran
Universitas Hasanuddin



Dr. dr. Irfan Idris, M.Kes
NIP. 196711031998021001

Ketua Program Studi
Sarjana Kedokteran
Fakultas Kedokteran
Universitas Hasanuddin

Dr. dr. Sitti Rafiah, M.Si
NIP 196805301997032001

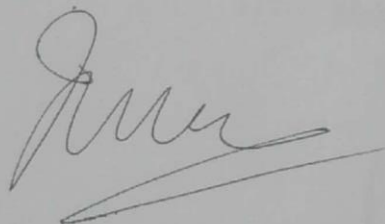
**DEPARTEMEN ILMU BEDAH ONKOLOGI
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN
2020**

TELAH DISETUJUI UNTUK DICETAK DAN DIPERBANYAK

Judul Skripsi :

**“PERANAN NANOMEDICINE SEBAGAI DRUG-DELIVERY DALAM
UPAYA PENINGKATAN TERAPI TARGET KANKER : LITERATURE
REVIEW”**

Makassar, Desember 2020



(dr. Septiman, Sp.B.(K)Onk)

NIP. 19610907 199001 1 001

LEMBAR PERNYATAAN ORISINALITAS KARYA

Yang bertanda tangan dibawah ini, saya:

Nama : Wahyuddin
NIM : C011171331
Tempat & tanggal lahir : Merauke, 28 Juni 1999
Alamat Tempat Tinggal : Perumahan Graha Tiga Putra Blok C No 10. Jalan
Tamalanrea Utara 4
Alamat email : wahyuddin.78.mustan@gmail.com
Nomor HP : 081340047855

Dengan ini menyatakan bahwa Skripsi dengan judul "Peranan Nanomedicine Sebagai Drug-Delivery Dalam Upaya Peningkatan Terapi Target Kanker : Literature Review" adalah hasil karya saya. Apabila ada kutipan atau pemakaian dari hasil karya orang lain baik berupa tulisan, data, gambar, atau ilustrasi baik yang telah dipublikasi atau belum dipublikasi, telah direferensi sesuai dengan ketentuan akademis.

Saya menyadari plagiarisme adalah kejahatan akademik, dan melakukannya akan menyebabkan sanksi yang berat berupa pembatalan skripsi dan sanksi akademik lainnya. Pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya

Makassar, Agustus 2020

Yang Menyatakan,



Wahyuddin

C011171331

KATA PENGANTAR

Bismillahirrahmanirrahim

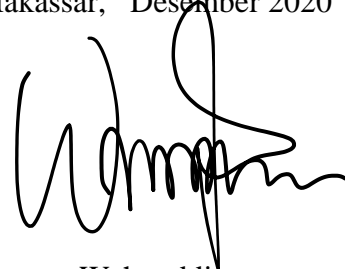
Puji syukur penulis panjatkan kehadiran Allah Subhanahu wa ta'ala karena atas rahmat dan hidayah-Nya, sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul "Peranan Nanomedicine Sebagai Drug-Delivery Dalam Upaya Peningkatan Terapi Target Kanker : Literature Review". Skripsi ini dibuat sebagai salah satu syarat mencapai gelar Sarjana Kedokteran.

Penulis menyadari bahwa skripsi ini tidak dapat terselesaikan dengan baik tanpa adanya doa, bantuan, dan motivasi dari berbagai pihak. Oleh karena itu, pada kesempatan ini penulis ingin menyampaikan ucapan terima kasih banyak kepada:

1. Tuhan Yang Maha Kuasa karena atas kasih dan penyertaan-Nya sehingga skripsi ini dapat terselesaikan.
2. Kedua Orang Tua, Bapak H. Muslimin dan Ibu Hj. Dra. Tanawali yang tiada hentinya memberi motivasi dan doa, khususnya selama masa pendidikan penulis
3. dr. Septiman, Sp.B.(K)Onk, selaku pembimbing penelitian ini yang telah meluangkan waktu, memberikan ilmu, arahan dan bimbingan selama proses penyusunan skripsi.
4. dr. Nilam Smaradhania, Sp.B.(K)Onk dan dr. Elridho Sampepajung, Sp.B(K)Onk selaku penguji sidang skripsi yang telah memberikan ilmu, saran, dan perbaikan dalam penyusunan skripsi.
5. Seluruh keluarga yang berada di Merauke yang telah memberikan dukungan moral dan motivasi selama proses penyusunan skripsi.
6. Teman teman seperjuangan penulis V17REOUS, angkatan 2017 Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, yang telah mendukung sehingga skripsi ini dapat terselesaikan
7. Terakhir, semua pihak yang membantu dalam penyelesaian skripsi ini yang tidak dapat saya sebutkan satu per satu.

Akhir kata, penulis menyadari bahwa skripsi ini masih jauh dari kesempurnaan. Oleh karena itu, penulis mengharapkan kritik dan saran yang sifatnya membangun dari semua pihak demi penyempurnaan skripsi ini. Semoga skripsi ini bisa berkontribusi dalam perbaikan upaya kesehatan dan bermanfaat bagi semua pihak.

Makassar, Desember 2020

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'Wahyuddin', written in a cursive style.

Wahyuddin

Wahyuddin (C011171331)
Dr. Septiman, Sp.B.(K)Onk.

**PERANAN NANOMEDICINE SEBAGAI DRUG-DELIVERY DALAM
UPAYA PENINGKATAN TERAPI TARGET KANKER : LITERATURE
REVIEW**

Abstrak

Latar belakang: Kanker merupakan salah satu penyebab kematian terbanyak di dunia dan hingga saat ini, jumlah penderita kanker terus meningkat signifikan. Kemoterapi adalah salah satu terapi yang saat ini digunakan, namun terapi tersebut memiliki efek toksik bagi jaringan normal. Dalam beberapa dekade terakhir, *nanomedicine* telah menarik banyak perhatian karena secara signifikan meningkatkan kemanjuran bagi pengobatan kanker. Penerapan *nanomedicine* dikembangkan sebagai alat pengantar obat (*drug-delivery*) yang skalanya dapat dimodifikasi sehingga obat sampai ke target tujuan. Beberapa tantangan yang mungkin dihadapi dalam penerapan *nanomedicine* adalah respon imun terhadap nanopartikel serta efek toksik. **Tujuan:** Mengetahui Peranan dan potensi dari *nanomedicine* sebagai *drug-delivery* dalam upaya peningkatan terapi target kanker. **Metode:** Literature ini bersifat deskriptif, menggambarkan serta menganalisis peranan *nanomedicine*. Dilakukan proses sintesis dari jurnal yang telah ditelaah dan memiliki kesesuaian dengan topik bahasan. **Hasil:** Ukuran nanopartikel yang telah dimodifikasi dapat membantu obat antikanker melewati filtrasi ginjal dan berakumulasi di dalam sel tumor dengan bantuan efek EPR. *Polyethylene glycol* (PEG) juga digunakan pada permukaan nanocarrier untuk mengurangi opsonisasi makrofag sehingga distribusi obat di sirkulasi darah relatif lebih lama. Obat yang dihantarkan mengenai target sel tumor cenderung lebih spesifik karena penggunaan ligan pada permukaan *nanocarrier* yang dapat mengenali reseptor sel tumor dan tidak pada jaringan normal (minim efek samping). Respon imun dan efek toksisitas dari nanopartikel perlu dipertimbangkan. **Kesimpulan:** Dengan keuntungan seperti ukuran, sifat, permukaan, dan bahan yang dapat dimodifikasi, *nanomedicine* menawarkan peluang revolusioner untuk mengembangkan terapi kanker dalam peranannya sebagai *drug-delivery*. Namun, diperlukan studi lebih lanjut terkait efek toksisitas dan pengembangan nanopartikel sebagai *drug-delivery* untuk penerapan *nanomedicine* yang lebih aman dan efektif

Kata kunci: *Nanomedicine, nanoparticle, cancer therapy, drug delivery.*

Wahyuddin (C011171331)
Dr. Septiman, Sp.B.(K)Onk.

**THE ROLE OF NANOMEDICINE AS A DRUG-DELIVERY DEVICE IN
IMPROVING TARGETED CANCER THERAPY: A LITERATURE
REVIEW**

Abstract

Background: Cancer is one of the leading causes of death globally and until today, the number of cancer patients have continued to increase significantly. Chemotherapy is one of the forms of therapy currently used to treat cancer, but this therapy is discovered to have toxic effects to the normal cells. In the last few decades, nanomedicine has attracted quite a lot of attention due to its ability to significantly improve the effectiveness in treating cancer. The implementation of nanomedicine was developed as a drug-delivery device with a modifiable scale so that the drug can reach the intended. The few challenges that may arise in the implementation of nanomedicine is the immune's response to the nanoparticles as well as the toxic side effects. **Purpose:** To identify the role and potential of nanomedicine as a drug-delivery device in improving targeted cancer therapy. **Method:** This is a descriptive literature, meaning that it illustrates and analyzes the role of nanomedicine. A synthesis process was conducted from the reviewed journals and are in line with the discussed topic. **Results:** The modified nanoparticle size can facilitate the anticancer drug in passing through the kidney filtration and accumulate on the tumor cell with the help of the EPR effect. *Polyethylene glycol (PEG)* was also applied on the surface of the nanocarrier to reduce macrophage opsonization, therefore the drug distribution in the blood circulation went on for relatively longer. The drug delivery towards the targeted tumor cell tend to be more specific due to the application of ligands on the surface of nanocarriers which could identify the receptor of the tumor cells and not the normal cells – hence minimizing side-effects. The immune response and the toxicity effects of nanoparticles need to be further considered. **Conclusion:** With advantages such as size, properties, surface, and material that can be modified, nanomedicine offers a revolutionary opportunity to develop cancer therapy in its role as drug-delivery. Although, a further study is required to observe the toxicity effect and the development of nanoparticles as the drug-delivery for the implementation of a safer and more effective nanomedicine.

Keywords: Nanomedicine, nanoparticle, cancer therapy, drug delivery.

DAFTAR ISI

HALAMAN SAMPUL	i
HALAMAN PENGESAHAN.....	iii
LEMBAR PERNYATAAN ORISINALITAS KARYA	vi
KATA PENGANTAR	vii
ABSTRAK	ix
ABSTRACT	x
DAFTAR ISI.....	xi
DAFTAR GAMBAR DAN TABEL.....	xii
DAFTAR LAMPIRAN	xiii
PENDAHULUAN....	1
METODE	2
HASIL DAN PEMBAHASAN.....	3
3.1 <i>Nanomedicine</i>	3
3.1.1 <i>Hard Nanoparticle</i>	3
3.1.2 <i>Soft Nanoparticle</i>	4
3.1.3 Nanopartikel yang disetujui untuk <i>nanomedicine</i>	5
3.2 Mekanisme Targeting Nanomedicine	7
3.2.1 <i>Passive Targeting</i>	7
3.2.2 <i>Active Targeting</i>	7
3.3 Peranan <i>Nanomedicine</i> Dalam Strategi Terapi Yang Baru.....	8
3.3.1 <i>Gene therapy Nanomedicine</i> (Terapi augmentasi Gen).....	8
3.3.2 <i>Immunotherapeutic Nanomedicines</i>	9
3.4 Tantangan dan Permasalahan pada Penerapan <i>Nanomedicine</i>	9
3.4.1 Respon Sistem Imun	9
3.4.2 Efek Toksisitas.....	10
KESIMPULAN DAN SARAN.....	11
DAFTAR PUSTAKA	12
LAMPIRAN	15

DAFTAR GAMBAR DAN TABEL

Gambar 1. Ilustrasi nanopartikel yang digunakan dalam pengembangan <i>nanomedicines</i> kanker.....	3
Gambar 2. Mekanisme penargetan nanopartikel (a) <i>Passive drug delivery</i> via efek EPR (b) mekanisme <i>active drug delivery</i>	8
Tabel 1. Formulasi nanopartikel untuk terapi kanker, yang disetujui oleh FDA (Food and Drugs Administration) / <i>Badan Pengawas Obat dan Makanan Amerika Serikat untuk penggunaan klinis</i>	5

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Biodata Penulis.....	15
---	----

PENDAHULUAN

Kanker merupakan salah satu penyebab kematian terbanyak di dunia dan hingga saat ini, jumlah penderita kanker terus meningkat signifikan. 18,1 juta kasus kanker baru dan 9,6 juta kematian akibat kanker diperkirakan terjadi secara global pada tahun 2018 [1,2]. WHO memperkirakan bahwa kasus ini akan meningkat menjadi 29,5 juta kasus kanker baru dan 16,5 juta kematian terkait kanker setiap tahunnya pada tahun 2040 [3]

Salah satu pengobatan yang dipakai hingga saat ini adalah kemoterapi konvensional. Namun, terdapat beberapa permasalahan dan kekurangan dari terapi tersebut. Kemoterapi biasanya dihadapkan pada metabolisme obat yang cepat, pembersihan oleh ginjal yang cepat sehingga absorpsi tidak maksimal, distribusi obat yang tidak spesifik ke target organ, dan efek toksisitas sistemik pada jaringan yang sehat. Sehubungan dengan radioterapi, kemanjuran terapeutiknya dibatasi oleh dosis yang dapat diberikan dengan aman untuk menjaga batas toksisitas pada jaringan normal di tingkat yang dapat ditoleransi [4]. Metode pengobatan tersebut dianggap kurang memberikan hasil signifikan karena terdapat kemungkinan terjadinya retensi obat dan rekuren Kembali [5]. Oleh karena itu, untuk mengatasi tantangan farmakologis dan pengembangan terapeutik yang lebih manjur bagi pengobatan kanker, *nanomedicine* telah menarik banyak perhatian selama beberapa dekade terakhir sebagai solusi meningkatkan efikasi terapi kanker.

Istilah '*nanomedicine*' dipopulerkan pada akhir 1990-an untuk menggambarkan penerapan bidang nanoteknologi yang muncul, yang berusaha untuk mengeksplorasi sifat unik dan perilaku struktur pada skala nanometer (berukuran < 1 mikrometer), untuk kesehatan manusia [6]. Salah satu keuntungan dari *nanomedicine* adalah ukuran nanopartikel yang dapat dimodifikasi. pengiriman agen anti kanker ke jaringan tumor akan lebih spesifik sehingga dapat memberikan manfaat untuk bioavailabilitas dan distribusi obat [7]. Sejumlah penelitian telah membuktikan bahwa kekurangan dari terapi tradisional (kemoterapi & radioterapi) dapat diatasi dengan bantuan nanoteknologi [5,8]. *Nanomedicine* pertama kali memasuki praklinis pada pertengahan 1980-an, produk pertamanya adalah enzim PEGylated Liposomal Doxorubicin (Doxil®)

yang disetujui FDA pada awal 1990-an dan merupakan salah satu upaya terapi pertama yang berhasil menyeimbangkan tingkat kemanjuran tinggi dan efek toksisitas rendah [9,10].

Dalam beberapa tahun terakhir, *nanomedicine* telah membuktikan potensinya sebagai bahan penunjang terapi (drug-delivery) yang menjanjikan bagi pengobatan kanker dengan prinsip penargetan agen tumor yang lebih menguntungkan. Terlepas dari keuntungan tersebut, penggunaan nanomedicine tidak luput dari hambatan. Beberapa tantangan yang dihadapi dalam penerapan nanopartikel adalah respon sistem imun, dan efek toksistas. Oleh karena itu, literatur ini dibuat dengan metode deskriptif dengan tujuan mengetahui peranan dan potensi dari *nanomedicine* sebagai *drug-delivery* dalam upaya peningkatan terapi target kanker serta hambatan dan tantangan yang dihadapinya.

METODE

Literature review ini disusun menggunakan metode studi pustaka dengan mengumpulkan referensi yang valid mengenai peranan *nanomedicine* sebagai drug-delivery dalam terapi kanker. Kata kunci yang digunakan yaitu *Nanomedicine, nanoparticle, cancer therapy, dan drug delivery*.

Teknik pengumpulan data yang digunakan pada penulisan ini adalah dengan menelaah beberapa jurnal yang sesuai dengan topik bahasan dan digunakan sebagai referensi tulisan ini. Data yang terkumpul diolah secara sistematis dan logis menggunakan metode analisis deskriptif argumentatif, dengan tulisan bersifat deskriptif, menggambarkan serta menganalisis peran dan potensi *nanomedicine* sebagai drug-delivery dalam terapi kanker. Dilakukan proses sintesis dengan menghimpun dan menghubungkan rumusan masalah, tujuan, serta pembahasan. Selanjutnya ditarik kesimpulan yang bersifat umum untuk merekomendasikan beberapa hal sebagai upaya transfer gagasan.