

**EFEK SINERGIS KUERSETIN DAN KURKUMIN SEBAGAI  
AGEN ANTIKANKER PADA SEL KANKER PARU HTB-183  
DAN SEL VERO SECARA *IN VITRO***

**SKRIPSI**



Oleh:  
**Diana Rukmana Putri**  
2000023124

**FAKULTAS FARMASI  
UNIVERSITAS AHMAD DAHLAN  
YOGYAKARTA  
2024**

**EFEK SINERGIS KUERSETIN DAN KURKUMIN SEBAGAI  
AGEN ANTIKANKER PADA SEL KANKER PARU HTB-183  
DAN SEL VERO SECARA *IN VITRO***

**SKRIPSI**  
**Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat dalam**  
**Mencapai derajat Sarjana Farmasi (S. Farm)**  
**Program Studi Farmasi**  
**Universitas Ahmad Dahlan**  
**Yogyakarta**



Oleh:  
**Diana Rukmana Putri**  
2000023124

**FAKULTAS FARMASI**  
**UNIVERSITAS AHMAD DAHLAN**  
**YOGYAKARTA**  
**2024**

## PENGESAHAN SKRIPSI

Berjudul

### EFEK SINERGIS KUERSETIN DAN KURKUMIN SEBAGAI AGEN ANTIKANKER PADA SEL KANKER PARU HTB-183 DAN SEL VERO SECARA *IN VITRO*

Oleh:

**Diana Rukmana Putri**

2000023124

Dipertahankan di hadapan Panitia Penguji Skripsi  
Fakultas Farmasi Universitas Ahmad Dahlan  
pada tanggal 4 April 2024:

Mengetahui

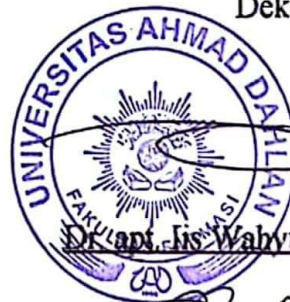
Fakultas Farmasi

Universitas Ahmad Dahlan

Pembimbing Utama

Dr. apt. Laela Hayu Nurani, M. Si.

Dekan



Dr. apt. Lis Wahyuningsih, M. Si.

Penguji:

1. Dr. apt. Laela Hayu Nurani, M.Si.
2. apt. Ichwan Ridwan Rais, M. Sc. PhD.
3. Prof. Dr. apt. Nurkhasanah, M.Si.

## PERNYATAAN TIDAK PLAGIAT

Saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Diana Rukmana Putri  
NIM : 2000023124  
Fakultas : Farmasi Program Studi: Farmasi  
Judul tugas akhir : EFEK SINERGIS KUERSETIN DAN KURKUMIN  
SEBAGAI AGEN ANTIKANKER PADA SEL  
KANKER PARU HTB-183 DAN SEL VERO SECARA  
*IN VITRO*

Dengan ini menyatakan bahwa:

1. Hasil karya yang saya serahkan ini adalah asli dan belum pernah diajukan untuk mendapatkan gelar keserjanaan baik di Universitas Ahmad Dahlan maupun di institusi Pendidikan lainnya.
2. Hasil karya saya ini bukan saduran/terjemahan melainkan merupakan gagasan, rumusan, dan hasil pelaksanaan penelitian/implementasi saya sendiri, tanpa bantuan pihak lain, kecuali arahan pembimbing akademik dan narasumber penelitian.
3. Hasil karya saya ini merupakan hasil revisi terakhir setelah diujikan yang telah diketahui dan disetujui oleh pembimbing.
4. Dalam karya saya ini tidak terdapat karya atau pendapat yang telah ditulis atau dipublikasikan orang lain, kecuali yang digunakan sebagai acuan dalam naskah dengan menyebutkan nama pengarang dan dicantumkan dalam daftar Pustaka.

Pernyataan ini saya buat dengan sesungguhnya. Apabila di kemudian hari terbukti ada penyimpangan dan ketidakbenaran dalam pernyataan ini maka saya bersedia menerima sanksi akademik berupa pencabutan gelar yang telah diperoleh karena karya saya ini, serta sanksi lain yang sesuai dengan ketentuan yang berlaku di Universitas Ahmad Dahlan.

Yogyakarta, 24 April 2024



Diana Rukmana Putri

## PERNYATAAN PERSETUJUAN AKSES

Saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Diana Rukmana Putri  
NIM : 2000023124  
Fakultas : Farmasi Program Studi: Farmasi  
Judul tugas akhir : EFEK SINERGIS KUERSETIN DAN KURKUMIN  
SEBAGAI AGEN ANTIKANKER PADA SEL  
KANKER PARU HTB-183 DAN SEL VERO SECARA  
*IN VITRO*

Dengan ini saya menyerahkan hak sepenuhnya kepada Pusat Sumber Belajar Universitas Ahmad Dahlan untuk menyimpan, mengatur akses serta melakukan pengelolaan terhadap karya saya ini dengan mengacu pada ketentuan akses tugas akhir elektronik sebagai berikut:

Saya mengizinkan karya tersebut diunggah ke dalam aplikasi Repositori  
 Pusat Sumber Belajar Universitas Ahmad Dahlan.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya.

Yogyakarta, 24 April 2024

Menyetujui  
Pembimbing

Peneliti



Dr. apt. Laela Hayu Nurani, M.Si.  
NIDN. 0520097501



Diana Rukmana Putri  
NIM 2000023124

## **MOTTO**

“Sesungguhnya bersama kesulitan ada kemudahan. Maka apabila engkau telah selesai (dari sesuatu urusan), tetaplah bekerja keras (untuk urusan yang lain).”  
(QS. Al-Insyirah ayat 6-7).

"Selalu ada harga dalam sebuah proses. Nikmati saja lelah-lelah itu. Lebarakan lagi rasa sabar itu. Semua yang kau investasikan untuk menjadikan dirimu serupa yang kau impikan, mungkin tidak akan selalu berjalan lancar. Tapi, gelombang gelombang itu yang nanti bisa kau ceritakan." (Boy Chandra).

## HALAMAN PERSEMBAHAN

Saya persembahkan karya ini kepada:

### **Ibu (Nuryati) dan Papa (Rukmanto) Tercinta**

Dua orang paling berjasa dalam hidup saya, Ibu Nuryati dan Papa Rukmanto. Terima kasih atas kepercayaan yang telah diberikan atas izin merantau dari kalian, serta pengorbanan, cinta, do'a, motivasi, semangat, nasihat dengan kata-kata yang sering dilontarkan “*Anak Ibu Papa Pasti Bisa, Libatkan Allah SWT dalam keadaan apapun, Tetap Semangat*” dan juga tanpa lelah mendukung segala keputusan pilihan dalam hidup saya, kalian sangat berarti. Semoga Allah SWT selalu menjaga kalian dalam kebaikan dan kemudahan aamiin.

### **Kakak (Cici Komalasari) dan Adik (Arumi Aprilia)**

Terima kasih atas dukungan yang telah diberikan selama ini serta senantiasa menghibur dan selalu menjadi penyemangatku

### **Dosen Pembimbingku Ibu Dr. apt. Laela Hayu Nurani, M.Si.**

Terima kasih telah banyak membantu dan membimbing dengan sabar sehingga dapat terselesaikannya skripsi ini dengan baik

### **Dian dan Ken**

Terima kasih yang selalu menjadi *moodbooster* dan semangat bagi aunty

### **Diriku Sendiri (Diana Rukmana Putri)**

Kepada diri saya sendiri, Diana Rukmana Putri. Terima kasih sudah bertahan sejauh ini. Terima kasih tetap memilih berusaha dan merayakan dirimu sendiri sampai di titik ini, walau sering kali merasa putus asa atas apa yang diusahakan dan belum berhasil, namun terima kasih tetap menjadi manusia yang selalu mau berusaha dan tidak lelah mencoba berani memulai. Terima kasih karena memutuskan tidak menyerah sesulit apapun proses penyusunan skripsi ini dan telah menyelesaikannya sebaik dan semaksimal mungkin, ini merupakan pencapaian yang patut dirayakan untuk diri sendiri. Berbahagialah selalu dimanapun berada, Diana. Apapun kurang dan lebihmu mari merayakan diri sendiri.

## KATA PENGANTAR

*Assalamu'alaikum Warahmatullahi Wabarakatuh*

*Alhamdulillah* rabbil'alamin masyaallah la quwwata illa billah. Segala puji dan syukur bagi Allah *subhanahu wa ta'ala* yang telah memberikan kemudahan berkah dan rahmat-Nya penulis dapat menyusun skripsi dengan judul "EFEK SINERGIS KUERSETIN DAN KURKUMIN SEBAGAI AGEN ANTIKANKER PADA SEL KANKER PARU HTB-183 DAN SEL VERO SECARA *IN VITRO*" hingga selesai sesuai dengan kehendak-Nya.

Tak lupa sholawat serta salam tercurahkan untuk junjungan kita baginda nabi Muhammad *shalallaahu 'alaihi wassalaam*, yang telah membawa kita dari zaman jahiliyah menuju zaman yang penuh kasih sayang, toleransi, serta ilmu pengetahuan.

Penulisan naskah skripsi ini diajukan sebagai syarat untuk mendapatkan nilai mata kuliah Skripsi sekaligus menyelesaikan pendidikan di Program Studi Farmasi Universitas Ahmad Dahlan.

Telah banyak peneliti menerima bantuan dari pertolongan dari berbagai pihak baik tenaga, waktu, dan pemikiran hingga tersusunnya skripsi ini. Oleh karena itu banyak terima kasih setulus-tulusnya penulis ucapkan kepada:

1. Dr. apt. Laela Hayu Nurani, M.Si., selaku dosen pembimbing skripsi yang telah memberikan bimbingan, motivasi, dan arahan selama penyusunan naskah skripsi.
2. apt. Ichwan Ridwan Rais, M. Sc. PhD, selaku dosen reviewer 1 yang telah memberikan arahan serta saran dalam proses penyusunan naskah skripsi.
3. Prof. Dr. apt. Nurkhasanah, M.Si, selaku dosen reviewer 2 yang telah memberikan arahan serta saran dalam proses penyusunan naskah skripsi.
4. Dr. apt. Iis Wahyuningsih, M.Si. selaku dosen pembimbing akademik yang telah membersamai proses perkuliahan dari awal perkuliahan hingga mencapai tahap penyusunan skripsi sebagai tugas akhir.
5. Dr. apt. Iis Wahyuningsih, M.Si. selaku Dekan Fakultas Farmasi Universitas Ahmad Dahlan.
6. apt. Lolita, M.Sc., selaku Kepala Program Studi S1 Fakultas Farmasi Universitas Ahmad Dahlan
7. Dr. Muchlas, M.T., selaku rektor Universitas Ahmad Dahlan.
8. Seluruh dosen Fakultas Farmasi Universitas Ahmad Dahlan yang telah memberikan ilmu pengetahuan kepada penulis.
9. Adi Hermawansyah, S.Si., selaku laboran Laboratorium Kultur Sel *In Vitro* Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Muhammadiyah Yogyakarta yang telah membantu selama proses penelitian.
10. Seluruh staff dan karyawan Fakultas Farmasi Universitas Ahmad Dahlan yang telah membantu dan membersamai selama masa perkuliahan hingga tahap penyusunan skripsi ini.
11. Keluarga yang selalu memberikan dukungan, semangat, serta doa yang menyertai selama berkuliah di tanah yang jauh dari rumah. Kalian tetap akan menjadi tempat berpulang yang selalu dirindukan.
12. Priscella Aryzasativa Putri, sahabat yang selalu membersamai memberikan



- dukungan, mengirimkan banyak semangat dan bantuan selama di perantauan.
13. Grup SDWW Dika, Dina, Melita, Adniyah dan masih banyak lagi yang sudah memberikan bantuan selama perkuliahan maupun selama berlangsungnya penulisan naskah.
  14. Kepada Iqbaal Dhiafakhri Ramadhan terima kasih sudah hadir menjadi penyemangat dan motivator, serta telah menjadi teman tumbuh penulis sejak Sekolah Dasar hingga sekarang penulis dapat menyelesaikan skripsi dan quotes penyemangatnya "semua lulus pada waktunya masing-masing jadi *just do your best*, dan semangat terus"
  15. Semua teman-teman dan seluruh pihak yang telah membantu penulis dalam menyelesaikan penyusunan skripsi ini, yang tentunya tidak dapat disebutkan satu-persatu.

Semoga segala bantuan, bimbingan dan dukungan yang telah diberikan kepada penulis menjadi amal ibadah serta mendapatkan balasan rahmat dari Allah *subhanahu wata'ala*. Penulis menyadari dalam penulisan skripsi ini masih banyak kekurangan dan kesalahan. Oleh karena itu, penulis mengharapkan kritik, saran, dan masukan yang membangun agar dapat menyempurnakan skripsi ini. Besar harapan penulis, semoga skripsi ini dapat bermanfaat bagi penyusun dan pembaca khususnya dalam bidang ilmu kesehatan sebagaimana mestinya.

*Wassalamualaikum Warahmatullahi Wabarakatuh.*

Yogyakarta, 24 Maret 2024  
Penulis



Diana Rukmana Putri

## DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	i
PENGESAHAN SKRIPSI .....	ii
PERNYATAAN TIDAK PLAGIAT .....	iii
PERNYATAAN PERSETUJUAN AKSES .....	iv
MOTTO .....	v
HALAMAN PERSEMBAHAN .....	vi
KATA PENGANTAR .....	vii
DAFTAR ISI.....	ix
DAFTAR TABEL.....	xi
DAFTAR GAMBAR .....	xii
DAFTAR LAMPIRAN.....	xiii
INTISARI.....	xiv
ABSTRACT.....	xv
BAB I PENDAHULUAN .....	1
A. Latar Belakang .....	1
B. Rumusan Masalah .....	6
C. Tujuan .....	6
D. Manfaat Penelitian .....	7
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	8
A. Kajian Teori .....	8
1. Kanker Paru .....	8
2. Kuersetin .....	10
3. Kurkumin.....	11
4. Sel kanker Paru HTB-183 .....	13
5. Sel Vero .....	14
6. MTT.....	14
7. Indeks Selektivitas.....	15
8. Indeks Kombinasi dan Sinergisme .....	16
B. Hasil Penelitian yang Relevan .....	16
C. Kerangka Berfikir.....	18
D. Hipotesis.....	20
BAB III METODE PENELITIAN.....	21
A. Jenis dan Rancangan Penelitian .....	21
B. Sampel.....	21
C. Alat dan Bahan.....	21
1. Alat .....	21
2. Bahan.....	22

D. Variabel Penelitian .....	22
1. Klasifikasi Variabel .....	22
2. Definisi Operasional .....	23
E. Prosedur Penelitian.....	23
1. Pembuatan Larutan Uji Sitotoksik untuk Sel kanker Paru dan Sel Vero	23
2. Pembuatan Larutan Kuersetin dan Kurkumin untuk Uji Kombinasi .....	24
3. Panen Sel .....	24
4. Preparasi Sel Uji Sitotoksik dan Uji Kombinasi .....	24
5. Uji Aktivitas Sitotoksik Tunggal Sel Paru HTB-183 .....	24
6. Uji Aktivitas Tingkat Keamanan Sel Vero.....	25
7. Uji Penentuan Indeks Kombinasi .....	26
F. Analisis Data .....	27
1. Analisis IC <sub>50</sub> Kuersetin dan Kurkumin .....	27
2. Analisis Data Indeks Selektivitas .....	28
3. Analisis Data Indeks Kombinasi .....	28
BAB IV .....	30
HASIL DAN PEMBAHASAN.....	30
A. Uji Sitotoksik Sel Kanker Paru HTB-183 .....	30
B. Uji Aktivitas Sitotoksik dan Uji Tingkat Keamanan pada Sel Vero.....	34
C. Uji Sitotoksik Kombinasi.....	39
BAB V.....	43
KESIMPULAN DAN SARAN.....	43
A. Kesimpulan .....	43
B. Saran.....	43
DAFTAR PUSTAKA .....	44
LAMPIRAN.....	47

## DAFTAR TABEL

<b>Tabel I.</b>	Perlakuan Sampel pada Uji Indeks kombinasi .....	27
<b>Tabel II.</b>	Interpretasi Nilai Indeks Kombinasi .....	29
<b>Tabel III.</b>	% Viabilitas Sel pada Sel Kanker Paru HTB-183 .....	31
<b>Tabel IV.</b>	Persamaan Regresi Linier nilai IC <sub>50</sub> pada Sel HTB-183 .....	32
<b>Tabel V.</b>	% Viabilitas Sel pada Sel Vero.....	35
<b>Tabel VI.</b>	Persamaan Regresi Linier Nilai IC <sub>50</sub> pada Sel Vero.....	36
<b>Tabel VII.</b>	Hasil Uji Tingkat Keamanan pada Sel Vero.....	38
<b>Tabel VIII.</b>	Viabilitas Sel Kombinasi Kuersetin dan Kurkumin .....	40
<b>Tabel IX.</b>	Indeks Kombinasi Kuersetin dan Kurkumin .....	40

## DAFTAR GAMBAR

<b>Gambar 1.</b> Anatomi Kanker Paru .....	8
<b>Gambar 2.</b> Struktur Kimia Kuersetin.....	10
<b>Gambar 3.</b> Struktur Kimia Kurkumin.....	12
<b>Gambar 4.</b> Reaksi Reduksi MTT .....	15
<b>Gambar 5.</b> Skematis Kerangka Berpikir Penelitian.....	19
<b>Gambar 6.</b> Grafik antara Log Konsentrasi vs % Viabilitas pada sel HTB-183...	31
<b>Gambar 7.</b> Grafik Hubungan antara Log Konsentrasi vs % Viabilitas Sel Vero	36

## DAFTAR LAMPIRAN

<b>Lampiran 1.</b> Prosedur Penanaman Sel.....	47
<b>Lampiran 2.</b> Prosedur Perhitungan Sel Uji Sitotoksik .....	47
<b>Lampiran 3.</b> Perhitungan Sel.....	48
<b>Lampiran 4.</b> Pembuatan Larutan Induk Sampel Kuersetin dan Kurkumin .....	49
<b>Lampiran 5.</b> Pembuatan Seri Kadar Sampel .....	49
<b>Lampiran 6.</b> Peta Perlakuan Uji Sitotoksik Tunggal Sel Kanker Paru HTB-183	53
<b>Lampiran 7.</b> Peta Perlakuan Uji Selektivitas.....	54
<b>Lampiran 8.</b> Peta Perlakuan Uji Sitotoksik Kombinasi.....	55
<b>Lampiran 9.</b> Prosedur Pembacaan Absorbansi dengan ELISA reader.....	56
<b>Lampiran 10.</b> Hasil Pembacaan Absorbansi ELISA reader .....	57
<b>Lampiran 11.</b> Perhitungan IC <sub>50</sub> dan Grafik Uji Sitotoksik pada Sel HTB-183...	59
<b>Lampiran 12.</b> Hasil SPSS Sel Kanker HTB-183 .....	62
<b>Lampiran 13.</b> Perhitungan IC <sub>50</sub> dan Grafik Uji Selektivitas pada Sel Vero.....	64
<b>Lampiran 14.</b> Hasil SPSS Uji Selektivitas Sel Vero .....	67
<b>Lampiran 15.</b> Hasil Indeks Kombinasi.....	69
<b>Lampiran 16.</b> Hasil SPSS Uji Sitotoksik kombinasi Sel Kanker Paru HTB-183	75
<b>Lampiran 17.</b> Hasil Mikroskop Perbesaran 40x Sel Kanker Paru HTB-183 .....	77
<b>Lampiran 18.</b> Hasil Mikroskop Perbesaran 40x Sel Vero.....	83
<b>Lampiran 19.</b> Surat Persetujuan Etik Penelitian.....	85
<b>Lampiran 20.</b> Dokumentasi Kegiatan.....	86

## INTISARI

Kanker paru merupakan penyakit kanker dengan angka kejadian tertinggi menyebabkan kematian yang menjadi sorotan di Indonesia, salah satunya disebabkan perokok aktif maupun pasif. Tatalaksana pengobatan kanker paru biasanya dengan kemoterapi tetapi efek samping obat tinggi, hal ini perlu suatu agen ko-kemoterapi menggunakan kombinasi metabolit sekunder yaitu menggunakan kuersetin dan kurkumin karena diketahui mampu menghambat proliferasi sel kanker dan memicu apoptosis teruji secara *in vitro*. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efek sitotoksik, tingkat keamanan, dan efek sinergis dari efek kombinasi kuersetin dan kurkumin sebagai agen antikanker pada sel kanker paru HTB-183 dan sel Vero. Pencarian sinergisme senyawa perlu dilakukan untuk meminimalisir efek samping.

Penelitian yang dilakukan merupakan penelitian eksperimental dengan zat aktif kuersetin dan kurkumin yang kemudian di uji dengan metode MTT secara *in vitro* untuk mengevaluasi penghambatan pertumbuhan sel dengan parameter akhir  $IC_{50}$  dan keamanan pada sel normal Vero dengan parameter indeks selektivitas serta mengetahui efek kombinasi sinergis aktivitas antikanker terhadap sel paru HTB 183 dengan parameter indeks kombinasi dari terhadap sitotoksitas. Seri konsentrasi yang digunakan kuersetin yaitu 250; 125; 31,25  $\mu\text{g/mL}$  dan kurkumin yaitu 25; 12,5; 3,125  $\mu\text{g/mL}$ , sedangkan untuk uji sitotoksik pada sel normal dilakukan terhadap sel Vero yaitu kuersetin dan kurkumin masing-masing dengan konsentrasi 100; 50; 25; dan 12,5  $\mu\text{g/mL}$ .

Hasil penelitian yang telah dilakukan, nilai  $IC_{50}$  dari kuersetin yaitu dengan nilai  $65,51 \pm 3,29 \mu\text{g/mL}$  dan kurkumin  $10,26 \pm 1,02 \mu\text{g/mL}$  terhadap sel kanker HTB-183. Nilai indeks selektivitas yang didapatkan untuk kuersetin  $17,8 \pm 276,82$  dan kurkumin  $5,4 \pm 1,59$  memiliki keamanan yang tinggi pada sel normal Vero. Berdasarkan penelitian menunjukkan kombinasi kuersetin dan kurkumin memiliki aktivitas antikanker terhadap sel kanker paru HTB-183 berada pada kuersetin dengan konsentrasi 16,25  $\mu\text{g/mL}$  dan kurkumin dengan konsentrasi 1,25  $\mu\text{g/mL}$  memiliki efek sinergis dengan indeks kombinasi  $0,58 \pm 0,04$ .

**Kata kunci:** kanker paru, efek sinergis, kuersetin, kurkumin, indeks kombinasi

## ABSTRACT

Lung cancer is a cancer with the highest incidence of deaths that is in the spotlight in Indonesia, one of which is caused by active and passive smoking. The treatment for lung cancer is usually chemotherapy but the drug side effects are high, this requires a co-chemotherapy agent using a combination of secondary metabolites, namely using quercetin and curcumin because they are known to be able to inhibit cancer cell proliferation and trigger apoptosis as tested in vitro. This study aims to determine the cytotoxic effect, safety level, and synergistic effect of the combined effect of quercetin and curcumin as anticancer agents on HTB-183 lung cancer cells and Vero cells. It is necessary to search for compound synergism to minimize side effects.

The research carried out was an experimental study with the active substances quercetin and curcumin which were then tested using the MTT method in vitro to evaluate cell growth inhibition with the final parameter  $IC_{50}$  and safety on normal Vero cells with selectivity index parameters and to determine the effect of the synergistic combination of anticancer activity on cells. lung HTB 183 with combined index parameters of cytotoxicity. The concentration series used for quercetin is 250; 125; 31,25  $\mu\text{g/mL}$  and curcumin, namely 25; 12.5; 3,125  $\mu\text{g/mL}$ , while the cytotoxic test on normal cells was carried out on Vero cells, namely quercetin and curcumin each with a concentration of 100; 50; 25; and 12,5  $\mu\text{g/mL}$ .

The results of the research that has been carried out show that the  $IC_{50}$  value of quercetin is  $65.51 \pm 3.29 \mu\text{g/mL}$  and curcumin is  $10.26 \pm 1.02 \mu\text{g/mL}$  against HTB-183 cancer cells. The selectivity index values obtained for quercetin 17.8 and curcumin 5,4 have high safety in normal Vero cells. Based on research, it shows that the combination of quercetin and curcumin has anticancer activity against HTB-183 lung cancer cells in quercetin with a concentration of 16.25  $\mu\text{g/mL}$  and curcumin with a concentration of 1.25  $\mu\text{g/mL}$  which has a synergistic effect with a combination index of  $0.58 \pm 0.04$ .

**Key words: lung cancer, synergistic effect, quercetin, curcumin, combination index**