



Biokonjugasi AmineQDs untuk Penargetan Spesifik Sel Kanker

Adi Permadi^{1*}, Mutiara Wilson Putri²,

¹Program Studi Teknik Kimia, Universitas Ahmad Dahlan, Yogyakarta, Indonesia

²Program studi Teknik Kimia, Universitas Ahmad Dahlan, Yogyakarta, Indonesia

INFORMASI ARTIKEL

Halaman:

23 – 29

Tanggal penyerahan:

15 Maret 2025

Tanggal diterima:

20 April 2025

Tanggal terbit:

24 April 2025

EMAIL

^{1*}adi.permadi@che.uad.ac.id

²2300020037@webmail.uad.ac.id

*corresponding author

ABSTRACT

This study aims to develop an AmineQDs bioconjugation technique to enhance specific cancer cell targeting. AmineQDs were synthesized using a solvothermal method, modified with amine groups, and conjugated with folic acid via 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl) carbodiimide- N-hydroxysuccinimide (EDC-NHS) carbodiimide activation. This bioconjugation process aims to improve the selectivity of QDs toward cancer cells, enabling more effective detection and therapy. Characterization results indicated successful bioconjugation, but the fluorescence of QDs was quenched after conjugation, likely due to electronic structure changes or self-quenching. Further evaluation of reaction conditions, including pH and buffer types, is needed to maintain optical stability. With proper optimization, AmineQDs have the potential to serve as highly accurate and efficient nanotechnology-based cancer diagnostic and therapeutic agents.

Keywords: AmineQDs, bioconjugation, cancer, fluorescence. Quantum dots

ABSTRAK

Penelitian ini bertujuan untuk mengembangkan teknik biokonjugasi AminaQDs guna meningkatkan penargetan spesifik sel kanker. AminaQDs disintesis menggunakan metode solvothermal dan dimodifikasi dengan gugus amina sebelum dikonjugasikan dengan asam folat melalui aktivasi 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl) carbodiimide - N-hydroxysuccinimide (EDC-NHS). Proses biokonjugasi ini bertujuan untuk meningkatkan selektivitas QDs terhadap sel kanker, sehingga memungkinkan deteksi dan terapi yang lebih efektif. Hasil karakterisasi menunjukkan bahwa biokonjugasi berhasil dilakukan, namun fluoresensi QDs mengalami quenching setelah proses konjugasi, kemungkinan akibat perubahan struktur elektronik atau self-quenching. Evaluasi lebih lanjut terhadap kondisi reaksi, termasuk pH dan jenis buffer, diperlukan untuk mempertahankan stabilitas optik. Dengan optimasi yang tepat, AminaQDs berpotensi menjadi agen diagnostik dan terapi kanker berbasis nanoteknologi yang lebih akurat dan efisien.

Kata kunci: AminaQDs, biokonjugasi, fluoresensi, kanker, Quantum dots

PENDAHULUAN

Kanker merupakan penyakit penyebab kematian ketiga didunia menurut World Health Organization setelah penyakit sistem sirkulasi dan penyakit infeksi dengan insidensi yang terus meningkat setiap tahun. Diperkirakan 12 juta orang di seluruh dunia menderita kanker setiap tahun dan 7,6 juta diantaranya meninggal dunia. Pada tahun 2022, jumlah ini dapat mencapai 26 juta kasus dan 17 juta di antaranya meninggal dunia dengan peningkatan yang lebih cepat terjadi di negara-negara miskin dan berkembang [1], [2]. Metode diagnosis konvensional untuk kanker memiliki keterbatasan dalam mendeteksi kanker langka secara dini akibat ketidakakuratan dalam membedakan karakteristik fisiknya. Teknik seperti biopsi dan pencitraan sering kali mahal, memerlukan waktu lama, serta tidak selalu memberikan informasi rinci tentang komposisi jaringan. Kesulitan dalam

diagnosis yang tepat menyebabkan keterlambatan pengobatan, sehingga kanker langka sering terdeteksi pada tahap lanjut dengan pilihan terapi yang terbatas [3], [4].

Nanoteknologi memainkan peran penting dalam pengembangan agen diagnostik dan terapi kanker dengan memungkinkan pencitraan tumor yang lebih sensitif dan spesifik. Nanopartikel seperti quantum dots (QDs) dan nanokristal besi oksida memiliki sifat optik dan magnetik unik yang dapat digunakan untuk mendeteksi kanker pada tahap awal, seperti penggunaan nanopartikel superparamagnetik besi oksida (SPIONs) dalam pencitraan MRI untuk mendeteksi metastasis kanker paru-paru dengan spesifisitas tinggi [5]. Dalam terapi kanker, nanoteknologi memungkinkan pengiriman obat yang lebih tepat sasaran melalui nano-carriers seperti liposom, misel, dan nanotube karbon yang mengantarkan obat langsung ke jaringan kanker, meningkatkan efektivitas pengobatan dan mengurangi efek samping. Nanomaterial juga dapat menembus penghalang sel dengan mudah, memungkinkan penargetan jaringan kanker secara aktif dan pasif [6].

Quantum dots (QDs) memiliki sifat optik unik seperti fluoresensi tinggi, stabilitas, dan tunabilitas, menjadikannya sangat berharga dalam berbagai aplikasi. Fluoresensi tinggi QDs berasal dari efek kuantum confinement yang meningkatkan penyerapan dan emisi cahaya pada panjang gelombang spesifik. Mereka juga memiliki fotostabilitas yang memungkinkan penggunaan jangka panjang tanpa degradasi, penting untuk bioimaging dan teknologi tampilan. Selain itu, sifat optiknya dapat disesuaikan dengan mengubah ukuran, bentuk, atau kimia permukaannya, memungkinkan aplikasi luas dalam sensor dan perangkat optoelektronik yang memerlukan kontrol presisi atas karakteristik optik [7], [8], [9].

Quantum dots (QDs) memiliki potensi besar dalam bioimaging dan terapi kanker berbasis nanoteknologi. Dalam bioimaging, QDs digunakan untuk pencitraan sel hidup dengan menempel pada protein sel, memberikan gambaran mendalam dan stabil tanpa merusak morfologi sel, menjadikannya ideal untuk pencitraan jangka panjang. Dalam terapi kanker, QDs berfungsi sebagai agen theranostik yang memungkinkan deteksi dan pengobatan simultan, terutama untuk penyakit kronis seperti kanker. Mereka juga digunakan dalam sistem pengiriman obat yang ditargetkan, seperti 5-fluorouracil untuk terapi kanker payudara, serta dalam pencitraan molekuler multipel dan pemantauan lingkungan mikro tumor secara dinamis [10], [11].

Penelitian oleh Liang, et. al. (2021) menunjukkan bahwa modifikasi permukaan Quantum Dots (QDs) dapat meningkatkan selektivitas terhadap sel kanker. Salah satu cara untuk meningkatkan spesifisitas penargetan tumor adalah dengan memodifikasi permukaan QDs agar dapat bertahan lebih lama dalam aliran darah, misalnya dengan menambahkan molekul PEG berberat molekul tinggi. Modifikasi ini membantu QDs menghindari penyerapan oleh sistem retikuloendotelial (RES) dan meningkatkan waktu sirkulasi dalam tubuh [12]. Untuk memodifikasi permukaan quantum dots (QDs) dengan gugus amina guna imobilisasi biomolekul, salah satu pendekatan yang dapat digunakan adalah dengan melapisi permukaan QDs dengan senyawa yang mengandung amina, seperti 3-aminopropyltriethoxysilane (APTES). APTES menyediakan lapisan seragam dari gugus amina pada permukaan, yang kemudian dapat bereaksi dengan agen penghubung seperti NHS (N-hydroxysuccinimide) untuk mengikat biomolekul secara kovalen ke permukaan QDs Konjugasi dengan antibodi, peptida, atau ligan spesifik sel kanker [13], [14].

Peningkatan akurasi dalam mendeteksi dan menargetkan sel kanker dapat dicapai melalui berbagai modifikasi teknologi deteksi. Salah satu pendekatan yang digunakan adalah dengan memodifikasi kertas untuk meningkatkan sensitivitas dan selektivitas deteksi biomolekul yang terkait dengan kanker [15]. Pada penelitian oleh Tang, et. al. (2019) penggunaan dendrimer PAMAM pada kertas kromatografi Whatman® telah menunjukkan selektivitas yang sangat baik untuk mendeteksi aktivitas telomerase, yang merupakan indikator penting dalam deteksi kanker. Selain itu, kombinasi teknik seperti penggunaan penghalang PDMS dan shunt pada strip aliran lateral (LFA) telah meningkatkan sensitivitas deteksi hingga 10 kali lipat dibandingkan dengan LFA yang tidak dimodifikasi, memungkinkan diagnosis di tempat tidur pasien atau di lingkungan dengan sumber daya terbatas [16], [17]. Penggunaan nanokomposit seperti graphene oxide/thionine/gold nanoparticles juga telah meningkatkan kemampuan adsorpsi biomolekul pada kertas, yang sangat berguna dalam deteksi antigen kanker [18].

Quantum dots (QDs) menimbulkan kekhawatiran terkait biokompatibilitas dan potensi toksisitas, terutama karena komposisi kimianya. Banyak QDs berbasis kadmium, seperti CdS, CdTe, dan CdSe, yang dapat melepaskan ion Cd^{2+} beracun yang dikenal sebagai logam berat berbahaya dan

karsinogen potensial. Selain itu, toksisitas QDs dipengaruhi oleh ukuran, muatan permukaan, serta modifikasi permukaannya, di mana QDs berukuran lebih kecil atau bermuatan positif cenderung lebih toksik, sementara modifikasi seperti penambahan lapisan semikonduktor dapat meningkatkan biokompatibilitas dan mengurangi pelepasan ion beracun [19]. Efisiensi internalisasi QDs dalam sel kanker dipengaruhi oleh interaksi biomolekul di permukaan sel, yang dapat ditingkatkan melalui modifikasi seperti ligan-reseptor, aptamer-targeting, atau antigen-antibodi untuk meningkatkan spesifisitas. QDs berukuran submikron dengan sifat biokompatibilitas dan fotoluminesensi mampu menembus penghalang fisiologis, memaksimalkan penyerapan seluler, serta merespons lingkungan mikro tumor yang asam untuk pelepasan obat. Dengan demikian, modifikasi spesifik dan biokompatibel pada QDs memungkinkan mereka menargetkan dan memasuki sel kanker secara efektif [20], [21].

Penelitian ini bertujuan untuk mengembangkan teknik biokonjugasi AminaQDs guna meningkatkan penargetan sel kanker secara spesifik. Dengan optimalisasi modifikasi permukaan, AminaQDs diharapkan dapat berinteraksi lebih efektif dengan biomolekul sel kanker, sehingga meningkatkan efisiensi diagnostik dan terapi berbasis nanoteknologi. Kontribusi penelitian ini terletak pada pengembangan agen diagnostik dan terapi yang lebih presisi, yang berpotensi meningkatkan akurasi deteksi serta efektivitas pengobatan kanker dengan meminimalkan efek samping sistemik.

METODE

Bahan dan Alat

Bahan dan alat yang digunakan berasal dari laboratorium Nanoteknologi National Taiwan University of Science and Technology merujuk sesuai dengan penggunaan pada penelitian sebelumnya [22].

Sintesis CuInS₂/ZnS Quantum Dots (QDs)

Sintesis CuInS₂/ZnS QDs dilakukan melalui metode *solvothermal* dengan bahan-bahan utama seperti Tembaga (I) Klorida (CuCl), Indium (III) Asetat (In(Ac)₃), Thiourea (CH₄N₂S), Zinc Asetat (Zn(Ac)₂), serta pelarut organik oleylAmine(OLA) dan dodecanethiol (DDT). Proses sintesis dimulai dengan mencampurkan CuCl dan In(Ac)₃ dalam oleylamine, kemudian dipanaskan hingga 150°C dalam atmosfer nitrogen. Setelah itu, thiourea ditambahkan secara perlahan sebagai sumber sulfur, lalu suhu dinaikkan hingga 200°C dan dipertahankan selama 1 jam. Setelah reaksi selesai, larutan didinginkan hingga 100°C sebelum Zn(Ac)₂ dan DDT ditambahkan untuk membentuk lapisan pelindung ZnS di sekitar inti CuInS₂. Reaksi ini berlangsung selama 30 menit sebelum dihentikan dengan pendinginan cepat. Quantum dots yang terbentuk dipisahkan dengan sentrifugasi dan dicuci menggunakan etanol untuk menghilangkan residu pelarut. Akhirnya, partikel yang dihasilkan didispersikan dalam sikloheksana sebelum dilakukan proses modifikasi lebih lanjut.

Modifikasi Permukaan CuInS₂/ZnS QDs dengan Gugus Amina

Modifikasi dilakukan untuk meningkatkan kelarutan dan kompatibilitas CuInS₂/ZnS QDs dalam sistem biologis. Proses ini melibatkan pencampuran 0,5 mL CuInS₂/ZnS QDs dengan 10,8 mL sikloheksana dan 1 mL Igepal CO-520 sebagai surfaktan. Campuran ini disonikasi selama 1 menit sebelum ditambahkan 39 mg N-(3-aminopropyl) methacrylamide yang telah dilarutkan dalam 100 µL air. Campuran diaduk selama 3 menit, kemudian disonikasi kembali selama 3 menit. Setelah itu, etanol ditambahkan hingga volume total mencapai 45 mL, diikuti dengan sentrifugasi pada 6000 rpm selama 30 menit untuk memisahkan supernatan yang mengandung surfaktan dan sikloheksana. Endapan yang tersisa ditambahkan dengan 3 mL air dan disentrifugasi kembali pada 6000 rpm selama 10 menit. Produk akhir berupa AmineQDs yang telah termodifikasi dalam fase air.

Biokonjugasi AmineQDs dengan Asam Folat untuk Penargetan Kanker

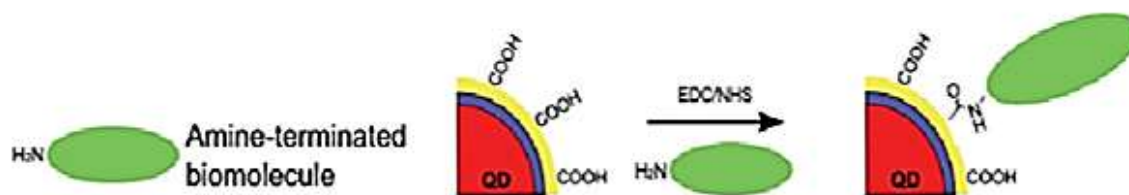
Proses biokonjugasi dilakukan dengan mengaktifkan gugus karboksil pada Asam Folat menggunakan 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl) carbodiimide (EDC) dan N-hydroxysuccinimide (NHS). Campuran 4 mL AmineQDs dengan 34 mg EDC dalam 100 µL air serta 34 mg NHS dalam

100 μL air dibiarkan bereaksi selama 30 menit sambil diaduk menggunakan pengaduk magnetik. Larutan Asam Folat disiapkan dengan melarutkan 20 mg Asam Folat dalam 20 mL air, kemudian dititrasi secara perlahan ke dalam larutan AminaQDs menggunakan buret. Campuran ini diaduk terus-menerus selama 24 jam, kemudian diperiksa menggunakan spektroskopi UV-vis untuk mendeteksi kemungkinan pengendapan dan perubahan fluoresensi. Langkah selanjutnya adalah sentrifugasi selama 20 menit, supernatan dibuang, dan padatan yang menempel pada botol sentrifus dikumpulkan. Akhirnya, 3 mL air ditambahkan ke dalam padatan untuk mendapatkan AminaQDs yang telah terkonjugasi dengan asam folat. yang kemudian diperiksa kembali menggunakan spektroskopi UV-vis untuk konfirmasi keberhasilan proses biokonjugasi.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Quantum Dots (QDs) berbasis $\text{CuInS}_2/\text{ZnS}$ telah menjadi material yang menarik dalam berbagai aplikasi biomedis karena sifat optiknya yang unik. Namun, agar dapat diaplikasikan lebih luas dalam sistem biologis, perlu dilakukan modifikasi permukaan QDs agar menjadi lebih larut dalam air dan memiliki gugus fungsional yang dapat berinteraksi dengan biomolekul target. Salah satu pendekatan yang digunakan adalah pelapisan nanopartikel dengan gugus amina melalui proses biokonjugasi.

Tujuan utama dari pelapisan ini adalah untuk meningkatkan kelarutan QDs dalam media biologis, meningkatkan stabilitasnya, serta memungkinkan interaksi spesifik dengan biomolekul target seperti peptida, protein, antibodi, dan asam nukleat. Proses ini dilakukan dengan metode aktivasi karbodiimida menggunakan 1-etil-3-(3-dimetil aminopropil) karbodiimida (EDC), yang bertindak sebagai reagen penghubung antara gugus karboksil pada permukaan QDs dengan gugus amina yang tersedia pada biomolekul target. Reaksi ini menghasilkan ikatan amida yang stabil, seperti yang ditunjukkan pada gambar 1, yang menggambarkan mekanisme biokonjugasi QDs dengan gugus amina.



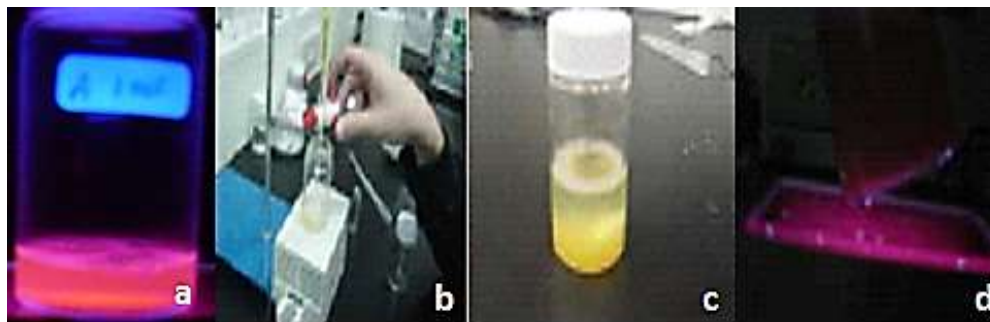
Gambar 1 mekanisme biokonjugasi $\text{CuInS}_2/\text{ZnS}$ QDs dengan gugus amina sebagai fungsi kimianya.

Gambar 1 menunjukkan mekanisme biokonjugasi antara Quantum Dots (QDs) yang memiliki gugus karboksil ($-\text{COOH}$) pada permukaannya dengan biomolekul yang memiliki gugus amina ($-\text{NH}_2$) menggunakan metode aktivasi karbodiimida dengan EDC/NHS. Pada tahap awal, biomolekul dengan gugus amina (hijau) mendekati permukaan QDs yang telah dimodifikasi dengan gugus karboksil. Kemudian, melalui reaksi dengan EDC/NHS, gugus karboksil diaktifkan, memungkinkan terjadinya pembentukan ikatan amida yang stabil antara QDs dan biomolekul. Hasil akhirnya adalah QDs yang telah terkonjugasi dengan biomolekul target, memungkinkan fungsionalisasi lebih lanjut dalam aplikasi biomedis seperti pencitraan fluoresens dan deteksi biosensor.

Metode ini telah banyak digunakan dalam penelitian biomedis, khususnya dalam pemberian label fluoresens pada biomolekul, pemantauan dinamika seluler, serta pengembangan sensor biosensing berbasis QDs. Namun, dalam studi ini ditemukan bahwa setelah proses biokonjugasi dengan sistem EDC-NHS, QDs amina tidak menunjukkan fluoresensi di bawah sinar UV. Fenomena ini mengindikasikan adanya faktor-faktor yang perlu diperhatikan dan dievaluasi lebih lanjut, seperti bahan kimia yang digunakan, jumlah dan berat bahan yang terlibat dalam proses biokonjugasi, serta kondisi reaksi yang dapat mempengaruhi stabilitas dan emisi fluoresens dari QDs yang telah dimodifikasi.

Proses fungsionalisasi QDs pada gambar 2 dengan gugus amina dan hasilnya setelah proses biokonjugasi. Gambar 2a memperlihatkan foto amina QDs sebelum proses biokonjugasi di bawah sinar UV, yang tampak memiliki fluoresensi. Selanjutnya, pada Gambar 2b, titrasi asam folat dan air dilakukan secara perlahan untuk memastikan proses reaksi berlangsung secara optimal hingga

terbentuk larutan awal. Setelah biokonjugasi, Gambar 2c menunjukkan QDs amina dalam kondisi cahaya ruangan, sementara Gambar 2d menunjukkan QDs yang sama di bawah sinar UV, di mana tidak teramati adanya fluoresensi.



Gambar 2 hasil dan proses fungsionalitas kimia gugus amina terhadap CuInS₂ / ZnS QDs. (a) Foto amina QDs sebelum biokonjugasi di bawah sinar uv ; (b) titrasi asam folat dan air dilakukan secara perlahan hingga menjadi larutan pertama; (c) amina QDs setelah biokonjugasi tanpa sinar uv (pencahayaan ruangan); (d) amina QDs setelah biokonjugasi di bawah sinar uv

Proses fungsionalisasi kimia gugus amina terhadap CuInS₂/ZnS Quantum Dots (QDs) pada gambar 2 serta perubahan sifat optiknya sebelum dan sesudah biokonjugasi. Pada (a), terlihat QDs dengan gugus amina sebelum proses biokonjugasi yang menunjukkan fluoresensi terang di bawah sinar UV. Selanjutnya, pada (b), dilakukan titrasi asam folat dan air secara perlahan untuk memastikan reaksi berlangsung secara optimal hingga terbentuk larutan awal. Setelah proses biokonjugasi, hasilnya dapat diamati pada (c), di mana amina QDs dalam kondisi cahaya ruangan tampak sebagai larutan berwarna kuning. Namun, setelah diekspos ke sinar UV seperti pada (d), tidak teramati adanya fluoresensi, yang mengindikasikan kemungkinan terjadinya quenching fluoresensi akibat perubahan struktur elektronik atau self-quenching akibat interaksi molekuler. Hasil ini menunjukkan bahwa optimasi lebih lanjut diperlukan untuk menjaga stabilitas optik QDs setelah proses biokonjugasi.

Hilangnya fluoresensi setelah biokonjugasi dapat disebabkan oleh beberapa kemungkinan. Salah satunya adalah perubahan struktur elektronik QDs akibat reaksi dengan gugus amina yang mungkin menyebabkan quenching (pemadaman) fluoresensi. Selain itu, keberadaan molekul tambahan dari proses biokonjugasi dapat menyebabkan self-quenching akibat interaksi antar-molekul. Evaluasi lebih lanjut perlu dilakukan dengan mempertimbangkan perbandingan berat reagen yang digunakan, kondisi pH larutan, serta kemungkinan penggunaan buffer lain yang dapat mempertahankan stabilitas optik QDs [23], [24].

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa proses biokonjugasi QDs dengan gugus amina melalui metode aktivasi karbodiimida perlu dioptimalkan untuk memastikan bahwa fungsionalisasi tidak mengorbankan sifat optik yang diinginkan. Dengan pemahaman yang lebih mendalam mengenai interaksi antara gugus amina dengan permukaan QDs, teknik ini dapat lebih dioptimalkan untuk aplikasi biomedis yang lebih luas, seperti pencitraan fluoresens dan pengembangan biosensor berbasis QDs. Metode biokonjugasi dengan aktivasi karbodiimida menggunakan EDC-NHS telah diterapkan untuk membentuk ikatan amida yang stabil, namun hasilnya menunjukkan bahwa fluoresensi QDs menghilang setelah proses biokonjugasi. Analisis lebih lanjut mengindikasikan kemungkinan terjadinya quenching fluoresensi akibat perubahan struktur elektronik atau self-quenching oleh interaksi antar-molekul. Optimasi lebih lanjut diperlukan untuk menjaga stabilitas optik dan memastikan aplikasi yang efektif dalam bidang biomedis, seperti pencitraan fluoresens dan biosensor berbasis QDs.

Pendekatan lain yang dapat diterapkan untuk mempertahankan fluoresensi QDs setelah biokonjugasi adalah dengan menambahkan lapisan pelindung, seperti polimer biokompatibel atau silika, yang dapat mencegah quenching akibat interaksi molekuler. Selain itu, penggunaan strategi alternatif seperti konjugasi berbasis click chemistry atau strategi non-kovalen dapat mengurangi dampak negatif terhadap struktur elektronik QDs. Studi lanjutan juga dapat mengeksplorasi penggunaan QDs berbasis bahan non-kadmium yang lebih stabil dan memiliki sifat optik yang lebih tahan terhadap quenching. Dengan pendekatan yang tepat, diharapkan biokonjugasi AminaQDs

dapat dikembangkan lebih lanjut untuk meningkatkan efisiensi diagnostik dan terapi kanker dengan akurasi yang lebih tinggi.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Prof Jia-YawChang atas bimbingan dan kesempatannya menggunakan laboratorium Nanokimia di departemen Teknik Kimia National Taiwan University of Science and Technology.

KESIMPULAN

Penelitian ini menunjukkan bahwa biokonjugasi AminaQDs dengan asam folat dapat meningkatkan penargetan spesifik sel kanker, namun masih menghadapi tantangan dalam menjaga stabilitas fluoresensi. Proses biokonjugasi menggunakan metode aktivasi karbodiimida EDC-NHS berpotensi mengurangi emisi fluoresensi akibat quenching atau perubahan struktur elektronik. Oleh karena itu, optimasi lebih lanjut diperlukan untuk meningkatkan stabilitas optik dan efektivitas QDs dalam aplikasi biomedis, terutama untuk pencitraan fluoresens dan terapi kanker yang lebih presisi. evaluasi lebih lanjut terhadap kondisi reaksi, seperti pH larutan dan jenis buffer yang digunakan, diperlukan untuk meminimalkan efek quenching yang terjadi. Dengan pengembangan lebih lanjut, AminaQDs berpotensi menjadi agen diagnostik dan terapi kanker yang lebih efektif dan akurat dalam aplikasi klinis.

DAFTAR PUSTAKA

- [1] E. Sulistiowati, D. Bisara Lolong, and L. Pangaribuan, "Gambaran Penyebab Kematian Karena Kanker Di 15 Kabupaten/Kota, Indonesia Tahun 2011 (Profiles the Causes of Cancer Deaths in 15 Districs/Municipalities, Indonesia Year 2011)," *Buletin Penelitian Sistem Kesehatan*, vol. 19, no. 1, pp. 119–125, 2016.
- [2] H. Nagai and Y. H. Kim, "Cancer prevention from the perspective of global cancer burden patterns," Mar. 01, 2017, *AME Publishing Company*. doi: 10.21037/jtd.2017.02.75.
- [3] G. Christyani, M. Carswell, S. Qin, and W. Kim, "An Overview of Advances in Rare Cancer Diagnosis and Treatment," Jan. 01, 2024, *Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI)*. doi: 10.3390/ijms25021201.
- [4] E. U. Dewi and N. P. Widari, "Faktor Yang Mempengaruhi Kualitas Hidup Pasien Kanker Pada Masa Pandemi Covid-19 Di Yayasan Kanker Indonesia Surabaya," 2017.
- [5] C. Jin, K. Wang, A. Oppong-Gyebi, and J. Hu, "Application of nanotechnology in cancer diagnosis and therapy - A mini-review," *Int J Med Sci*, vol. 17, no. 18, pp. 2964–2973, 2020, doi: 10.7150/ijms.49801.
- [6] N. Alrushaid, F. A. Khan, E. A. Al-Suhaimi, and A. Elaissari, "Nanotechnology in Cancer Diagnosis and Treatment," *Pharmaceutics*, vol. 15, no. 3, p. 1025, Mar. 2023, doi: 10.3390/pharmaceutics15031025.
- [7] A. Sciortino, A. Cannizzo, and F. Messina, "Carbon Nanodots: A Review—From the Current Understanding of the Fundamental Photophysics to the Full Control of the Optical Response," *C (Basel)*, vol. 4, no. 4, p. 67, Dec. 2018, doi: 10.3390/c4040067.
- [8] J. Dai and X. Zhang, "Chemical Regulation of Fluorescence Lifetime," *Chemical & Biomedical Imaging*, vol. 1, no. 9, pp. 796–816, Dec. 2023, doi: 10.1021/cbmi.3c00091.
- [9] S. Dua, P. Kumar, B. Pani, A. Kaur, M. Khanna, and G. Bhatt, "Stability of carbon quantum dots: a critical review," *RSC Adv*, vol. 13, no. 20, pp. 13845–13861, 2023, doi: 10.1039/D2RA07180K.
- [10] P. Tandale *et al.*, "Fluorescent quantum dots: An insight on synthesis and potential biological application as drug carrier in cancer," *Biochem Biophys Rep*, vol. 26, p. 100962, Jul. 2021, doi: 10.1016/j.bbrep.2021.100962.
- [11] A. Hamidu, W. G. Pitt, and G. A. Husseini, "Recent Breakthroughs in Using Quantum Dots for Cancer Imaging and Drug Delivery Purposes," *Nanomaterials*, vol. 13, no. 18, p. 2566, Sep. 2023, doi: 10.3390/nano13182566.

- [12] Z. Liang, M. B. Khawar, J. Liang, and H. Sun, "Bio-Conjugated Quantum Dots for Cancer Research: Detection and Imaging," *Front Oncol*, vol. 11, Oct. 2021, doi: 10.3389/fonc.2021.749970.
- [13] S. Smith, K. Goodge, M. Delaney, A. Strzyk, N. Tansey, and M. Frey, "A Comprehensive Review of the Covalent Immobilization of Biomolecules onto Electrospun Nanofibers," *Nanomaterials*, vol. 10, no. 11, p. 2142, Oct. 2020, doi: 10.3390/nano10112142.
- [14] M. P. F. Santos *et al.*, "Proteases: Importance, Immobilization Protocols, Potential of Activated Carbon as Support, and the Importance of Modifying Supports for Immobilization," *BioTech*, vol. 13, no. 2, p. 13, Apr. 2024, doi: 10.3390/biotech13020013.
- [15] G. T. Kennedy *et al.*, "Targeted detection of cancer at the cellular level during biopsy by near-infrared confocal laser endomicroscopy," *Nat Commun*, vol. 13, no. 1, p. 2711, May 2022, doi: 10.1038/s41467-022-30265-z.
- [16] R. H. Tang *et al.*, "A review on advances in methods for modification of paper supports for use in point-of-care testing," *Microchimica Acta*, vol. 186, no. 8, p. 521, Aug. 2019, doi: 10.1007/s00604-019-3626-z.
- [17] R. Lawrence, M. Watters, C. R. Davies, K. Pantel, and Y.-J. Lu, "Circulating tumour cells for early detection of clinically relevant cancer," *Nat Rev Clin Oncol*, vol. 20, no. 7, pp. 487–500, Jul. 2023, doi: 10.1038/s41571-023-00781-y.
- [18] S. K. Krishnan, E. Singh, P. Singh, M. Meyyappan, and H. S. Nalwa, "A review on graphene-based nanocomposites for electrochemical and fluorescent biosensors," *RSC Adv*, vol. 9, no. 16, pp. 8778–8881, 2019, doi: 10.1039/C8RA09577A.
- [19] T. I. Chio and S. L. Bane, "Click Chemistry Conjugations," 2020, pp. 83–97. doi: 10.1007/978-1-4939-9929-3_6.
- [20] K. Naik, S. Chaudhary, L. Ye, and A. S. Parmar, "A Strategic Review on Carbon Quantum Dots for Cancer-Diagnostics and Treatment," *Front Bioeng Biotechnol*, vol. 10, May 2022, doi: 10.3389/fbioe.2022.882100.
- [21] A. Nair, J. T. Haponiuk, S. Thomas, and S. Gopi, "Natural carbon-based quantum dots and their applications in drug delivery: A review," *Biomedicine & Pharmacotherapy*, vol. 132, p. 110834, Dec. 2020, doi: 10.1016/j.biopha.2020.110834.
- [22] A. Permadi *et al.*, "Preparation of poly(ethylene glycol) methacrylate coated CuInS 2/ZnS quantum dots and their use in cell staining," *RSC Adv*, vol. 2, no. 14, pp. 6018–6022, Jul. 2012, doi: 10.1039/c2ra20187a.
- [23] Z. Liang, M. B. Khawar, J. Liang, and H. Sun, "Bio-Conjugated Quantum Dots for Cancer Research: Detection and Imaging," *Front Oncol*, vol. 11, Oct. 2021, doi: 10.3389/fonc.2021.749970.
- [24] T. Kang *et al.*, "Minimizing the fluorescence quenching caused by uncontrolled aggregation of CdSe/CdS core/shell quantum dots for biosensor applications," *Sens Actuators B Chem*, vol. 222, pp. 871–878, Jan. 2016, doi: 10.1016/j.snb.2015.09.036.