

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Kanker serviks adalah salah satu kanker yang paling umum terjadi pada wanita di seluruh dunia dan masuk kedalam sepuluh besar jenis kanker dengan angka kematian tertinggi di dunia dengan jumlah 341.831 jiwa di tahun 2020. Di Indonesia insiden kanker serviks berada pada posisi kedua dan menjadi penyebab kematian ketiga yang disebabkan oleh kanker dengan jumlah 21.003 kematian yang dilaporkan. Diikuti oleh kanker paru, liver, dan kolorektum dengan insidensi yang terbesar setelah kanker serviks (IARC, 2020).

Salah satu metode penanganan kanker serviks adalah dengan pemberian agen kemoterapi seperti cisplatin yang bekerja dengan mencegah pembelahan sel kanker dan menghambat pertumbuhan aktifnya. Akan tetapi disamping efek terapetikanya, agen kemoterapi ini juga memiliki keterbatasan karena menimbulkan toksisitas pada jaringan normal sehingga menimbulkan efek samping yang khas seperti kebotakan, mual, muntah, kehilangan nafsu makan, dan efek jangka panjangnya bisa berdampak negatif pada kualitas hidup pasien (Ilancheran, 2016; Liontos *et al.*, 2019; Murtono *et al.*, 2019). Untuk meminimalkan efek samping dari agen kemoterapi, maka diperlukan suatu agen ko-kemoterapi agar efektivitas pengobatan dapat lebih selektif. Salah satu strategi yang dapat dilakukan adalah menggunakan metabolit sekunder dari tanaman yang memiliki aktivitas sitotoksik seperti kurkumin, kuersetin, vinblastin, dan rutin (Farha *et al.*, 2022; Lichota & Gwozdziński, 2018; Mansourizadeh *et al.*, 2020).

Kurkumin merupakan senyawa golongan polifenol berwarna kuning yang berasal dari rimpang kunyit. Kurkumin memiliki efek terapeutik yang signifikan pada berbagai jenis penyakit seperti antikanker, antiinflamasi, antimutagenik, antioksidan, dan antimikroba (Hewlings & Kalman, 2017). Selama beberapa tahun terakhir, banyak penelitian telah membuktikan bahwa kurkumin memiliki efek antikanker pada berbagai jenis kanker dengan menekan proliferasi dan menyebabkan kematian sel (Liu & Ho, 2018). Pada lini sel kanker serviks, kurkumin diketahui bekerja dengan memicu henti siklus sel pada fase G2/M dan memicu apoptosis sel fase G1 dengan menghambat jalur Wnt/ β -catenin dan NF- κ B (Ghasemi *et al.*, 2019). Kurkumin juga diketahui memiliki selektivitas yang tinggi terhadap sel kanker payudara MCF-7 dan MDA-MB 231 (Passos *et al.*, 2023). Namun sangat disayangkan, kurkumin memiliki bioavailabilitas yang rendah (Ullah *et al.*, 2017). Untuk mengatasi keterbatasan tersebut, teknik modern seperti modifikasi struktural dan berbagai formulasi telah dieksplorasi. Salah satu teknik yang bisa dilakukan adalah mengkombinasikannya dengan *bioenhancer* seperti *piperine*, *quercetin*, dan *silibinin* (Moorthi & Kathiresan, 2013).

Kuersetin adalah flavonoid alami yang sering ditemukan pada sayur-sayuran dan buah-buahan seperti bawang bombay, apel, dan brokoli. Efek terapeutik kuersetin telah ditunjukkan pada berbagai penyakit, termasuk penyakit kardiovaskular, penyakit neurodegeneratif, dan kanker. Kuersetin telah terbukti memiliki efek sitotoksik pada berbagai sel kanker termasuk sel kanker mulut, sel kanker payudara, sel neuroblastoma, dan sel kanker serviks (Ali *et al.*, 2018; Dogan, 2022; Jasim *et al.*, 2023; Li & Wang, 2023). Pada sel kanker serviks,

kuersetin secara sistematis mengubah jalur PI3K, MAPK, dan WNT dengan memodulasi ekspresi beberapa protein yang mengarah pada penghambatan proliferasi sel, penghentian siklus sel, kerusakan DNA, dan apoptosis (Sundaram *et al.*, 2019). Penelitian secara *in vitro* juga membuktikan bahwa kuersetin memiliki selektivitas yang tinggi pada sel T47D (Zubair *et al.*, 2021). Hal ini juga sejalan dengan hasil penelitian *in silico* yang menunjukkan bahwa kuersetin memiliki afinitas pengikatan yang lebih baik terhadap protein Kinensin-5 sehingga lebih selektif mengikat sel-sel kanker untuk menghambat proliferasinya (Reddypriya & Charan, 2023). Kuersetin juga telah terbukti dapat berikatan dengan protein lebih kuat dibandingkan kurkumin dan mampu menghalangi ikatan antara albumin dengan kurkumin sehingga apabila keduanya dikombinasikan dapat meningkatkan bioavailabilitas dan berpotensi sebagai agen antikanker yang sinergis (Ajazuddin *et al.*, 2014; Kundur *et al.*, 2019; Usacheva *et al.*, 2022).

Kombinasi kurkumin dan kuersetin memiliki potensi sinergisme yang menjanjikan pada berbagai jenis sel kanker baik secara *in vitro* maupun *in vivo*. Hasil penelitian terbaru menunjukkan bahwa kombinasi kurkumin dan kuersetin memiliki aktivitas sinergis yang kuat dibandingkan senyawa tunggalnya dalam menurunkan proliferasi sel dan menginduksi apoptosis pada sel kanker prostat (Pellegrino *et al.*, 2023). Hal ini juga sejalan dengan penelitian pada sel kanker lambung MGC-803 bahwa kombinasi kurkumin dan kuersetin juga terbukti lebih efektif daripada senyawa tunggal dengan kemampuan dalam menghambat fosforilasi AKT dan ERK serta menginduksi apoptosis melalui jalur mitokondria (Zhang *et al.*, 2015). Kombinasi kurkumin dan kuersetin juga telah terbukti sinergis

pada sel kanker melanoma A375 dengan menghambat proliferasi dan memicu apoptosis melalui jalur pensinyalan Wnt/ β -catenin (Srivastava & Srivastava, 2019). Penelitian oleh Kundur *et al* (2019) menunjukkan bahwa pada sel *triple-negative breast cancer* (TNBC), kombinasi kurkumin dan kuersetin meningkatkan efek antikanker secara sinergis dengan memodulasi gen penekan tumor (Kundur *et al.*, 2019). Pada studi lain kombinasi kurkumin dan kuersetin pada sel leukemia myeloid kronis K562 menunjukkan efek sinergis dengan menginduksi apoptosis, menghambat proliferasi sel, dan mempengaruhi berbagai jalur sinyal yang terlibat dalam siklus sel, peradangan, dan stres oksidatif (Altundag *et al.*, 2018). Penelitian secara *in vivo* pada karsinogenesis paru menunjukkan bahwa kombinasi kurkumin dan kuersetin juga terbukti dapat menurunkan p53 yang terfosforilasi pada paru-paru mencit yang diberikan *benzo(a)pyrene*, meningkatkan stabilitas dan efisiensi dari p53, serta meningkatkan aktivitas caspase-3 dan caspase-9 yang penting dalam terjadinya apoptosis pada sel (Zhang & Zhang, 2018).

Melihat potensi kurkumin dan kuersetin maka diperlukan penelitian lebih mendalam guna mengetahui aktivitas sitotoksik antikanker kurkumin dan kuersetin baik tunggal maupun kombinasi terhadap sel kanker serviks HeLa serta mengetahui selektivitas kurkumin dan kuersetin pada sel kanker serviks HeLa melalui parameter nilai indeks selektivitas. Pengujian aktivitas sitotoksik kombinasi dilakukan untuk mengetahui efek sinergisme kombinasi kurkumin dan kuersetin terhadap sel kanker serviks HeLa menggunakan parameter nilai indeks kombinasi.

B. Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang yang telah diuraikan, maka rumusan masalah dalam penelitian ini adalah sebagai berikut:

1. Berapa nilai IC_{50} dari kurkumin dan kuersetin sebagai agen antikanker pada sel kanker serviks HeLa dan sel Vero ?
2. Berapa nilai indeks selektivitas kurkumin dan kuersetin pada sel normal Vero terhadap sel kanker serviks HeLa ?
3. Berapa nilai indeks kombinasi dari kombinasi kurkumin dan kuersetin sebagai agen antikanker pada sel kanker serviks HeLa ?

C. Tujuan Penelitian

Tujuan yang ingin dicapai pada penelitian ini adalah :

1. Mengetahui nilai IC_{50} dari kurkumin dan kuersetin sebagai agen antikanker terhadap sel kanker serviks HeLa dan sel Vero.
2. Mengetahui nilai indeks selektivitas kurkumin dan kuersetin pada sel normal Vero terhadap sel kanker serviks HeLa.
3. Mengetahui nilai indeks kombinasi dari kombinasi kurkumin dan kuersetin sebagai antikanker terhadap sel kanker serviks HeLa.

D. Manfaat Penelitian

Manfaat yang diharapkan dari penelitian ini agar dapat memberikan informasi tentang efek sinergis dari kurkumin dan kuersetin sebagai agen antikanker. Sehingga dapat dilakukan penelitian lebih lanjut pencarian ko-kemoterapi untuk meminimalisir efek toksik dari kemoterapi.