

# BAB 1

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Kanker serviks merupakan penyakit keganasan pada leher rahim yang menjadi penyebab kematian terbanyak kedua di seluruh dunia setelah kanker payudara (Evriarti dan Yasmon, 2019; Girda *et al.*, 2023). Sebanyak lebih dari tujuh persen kasus kematian wanita penderita kanker di seluruh dunia disebabkan oleh kanker serviks terutama jenis adenokarsinoma dan karsinoma sel skuamosa (Minmin *et al.*, 2024). Kanker ini dapat menyerang wanita dari berbagai kelompok usia, dengan resiko tertinggi pada wanita usia 35-55 tahun (Ozan *et al.*, 2017). Berdasarkan pendataan *Global Cancer Observatory* (2020) terdapat 36.633 (9,2%) kasus kanker serviks di Indonesia (Mugi *et al.*, 2020). Sementara itu, Kementerian Kesehatan Republik Indonesia (2021) menyebutkan angka kejadian kanker serviks di Indonesia menempati urutan ke-8 di Asia Tenggara dan urutan ke-23 di Asia dengan rata-rata kematian penduduk 13,9 per 100.000 penduduk (Dedy, 2023).

*Human papillomavirus* (HPV) masih menjadi penyebab utama dari kanker serviks yang bertanggung jawab atas lebih dari 99% kasus (Rerucha *et al.*, 2018). Infeksi HPV umum terjadi pada wanita yang sering berhubungan seksual, dengan prevalensi lebih dari 80% (CDC, 2021). Walaupun sebagian besar infeksi HPV tidak menunjukkan gejala dan biasanya akan sembuh dalam waktu 12-24 bulan setelah infeksi, sebagian kecil infeksi dapat berkembang menjadi lesi prakanker dan kanker serviks yang disebabkan oleh infeksi *high risk* HPV (tipe 16 dan 18) atau infeksi HPV persisten (Rapar *et al.*, 2021; Basoeki *et al.*, 2022). HPV menginfeksi dan melakukan abrasi pada sel-sel epitel serviks, terutama di daerah *squamocolumnar junction*. Selanjutnya virus tersebut akan menginduksi displasia serviks dan *cervical intraepithelial neoplasia* (CIN) (Pal dan Kundu, 2020). Sebagai respon infeksi, genom HPV akan menyandikan protein struktural, yaitu *early gene* (E1, E2, E4, E5, E6, E7) dan *late gene* (L1, L2). Pada proses onkogenesis, protein E6 dan E7 yang diekspresikan secara berlebihan oleh HPV berperan penting dalam transformasi seluler yang menyebabkan keganasan (Gultom, 2021).

Kanker serviks masih menjadi beban global yang terus meningkat baik secara morbiditas maupun mortalitas. Penyakit ini sering disebut sebagai penyakit disparitas karena terdapat perbedaan dalam insiden dan kematian pada negara maju dan negara berkembang (Vu *et al.*, 2018). Kesenjangan yang terjadi antara negara berkembang dan negara maju bisa saja karena perbedaan sumber daya, negara maju telah menyelenggarakan program vaksinasi dan skrining untuk menurunkan dan memberikan perawatan yang tepat pada kasus kanker serviks. Tidak hanya itu, di negara maju teknologi yang tersedia sudah mendukung untuk membantu mengimplementasikan modalitas perawatan yang tepat. Namun, pada negara berkembang keterbatasan sumber daya dan infrastruktur membuat program pencegahan dan pengobatan pada penyakit ini menjadi terbatas bahkan tidak ada (Rerucha *et al.*, 2018).

Perkembangan kejadian kanker serviks akan menjadi permasalahan kesehatan masyarakat apabila tidak ditangani lebih lanjut. Rata-rata *probabilitas three years survival* pasien kanker serviks stadium 1 sebesar 80%, stadium 2 70%, stadium 3 60%, dan stadium 4 40% (Basoeki *et al.*, 2022). Terkait hal ini, *World Health Organization* (WHO) telah menyerukan strategi intervensi untuk menghilangkan kejadian kanker serviks sebelum tahun 2030. Strategi tersebut disusun atas tiga pilar “90-70-90”, yaitu 90% anak perempuan divaksinasi penuh dengan vaksin HPV sebanyak 2 dosis pada usia 15 tahun; 70% wanita usia 25-45 tahun harus mengikuti skrining dengan tes skrining kinerja tinggi; dan 90% wanita yang terdiagnosis lesi pra-kanker atau kanker serviks harus menerima pengobatan dan perawatan yang memadai (Bhatla *et al.*, 2021).

Cara terbaik saat ini adalah melakukan diagnosis dini melalui skrining kanker serviks dengan tes HPV, tes inspeksi visual asetat (IVA) dan pemeriksaan sitologi (tes pap smear) (Basoeki *et al.*, 2022). Sementara itu, pengobatan kanker serviks disesuaikan dengan stadium kanker serviks. Beberapa metode pengobatan kanker yang telah dikembangkan adalah kemoterapi, radioterapi, dan operasi. Namun, pengobatan konvensional ini memiliki keterbatasan. Dalam aplikasinya, tidak semua tumor dapat dioperasi serta terapi radiasi dan kemoterapi juga dapat merusak sel-sel normal (Lim *et al.*, 2011). Oleh karena itu, dibutuhkan sebuah inovasi pengobatan antikanker untuk menunjang keberhasilan pengobatan kanker

serviks. Penggunaan bahan-bahan alami yang mengandung metabolit sekunder menjadi alternatif yang menjanjikan dalam terapi kanker.

Salah satu bahan alami potensial adalah kurkuminoid, senyawa aktif yang terdapat pada rimpang kunyit (*Curcuma longa*). *C. Longa* merupakan tanaman rimpang yang kaya akan senyawa bioaktif, terutama kurkuminoid, yang merupakan kelompok senyawa fenolik utama di dalam kunyit. Meskipun termasuk dalam golongan fenolik, kurkuminoid memiliki struktur kimia dan sifat biologis yang unik, yang membedakannya dari fenolik sederhana lainnya. Senyawa kurkuminoid terdiri dari kurkumin, desmetoksikurkumin, dan bisdesmetoksikurkumin (Tan dan Norhaizan, 2019). Kurkuminoid bertanggung jawab atas warna kuning khas kunyit dan memiliki aktivitas biologis yang luas, termasuk sebagai antioksidan, anti-inflamasi, dan antionkogen. Berbeda dengan senyawa fenolik sederhana, kurkuminoid memiliki kemampuan tambahan, seperti menghambat proliferasi sel kanker melalui pengaturan ekspresi gen apoptosis dan menekan jalur inflamasi, seperti NF- $\kappa$ B (Kumar *et al.*, 2024).

Salah satu alasan pemilihan *Curcuma longa* dibandingkan dengan jenis *Curcuma* lainnya adalah kandungan kurkuminoid yang lebih tinggi dan lebih stabil, yang memberikan potensi lebih besar dalam aplikasi terapeutik. Selain itu, *Curcuma longa* telah lama digunakan dalam pengobatan tradisional, menunjukkan keamanannya dan efektivitasnya dalam pengobatan berbagai penyakit, termasuk kanker. Kurkuminoid bertanggung jawab atas warna kuning khas kunyit dan memiliki aktivitas biologis yang luas, termasuk sebagai antioksidan, anti-inflamasi, dan antionkogen. Selain digunakan sebagai bumbu masakan, kunyit juga telah banyak dikembangkan sebagai bahan obat tradisional dan modern. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa konsumsi kurkumin sebanyak 12 g/hari selama 3 bulan dapat menginduksi apoptosis dan mencegah proliferasi sel kanker (Tan dan Norhaizan, 2019). Temuan ini menunjukkan potensi besar kunyit sebagai bahan alami yang dapat mendukung keberhasilan pengobatan kanker serviks dengan cara yang lebih aman dan efektif.

Penggunaan kurkumin dalam pengobatan kanker serviks memiliki beberapa keterbatasan. Salah satunya adalah rendahnya bioavailabilitas kurkumin ketika dikonsumsi dalam bentuk oral atau diterapkan secara langsung, yang disebabkan

oleh kelarutannya yang rendah dalam air dan metabolisme yang cepat di dalam tubuh (Zhang *et al.*, 2021). Meskipun kurkumin menunjukkan aktivitas antikanker yang menjanjikan, efektivitas terapeutiknya menjadi terbatas. Untuk mengatasi masalah ini, sistem penghantaran obat telah dikembangkan untuk meningkatkan bioavailabilitas kurkumin dan memungkinkan penghantaran yang lebih terarah ke sel-sel kanker. Salah satu strategi yang menjanjikan adalah penggunaan nanopartikel, yang dapat membawa kurkumin langsung ke lokasi tumor dan memastikan dosis yang lebih tinggi sampai ke target sel kanker, sehingga meningkatkan efektivitas terapi dan mengurangi efek samping pada sel sehat. Sistem penghantaran obat ini juga dapat mengurangi metabolisme kurkumin di tubuh, mempertahankan konsentrasi aktif dalam sirkulasi tubuh lebih lama, dan memberikan kontrol yang lebih baik atas waktu dan laju pelepasan obat (Yeo *et al.*, 2022). Dengan teknologi penghantaran obat, kurkumin dapat dimanfaatkan secara lebih efektif untuk pengobatan kanker serviks.

Penelitian terbaru telah melaporkan pengembangan green sintesis dengan sistem penghantaran terapi yang tertarget berupa nanopartikel (Willian dan Pardi, 2021). Nanopartikel emas (AuNP) hadir sebagai *alternatif* terapi antikanker yang sangat menjanjikan karena biokompatibilitas, kestabilan kimia, dan kemampuannya untuk dimodifikasi secara struktural, menjadikannya kandidat ideal untuk aplikasi medis, terutama dalam terapi kanker serviks (Sandeep *et al.*, 2024). Nanopartikel emas ini berfungsi sebagai sistem penghantaran obat terarah yang dirancang untuk menghantarkan terapi langsung ke lokasi sel kanker tanpa merusak sel sehat, meningkatkan efisiensi terapi, dan mengurangi efek samping (Kumar *et al.*, 2024). Selain itu, AuNP juga memiliki potensi dalam regulasi ekspresi gen onkogenik E6 HPV. Protein E6 yang diekspresikan oleh HPV berinteraksi dengan protein p53 dalam sel inang, yang berperan dalam penghambatan apoptosis, memungkinkan transformasi seluler menjadi ganas. Dengan membawa molekul penghambat gen E6 pada permukaannya, AuNP dapat mengganggu proses ekspresi gen ini, sehingga memperlambat dan mencegah perkembangan sel kanker (Kumar *et al.*, 2024; Sultana *et al.*, 2023). Melihat potensi terapeutik nanopartikel emas (AuNP) dalam penghantaran terapi terarah dan pengaturan ekspresi gen, peneliti tertarik menggabungkannya dengan kurkuminoid dari kunyit. Kombinasi ini

diharapkan dapat meningkatkan efektivitas terapi kanker serviks dengan menargetkan sel kanker secara langsung dan meminimalkan efek samping.

## **1.2 Rumusan Masalah**

1.2.1 Bagaimana pengaruh nanopartikel emas fraksi kurkuminoid terhadap proliferasi Sel HeLa kanker serviks?

1.2.2 Bagaimana efektivitas nanopartikel emas fraksi kurkuminoid kunyit terhadap potensi antionkogenik E6 HPV pada Sel HeLa kanker serviks?

## **1.3 Tujuan Penelitian**

### **1.3.1 Tujuan Umum**

Tujuan umum dari penelitian ini adalah untuk mengeksplorasi nanopartikel emas sebagai sistem penghantaran obat fraksi kurkuminoid kunyit terhadap ekspresi gen E6 HPV pada sel HeLa kanker serviks.

### **1.3.2 Tujuan Khusus**

- 1 Menilai kemampuan fraksi kurkuminoid kunyit sebagai bioreduktor dalam sintesis nanopartikel emas, serta mengevaluasi interaksi antara fraksi kurkuminoid dan larutan emas ( $\text{HAuCl}_4$ ) untuk menghasilkan nanopartikel emas yang stabil.
- 2 Menganalisis karakteristik fisik nanopartikel emas yang dihasilkan, termasuk distribusi ukuran dan stabilitas, untuk menilai potensi aplikasinya sebagai sistem penghantaran terapeutik dalam pengobatan kanker.
- 3 Menilai efek sitotoksik nanopartikel emas fraksi kurkuminoid kunyit terhadap sel HeLa kanker serviks, dengan fokus pada penurunan viabilitas sel dan penghambatan proliferasi sebagai indikasi potensi terapeutiknya.
- 4 Mengevaluasi kemampuan nanopartikel emas fraksi kurkuminoid kunyit dalam meregulasi ekspresi onkoprotein HPV E6 pada sel HeLa, untuk memperkuat potensinya sebagai agen antionkogenik dan mendukung aplikasinya dalam pengobatan kanker serviks yang disebabkan oleh infeksi HPV.

## **1.4 Manfaat Penelitian**

### **1.4.1 Manfaat Bagi Peneliti**

Penelitian ini bermanfaat sebagai sarana untuk mengembangkan ide dan gagasan serta memberikan wawasan lebih mendalam mengenai mekanisme kerja nanopartikel emas dalam penghantaran obat berbasis fraksi kurkuminoid kunyit (*Curcuma longa*) dan potensinya dalam terapi kanker serviks, khususnya terkait regulasi gen E6 HPV.

### **1.4.2 Manfaat Bagi Ilmu Pengetahuan**

Penelitian ini diharapkan dapat menjadi acuan untuk meningkatkan ilmu pengetahuan dan penelitian mengenai pengembangan terapi penyakit kanker serviks. Selain itu, penelitian ini juga bermanfaat untuk memberikan kontribusi signifikan dalam perkembangan ilmu pengetahuan terutama di bidang kesehatan, dengan menawarkan pendekatan inovatif berbasis bahan alami untuk terapi kanker yang lebih efektif dan aman.

### **1.4.3 Manfaat Bagi Bidang Kesehatan**

Diharapkan penelitian ini dapat menjadi alternatif pengobatan bagi masyarakat dan diterapkan lebih lanjut dalam bidang klinis sebagai obat antikanker yang dapat menurunkan morbiditas dan mortalitas pasien kanker serviks.

### **1.4.4 Manfaat Bagi Universitas**

Hasil penelitian ini sebagai media pengimplementasian Tri Dharma Perguruan Tinggi, menambah koleksi publikasi ilmiah universitas, meningkatkan reputasi, dan memperkuat kontribusi universitas terhadap pengembangan ilmu pengetahuan di bidang nanoteknologi dan biomedis.