

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Kanker serviks memasuki urutan ke-10 terbanyak dengan kasus baru sebanyak 604.127 dan angka kematian mencapai 341.831 pada wanita diseluruh dunia, sedangkan diindonesia kanker serviks memasuki urutan ke-2 dengan kasus baru mencapai 36.633 dan angka kematian sebesar 21.003 (Anonim, Indonesia Fact Sheet: Global Cancer Observatory, 2021). Kematian akibat kanker serviks menjadi tantangan klinis utama secara global, sehingga perlu adanya pencegahan agar prevalensi kasus kematian akibat kanker menurun. Pencegahan kanker dapat dilakukan dengan berbagai macam pengobatan kanker diantaranya radioterapi, pembedahan, dan kemoterapi dengan tujuan untuk manajemen kanker serviks yang lebih baik (Choi *et al.*, 2018).

Kemoterapi merupakan strategi utama dalam perawatan kanker serviks karena kemanjurannya yang tinggi dibandingkan dengan perawatan yang lain (Sun, 2017). Kemoterapi yang paling umum dilakukan yaitu menggunakan obat-obatan seperti doksorubisin karena memiliki efektivitas yang paling tinggi dengan tingkat keberhasilan kemoterapi sebesar 15-20%, akan tetapi doksorubisin memiliki efek samping yang cukup luas (Matyszewska *et al.*, 2021). Kegagalan yang sering terjadi pada saat menggunakan kemoterapi doksorubisin adalah terjadinya efek samping yang serius karena rendahnya selektivitas obat terhadap sel normal (Tacar *et al.*, 2013). Salah satu cara untuk meningkatkan efektivitas dari doksorubisin yaitu menggunakan ko-

kemoterapi dari zat organik, diantaranya adalah kuersetin, resveratrol, dan kurkumin. (Hasyim *et al.*, 2023).

Kurkumin merupakan senyawa yang berasal dari ekstraksi rimpang *curcuma longa.L* dan kunyit yang banyak digunakan sebagai aditif dan pigmen makanan, kurkumin telah diidentifikasi sebagai salah satu agen antikanker utama yang mengerahkan aktivitas antineoplastik dalam berbagai jenis sel kanker (Giordano & Tommonaro, 2019). Ditemukan bahwa kurkumin dapat mempengaruhi perkembangan kanker serviks melalui berbagai mekanisme seperti memicu apoptosis, anti-proliferasi, anti-metastasis, invasi sel tumor, dan menginduksi *autophagy* sel tumor (Zhang *et al.*, 2023). Dalam meningkatkan aktivitas antitumor doksorubisin, kurkumin mengatur ekspresi Bax, caspase-9, p53 dan p21, serta mengurangi ekspresi BCL-2 untuk merangsang apoptosis sehingga memicu kemanjuran doksorubisin dalam kemoterapi. Selain itu, metastasis sel kanker juga dipengaruhi secara negatif oleh kurkumin dalam memicu kemanjuran doksorubisin melalui downregulation MMP-2 dan upregulation TIMP-1. Kurkumin menghambat matriks ekstraseluler melalui downregulating TGF- β dan PI3K (*phosphatidylinositol 3-kinase*) / jaringan protein kinase, yang mengarah ke peningkatan sensitivitas sel kanker terhadap kemoterapi doksorubisin (Meiyanto *et al.*, 2014). Pada penelitian yang dilakukan oleh Namkaew, 2018 pemberian 5-50 μ M kombinasi doksorubisin dan kurkumin menghasilkan penurunan viabilitas dan proliferasi sel neuroblastoma melalui induksi apoptosis, dengan efek penghambatan tertinggi pada dosis 50 μ M (Namkaew, 2018). Pada penelitian lain aktivitas antikanker

kombinasi doksorubisin dan kurkumin pada sel kanker lambung AGS lebih signifikan memberikan efek apoptosis dibandingkan dengan pengobatan kurkumin dan doksorubisin tunggal (Firouzi *et al.*, 2020). Selain itu pada penelitian yang dilakukan oleh Shakar *et al.*, 2023 efek sitotoksik pada sel MCF-7 dengan konsentrasi doksorubisin 0,5 μM - 20 μM menghasilkan nilai IC_{50} sebesar 1 μM dan konsentrasi kurkumin 5 μM - 100 μM menghasilkan IC_{50} kurkumin sebesar 30 μM dengan nilai indeks kombinasi sebesar 0,4 hal ini dapat disimpulkan bahwa kombinasi doksorubisin dan kurkumin terhadap sel kanker MCF-7 menghasilkan efek sinergis (Sarkar *et al.*, 2023).

Berdasarkan mekanisme aksi dari doksorubisin dan kurkumin tersebut, pentingnya dilakukan penelitian lebih lanjut untuk mengetahui efek sitotoksik tunggal maupun kombinasi terhadap sel kanker serviks HeLa, serta mengetahui tingkat keamanan doksorubisin dan kurkumin terhadap sel normal Vero melalui parameter nilai indeks selektivitas. Pengujian aktivitas sitotoksik kombinasi dilakukan untuk mengetahui efek sinergisme kombinasi doksorubisin dan kurkumin terhadap sel kanker serviks HeLa menggunakan parameter nilai indeks kombinasi.

B. Rumusan masalah

Berdasarkan latar belakang di atas didapatkan rumusan masalah sebagai berikut:

1. Berapa nilai IC_{50} dari doksorubisin dan kurkumin sebagai agen antikanker?

2. Berapa nilai indeks selektivitas doksorubisin dan kurkumin terhadap sel normal Vero?
3. Berapa nilai indeks kombinasi/ CI dari kombinasi doksorubisin dan kurkumin sebagai agen antikanker?

C. Tujuan Penelitian

Tujuan yang ingin dicapai pada penelitian ini adalah:

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

D. Kegunaan Penelitian

Manfaat yang diharapkan dari penelitian ini agar dapat memberikan informasi terhadap efek sinergis dari doksorubisin dan kurkumin sebagai agen antikanker, sehingga dapat dilanjutkan penelitian pencarian ko-kemoterapi untuk meminimalisir efek toksik dari kemoterapi.